

*Ermelindo Del Nero Júnior**,
*Eduardo Villaça Lima ***

DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS E SUA IMPORTÂNCIA NA ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA DOS EDEMAS

Define-se edema como o aumento da quantidade de líquido contido no tecido intersticial, devido à infiltração de líquido seroso ou plasmático proveniente do espaço intravascular¹.

Vários fatores entram na patogenia do edema e, para entendê-los, deve-se estar familiarizado com a dinâmica dos líquidos e eletrólitos no organismo, particularmente da água, do sódio e do potássio, principais responsáveis pela sua formação.

A água total do organismo humano corresponde a 45 a 50% do peso corporal da mulher e a 55 a 60% do homem adulto², contida em dois grandes compartimentos separados pela membrana celular: a água intracelular e a extracelular. Aproximadamente 50% dessa água se encontra nos músculos, 20% na pele, 10%, no sangue e 20% no restante do organismo humano. Deve-se frisar que o líquido extracelular apresenta uma composição hidroeletrólítica totalmente diversa da do intracelular.

A distribuição normal de água e eletrólitos no organismo é de grande importância para a rigidez do indivíduo. Assim, a administração de excesso de água pode resultar em diminuição da concentração eletrólítica e da osmolaridade dos líquidos orgânicos, causando sérias perturbações funcionais. Por outro lado, a perda acentuada de água ou a administração excessiva de sais pode ocasionar elevação da osmolaridade dos líquidos orgânicos, com graves repercussões para a saúde do indivíduo.

Sabe-se que o íon mais importante na regulação da pressão osmótica do líquido extracelular é o sódio, enquanto o potássio representa papel semelhante em relação ao líquido intracelular.

Desse modo, o clínico deverá estudar as alterações de volume, de concentração, de pH e de distribuição dos líquidos orgânicos, bem como as alterações de concentração dos íons específicos, que caracterizam as síndromes de alterações hidroeletrólíticas.

DINÂMICA LÍQUIDA

Admite-se que a concentração dos solutos nos diversos compartimentos do organismo seja aproximadamente a mesma, em virtude de serem as membranas que os separam permeáveis à água. Esse fato é de grande importância não só na elucidação de uma série de alterações hidroeletrólíticas, como também no planejamento terapêutico de diferentes situações clínicas.

A fim de manter isotônicos os diversos setores hídricos do organismo, sempre que houver alteração na osmolaridade de um compartimento, haverá redistribuição de água. O meio extracelular constitui o compartimento que sofre alterações osmóticas com maior frequência. Como o sódio é o íon que se encontra em maior concentração no líquido extracelular, suas variações orgânicas acarretam sempre redistribuição de água entre os compartimentos intra e extracelulares. Assim, o aumento na concentração de sódio, conseqüente ao excesso de ingestão de sal, provoca a passagem de água do líquido intracelular para o extracelular. Por outro lado, a diminuição da ingestão de sódio determina movimento de água do exterior para o interior das células, acarretando diminuição do volume do líquido extracelular.

Os íons sódio e potássio movimentam-se através da membrana celular por processo chamado de “transporte ativo”, que consiste na movimentação de partículas contra um gradiente de concentração, elétrico ou pressão.

Admite-se que esse mecanismo seja dependente de um transportador, cuja natureza química ainda não está bem definida, e de um sistema de transporte, cuja especificidade é determinada pela natureza química do transportador^{3,4}. Deste modo, o sódio no interior da célula combina-se com um transportador e na superfície da membrana, para formar o complexo NaY. Esse se difunde para a superfície externa, onde o sódio é liberado; após essa fase, o

* Professor-Docente-Livre de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor Divisão de Métodos Gráficos do Instituto do Coração SS. João Paulo II do Hospital das Clínicas da FMUSP.

** Médico-Assistente da Divisão de Métodos Gráficos do Instituto do Coração SS. João Paulo II do Hospital das Clínicas da FMUSP.

transportador Y altera levemente sua composição química, originando o transportador Z. Esse, por sua vez, combina-se com o potássio, para formar o complexo KZ, que se difunde para a superfície interna da membrana, onde encontra energia necessária para desacoplar K de Z. Deve-se ressaltar que, em condições de repouso, a membrana celular é cerca de cem vezes mais permeável ao potássio que ao sódio.

O mecanismo do transporte de sódio, denominado de “bomba de sódio”, é muito importante para numerosas funções do organismo, sendo uma das principais a de evitar a turgescência da célula. Além da depleção do sódio, esse mecanismo forma um potencial elétrico na membrana celular, que apresentará a parte externa positiva. Como consequência, quase todos os íons negativos difusíveis são impelidos para a parte externa da célula, através de mecanismo de osmose, ocasionando movimento de água para fora da célula, no sentido de restabelecer o equilíbrio osmótico dos compostos orgânicos intracelulares, a fim de impedir a intumescência da célula.

Item dos mais importantes, quando se considera o doente com alterações metabólicas hidro-eletrolíticas, é a análise das vias normais ou patológicas de perdas e ganhos de água e eletrólitos.

Normalmente, o centro da sede, situado ao nível do hipotálamo regula a ingestão oral de água. Diversos autores verificaram que a administração de sódio em excesso condiciona aumento da ingestão de água, suficiente para normalizar a osmolaridade sérica^{2,4,5}. Além desse mecanismo, o organismo pode obter água utilizando a chamada água endógena, produto final do metabolismo de vários nutrientes, ou a água contida nos alimentos ingeridos, absorvida pelos intestinos.

Desse modo, podem-se admitir três fontes de entrada de água no organismo: água ingerida, água contida nos alimentos (carne = 70% de água; frutas e verduras = quase 100%), e água produzida pela oxidação dos hidratos de carbono, proteínas e gorduras.

Quanto à perda, continuamente se elimina água pelo ar expirado, pela transpiração, pela urina e pelas secreções do aparelho digestivo. Para manter-se o balanço hídrico adequado, a água deve ser obtida em quantidades suficientes para repor as citadas perdas. A aferição dessas permite estabelecer as necessidades diárias de água.

DINÂMICA DO POTÁSSIO

O potássio é íon predominantemente intracelular, que desempenha papel importante no metabolismo da célula viva. Conseqüentemente, as funções celulares podem apresentar-se comprometidas quando há desequilíbrio orgânico desse íon. Além disso, a relação entre as concentrações intra e extracelulares do potássio é extremamente importante, pois dela depende o potencial transmembrana de repouso das células nervosas e musculares.

A manutenção do equilíbrio orgânico do potássio depende de sua distribuição normal no interior das células,

no líquido extracelular e de sua excreção renal.

Quando ocorre perda de potássio do líquido do extracelular verifica-se tendência à saída desse íon do interior da célula, no sentido de fazer com que a caliemia retorne à normalidade. Por outro lado, níveis excessivos de potássio no líquido extracelular favorecem a entrada de potássio na célula, mecanismo que tende a restabelecer o equilíbrio entre os compartimentos extra e intracelulares.

Assim, quando uma pessoa de 60 kg bebe de uma vez o conteúdo de três copos de suco de laranja, poderia ocorrer um aumento, potencialmente perigoso, de 2,1 mEq/l na concentração de potássio do plasma, se admitirmos um volume extracelular de aproximadamente 15 litros. Tal fato, porém, é evitado pela entrada da maior parte da sobrecarga de potássio para dentro da célula, até que o excesso do íon possa ser excretado pela urina.

Dentre os fatores orgânicos que influenciam as concentrações plasmáticas de potássio, destacam-se o pH do sangue arterial e a taxa de insulina circulante⁶. A insulina promove a entrada de potássio nas células dos músculos estriados e do fígado^{7,8}. Por sua vez, a secreção de insulina pelo pâncreas está ligada à concentração plasmática do potássio.

Embora pequenas quantidades de potássio sejam normalmente eliminadas nas fezes e no suor, a urina é a principal via de eliminação dessas concentrações plasmáticas de potássio, des dos alimentos ingeridos - dos níveis orgânicos de aldosterona, do anion ligado ao sódio e do fluxo no local da secreção tubular distal⁹.

Hipopotassemia

A hipopotassemia pode resultar da diminuição acentuada da ingestão de alimentos que contêm potássio, do aumento da entrada desse íon no interior das células ou do exagero de sua excreção.

A ingestão normal de potássio pelos alimentos varia entre 40 e 120 mEq/dia⁶. Quando verifica redução dessa taxa, o rim pode diminuir a excreção de potássio a um mínimo de 5 a 20 mEq/dia^{10,11}. Considerando a existência de quantidades apreciáveis de potássio na composição das carnes, frutas e alguns legumes a diminuição acentuada da ingestão de alimentos que o contêm pode ser considerada como causa rara de hipopotassemia, ao menos em pessoas normais.

A hipersecreção de insulina pode acarretar hipopotassemia, pelo exagero da entrada potássio no interior das células dos músculos estriados e do fígado. A ocorrência de alcalose metabólica é outra causa importante de hipopotassemia; na alcalose há liberação de íons para o líquido extracelular, na tentativa de diminuir o pH desse compartimento. Com isso, verifica-se passagem de sódio e potássio para o interior da célula, resultando em diminuição da caliemia, para preservar a neutralidade elétrica no meio^{12,13}.

Portadores de anemia megaloblástica em uso de ácido fólico e vitamina B₁₂ podem tam-

bém apresentar redução dos níveis plasmáticos de potássio, provavelmente devido a excesso de utilização de íons potássio pelas hemácias recém-formadas e pelas plaquetas¹⁴.

A excreção de potássio pelos rins realiza-se, primordialmente, pelos túbulos distais. Quando ocorre excesso de mineralocorticóides em circulação, como a aldosterona, observa-se aumento da reabsorção de sódio e da secreção de potássio e hidrogênio ao nível dos túbulos distais¹⁵. Como a reabsorção de água acompanha a de cloreto de sódio nos túbulos proximais e nas alças de Henle, ocorre aumento do fluxo distal nos estados que apresentam reabsorção diminuída desse sal nessas porções do glomérulo. Esse seria o mecanismo de alguns diuréticos que aumentam o fluxo distal e, em consequência, a secreção de potássio pelos rins¹⁶. Em certas doenças renais, a capacidade de conservar o sódio encontra-se diminuída. Se o comprometimento da reabsorção de sódio ocorrer nos túbulos proximais ou nas alças de Henle, haverá aumento concomitante do fluxo nos túbulos distais e da secreção de potássio pelos rins^{17,18}.

Deve-se notar que as dietas ricas em sódio podem contribuir para o desenvolvimento de hipopotassemia, se outros fatores estiverem presentes¹⁹.

A administração de carbenicilina, em pacientes com volume sanguíneo diminuído, pode determinar aumento da secreção de potássio, com aparecimento de hipopotassemia e alcalose metabólica²⁰. Resposta renal semelhante pode ser observada após a administração de grandes doses de penicilina sódica²¹.

Accentuadas perdas gastrintestinais podem, também, ser causa de hipopotassemia, como se observa em casos de vômitos e diarreia importantes^{22,23}, fístulas intestinais, excesso de secreções dos colos por adenoma viloso²⁴ ou por abuso crônico de laxativos²⁵.

Perdas significativas por sudorese intensa também podem acarretar hipopotassemia, principalmente se considerarmos que a quantidade diária de suor pode ultrapassar dez litros, como ocorre nos indivíduos que executam esforços intensos em climas quentes²⁶.

A hipopotassemia exerce duplo efeito sobre a excreção de sódio: diminui tanto a capacidade orgânica de excretar uma sobrecarga desse íon, como a de conservá-lo em grau máximo. A depleção de potássio, desse modo, pode levar à retenção de sódio, com conseqüente formação de edemas, em indivíduos submetidos a dieta rica em sal^{1,25,27}. Por outro lado, a capacidade de aumentar a reabsorção de sódio e de diminuir sua concentração na urina a menos de 10 mEq/l em casos de depleção de volume circulante, também está comprometida na hipopotassemia^{28,29}, embora o mecanismo desse fenômeno não tenha sido ainda esclarecido.

Sintomas e sinais da hipopotassemia - Os sintomas provenientes da hipopotassemia estão diretamente relacionados à deteriorização dos músculos lisos e estriados, da função renal e da condição cardíaca.

Dados recentes sugerem que os efeitos do potássio sobre o potencial da membrana deva ser complexo⁶. Embora o potencial de repouso possa estar aumentado nos graus

mínimos de hipotassemia e fraqueza muscular, ele pode estar realmente diminuído em pessoas com astenia muscular e rbdomiólise graves^{30,31}. Esse efeito se deve provavelmente à alteração da permeabilidade da membrana produzida pela depleção acentuada de potássio.

Na hipopotassemia, o tipo de fraqueza muscular é característico^{32,33}. Há envolvimento primeipal dos músculos das extremidades inferiores, especialmente do quadríceps. Nos casos mais graves, os músculos do tronco, extremidades superiores e, eventualmente, da respiração, ficam comprometidos. Poderá ocorrer a morte, por insuficiência respiratória. Câibras, parestesias, tetania, sensibilidade e atrofia muscular também podem ocorrer³³. Além disso, os músculos lisos do trato gastrintestinal podem ser envolvidos, produzindo íleo paralítico, distensão abdominal, anorexia, náuseas, vômitos e constipação⁶.

Correção da hipopotassemia - A administração do íon potássio pode ser realizada através de vários preparados, disponíveis para uso oral ou endovenoso, entre os quais se incluem o cloreto, o bicarbonato, o fosfato e o gluconato de potássio. O cloreto de potássio apresenta duas vantagens principais sobre os demais sais. Em primeiro lugar, a alcalose metabólica comumente apresenta-se associada à hipopotassemia. A maioria de seus portadores mostra redução do cloro circulante, devido a vômitos ou ao uso de diuréticos. Nesses casos, a administração do cloro é essencial para a correção tanto da alcalose como do “deficit” de potássio, sendo o emprego de outros sais de potássio menos eficiente para produzir equilíbrio positivo desse íon, além de poder agravar a alcalose^{34,35}. Em segundo lugar, uma vez que a concentração extracelular de potássio (Ke) é bem menor que, sua concentração intracelular (Ki), a relação Ki/ Ke é influenciada primariamente pelas alterações do Ke. Conseqüentemente, nos pacientes com hipopotassemia grave que apresentam intensa fraqueza muscular ou alterações eletrocardiográficas importantes, o objetivo do tratamento é aumentar rapidamente o Ke. Estudos indicam que, administrando-se doses iguais de cloreto de potássio e bicarbonato de potássio, verifica-se aumento significativamente maior da potassemia com o primeiro. Essa diferença se relaciona, provavelmente, à maior capacidade do radical bicarbonato em entrar no interior das células em relação ao cloro, que permanece, em maior quantidade, limitado ao líquido extracelular. Desse modo, para manter a neutralidade elétrica, o potássio acompanha o radical HCO₃ para o interior das células, observando-se menor aumento da potassemia quando se administra bicarbonato de potássio. O cloreto de potássio pode ser administrado por via oral, sob a forma de xarope, comprimidos efervescentes ou em matriz de cera. Embora possa ser usado sob a forma de drágeas de revestimento entérico, segundo alguns autores essa preparação deve ser evitada, por causa da incidência relativamente alta de ulcerações e/ou estenose do intestino delgado que pode ser observada nessa eventualidade^{36,37}.

Esse efeito da apresentação entérica é atribuído ao acúmulo local de altas concentrações

de potássio, à medida que o revestimento se dissolve rapidamente no pH alcalino do intestino delgado do paciente. Segundo alguns autores, o potássio libera-se lentamente dos comprimidos com matriz de cera, diminuindo acentuadamente a frequência de lesões intestinais. Deve-se ressaltar que as formas de liberação lenta podem causar lesões esofágicas, gástricas e intestinais altas quando há obstrução subjacente, como ocorre, por exemplo, em casos de grande aumento do átrio esquerdo, quando essa estrutura comprime o terço inferior do esôfago, e quando há diminuição da motilidade intestinal^{38,39}. Nessas condições, deve-se evitar a administração de potássio por via oral, ou praticá-la com os devidos cuidados de diluição do sal.

Preocupações especiais devem ser tomadas quanto à administração de potássio em pacientes que se encontram em uso de digitálicos, em estado de coma e em portadores de hepatopatias graves. Nessas circunstâncias, deve-se agir tanto no sentido de prevenir nova perda de potássio como no de corrigir sua deficiência, aumentando os níveis de potassemia pela administração de cloreto de potássio ou incrementando a ingestão de alimentos ricos em potássio, como o suco de laranjas e as bananas. Embora esse último procedimento possa parecer ideal para a correção da hipopotassemia, ele nem sempre é suficiente.

Hiperpotassemia

Essa ocorrência é rara em pessoas normais, pois o organismo é extremamente eficiente no sentido de prevenir o acúmulo excessivo de potássio no líquido extracelular⁶. Assim, os indivíduos normais mantêm o equilíbrio de potássio, mesmo quando há grandes ingestões desse íon. A ausência de hiperpotassemia em indivíduos que ingerem acima de 500 mEq/dia, quando a ingestão diária normal é de 40 a 120 mEq/dia, constitui exemplo clínico da capacidade de adaptação orgânica aos níveis de potássio circulante⁴⁰.

Admite-se que, para ocorrer hiperpotassemia conseqüente a aumento do ingresso de potássio no organismo, por via oral ou endovenosa, é necessário que haja comprometimento da entrada desse íon no interior da célula ou diminuição de sua excreção urinária⁶.

A hiperpotassemia pode ocorrer quando há passagem excessiva de potássio do comportamento intracelular para o líquido extracelular.

No laboratório, a potassemia é geralmente determinada calculando-se a concentração de potássio no soro. Deve-se notar que em indivíduos normais uma pequena quantidade de potássio é liberada pelos glóbulos brancos e pelas plaquetas durante o processo de coagulação do sangue⁴¹. Esse fenômeno pode alterar a aferição da quantidade real do potássio no soro quando dosamos a potassemia, principalmente nos pacientes com leucocitose ou trombocitose acentuadas. Nesses casos, há maior quantidade de potássio liberada durante o processo de coagulação sanguínea, acarretando altas concentrações do íon no soro. Esses fatores de erro diagnóstico devem

ser suspeitados quando não encontramos causas aparentes para aumentos da concentração de potássio no soro de alguns pacientes.

Tanto a acidose como a deficiência de insulina podem, também, acarretar hiperpotassemia. A acidose, porque altera o mecanismo normal de troca de cátions entre as células e o líquido extracelular^{42,43}; a hipoinsulinemia, porque reduz a capacidade celular de acumular o potássio.

Nos estados de hipermetabolismo tecidual pode-se, igualmente observar o aparecimento de hiperpotassemia.

Na prática diária, uma das causas mais importantes de hiperpotassemia é a administração de doses excessivas de digitálicos, circunstância na qual a “bomba de sódio-potássio” da fibríocárdica pode ser inibida.

A administração de succinilcolina, procedimento comum em anestesia geral, pode também provocar hiperpotassemia, principalmente em portadores de politraumatismos, tétano, queimaduras, doenças neuromusculares^{44,45}. A succinilcolina, despolarizando a membrana celular, determina redução de seu potencial de repouso, tornando o interior da célula eletronegativo, o que favorece a movimentação de potássio com carga positiva do interior das células para o líquido extracelular.

Causas de diminuição da excreção urinária de potássio são a insuficiência renal, a redução do efeito da aldosterona e a depleção do volume sangüíneo. Na insuficiência renal, somente na fase oligúrica final vamos notar elevação da concentração plasmática de potássio^{46,47}. Isso porque, à medida que o número de nefrons funcionantes diminui, a excreção de potássio por nefron aumenta, procurando manter o equilíbrio desse íon no sangue. Quanto à aldosterona, sua secreção é estimulada pelo aumento do potássio plasmático. Como resultado da diminuição do volume sangüíneo circulante, reduz-se a oferta de sódio e água aos túbulos distais, com a conseqüente diminuição da excreção de potássio e tendência à hiperpotassemia. Nos pacientes submetidos a dietas pobres em sódio ou que apresentam perdas de sódio e água importantes e não substituídas, pode ocorrer depleção de volume sangüíneo, com conseqüente diminuição da perfusão renal e da excreção de potássio.

Sintomas e sinais da hiperpotassemia - As alterações produzidas pela hiperpotassemia são essencialmente limitadas à fraqueza muscular e ao distúrbio da condução cardíaca.

A fraqueza e a paralisia muscular geralmente não aparecem até que a potassemia atinja valores superiores a 8 mEq/l⁴⁸⁻⁵⁰. A fraqueza muscular inicia-se pelas extremidades inferiores, de caráter ascendente, atingindo os músculos do tronco e das extremidades superiores⁵¹. Geralmente são poupados os músculos respiratórios.

Para o lado do coração, os distúrbios de condução representam o maior perigo para o paciente com hiperpotassemia, podendo ocorrer fibrilação ventricular e assistolia.

Correção da hiperpotassemia - As medidas terapêuticas são determinadas pelo grau de intoxicação apresentado pelo paciente, e podem visar à movimentação do potássio do extracelu-

lar para o interior da célula ou sua eliminação do organismo. De qualquer forma, em casos de hiperpotassemia deve-se interromper os diuréticos poupadores de potássio e eliminar as fontes exógenas desse íon.

Na hiperpotassemia, alguns autores preconizam a administração de cálcio como proteção, devido a seu efeito sobre o potencial limiar celular, diminuindo-o⁵². No entanto, esse efeito protetor é rápido, de eficácia muito transitória, o que limita o uso do cálcio apenas aos portadores de grave intoxicação pelo potássio.

Nos pacientes não-diabéticos, o uso de glicose aumenta a secreção endógena de insulina, com a conseqüente diminuição da concentração plasmática do potássio⁵³⁻⁵⁶.

A administração de bicarbonato de sódio, especialmente nos portadores de acidose metabólica, é útil para diminuir os níveis de hiperpotassemia, pois a alcalose resultante tende a deslocar o potássio para o interior das células⁵⁷.

Embora não se conheça o mecanismo pelo qual a hiponatremia aumenta a toxicidade do excesso de potássio sobre o coração, reconhece-se que o uso de soluções hipertônicas de sódio pode ser benéfico em caso de hiperpotassemia.

Deve-se frisar, entretanto, que todas essas medidas são eficazes somente por um curto período, devendo ser acompanhadas de outras que visam à remoção do excesso de potássio do organismo como, por exemplo, a administração de diuréticos resinas troca-cátions, diálise peritoneal ou hemodiálise.

DINÂMICA DO SÓDIO

A osmolaridade de uma solução está relacionada com o número de partículas do soluto por quilograma de água. Desde que os sais de sódio (NaCl e NaHCO₃) são os principais osmóles extracelulares e plasmático, a concentração do sódio plasmático seria a principal determinante da osmolaridade do plasma⁶.

Alterações da natriemia podem produzir-se por modificações do equilíbrio dos solutos e da água. Fisiologicamente, as variações da osmolaridade do plasma produzem gradientes osmóticos entre os líquidos extra e intracelulares, resultando em fluxo de água entre esses compartimentos, para estabelecer o equilíbrio osmótico. A administração de cloreto de sódio resulta em aumento da osmolaridade do líquido extracelular, com conseqüente movimento de água para fora das células. Quando se atinge o equilíbrio, as osmolaridades dos líquidos extra e intracelulares, bem como a natriemia, estarão aumentadas. Devido à redistribuição de água, o volume do líquido extracelular estará aumentado, e o do intracelular, diminuído. O resultado fisiológico final é o aumento idêntico nas osmolaridades do líquido extracelular, pela sobrecarga de cloreto de sódio, e do intracelular, pela perda de água.

Quando se administra água ao organismo vivo, ocorre queda inicial da osmolaridade do líquido extracelular e, a seguir, passagem da água para o interior das células. Esse equilíbrio se caracteriza pela diminuição da osmolaridade dos líquidos extra e intracelulares, bem como da natriemia,

e pela expansão do volume dos compartimentos intra e extracelulares.

O efeito da administração de cloreto de sódio isotônico e de água, entretanto, está limitado à expansão apenas do volume do líquido extracelular, pois não havendo alteração da osmolaridade, não se verifica passagem de água do exterior para o interior das células, não se observando modificações na composição do líquido intracelular.

Hiponatremia

A hiponatremia pode ocorrer por perda dos íons sódio e potássio ou pela retenção de água. A resposta normal à hiposmolaridade resultante é a suspensão da sede e da secreção do hormônio antidiurético da hipófise (HAD), com conseqüente aumento da excreção de água e restabelecimento da osmolaridade normal.

Uma das causas principais de hiponatremia é a depleção do chamado volume circulante efetivo. A depleção de ambos os compartimentos, intravasculares e intersticial, pode ser produzida pela perda excessiva de sódio e água pelo trato gastrointestinal, rins, pele ou em alguns estados, como nas queimaduras extensas. Nas afecções que produzem edema ou sequestrações extravasculares de líquido, como a ascite, pode ocorrer diminuição do volume circulante efetivo, muito embora se encontre aumentado o volume extracelular total.

Nos pacientes com redução da capacidade de excretar água, o volume retido é diretamente proporcional à ingestão hídrica. Como a hipovolemia estimula a sede, a ingestão de água determina maior tendência para hiponatremia. Além disso, portadores de depleção de volume circulante devido a vômitos, diarréias ou uso abusivo de diuréticos podem apresentar hipopotassemia, a qual pode desencadear hiponatremia porque, nessa circunstância, há tendência para a entrada de sódio no interior da célula. Nesses pacientes, a simples administração de potássio, desacompanhada de medida que visam à reposição do volume líquido, pode corrigir o distúrbio eletrolítico, elevando a natriemia até os níveis normais.

A ocorrência de hiponatremia pode estar relacionada à insuficiência renal, à insuficiência supra-renal e às condições que determinam secreção inadequada de hormônio antidiurético (HAD). Do ponto de vista fisiopatológico, o excesso de atividade do HAD acarreta retenção de água, com a conseqüente expansão do volume circulante e maior concentração de sódio na urina (acima de 20 mEq/l).

As condições clínicas que podem apresentar excesso de atividade de HAD estão expostos na tabela I.

A hiponatremia apresenta grande importância clínica porque, à medida que a osmolarida-

de do plasma diminui, se cria gradiente osmolar através da barreira hemato-encefálica, que acarretará excessiva passagem de água para o encéfalo. Essa hiperidratação cerebral seria responsável pelos sintomas de hiposmolaridade, primariamente de ordem neurológica. Admite-se que a gravidade dos sintomas neurológicos esteja diretamente relacionada ao grau e à rapidez com que se instala

TABELA I - Condições clínicas que podem apresentar atividade excessiva do hormônio antidiurético (HAD).

A - Aumento da produção hipotalâmica do HAD
1. Doenças neuropsiquiátricas: meningite, encefalite, processos vasculares (trombose, hemorragia), neoplasias cerebrais, miscelânea (porfirias intermitentes, psicoses agudas).
2. Drogas: clorpropamida, vincristina ⁵⁸ , ciclofosfamida ⁵⁹ , carbamazepina ⁶⁰ , tiotixene ⁶¹ .
3. Infecções pulmonares: tuberculose ⁶² , pneumonia virótica bacteriana ⁶³ .
4. Pós-operatório
5. Endócrinas
6. Idiopáticas
B - Produção não hipotalâmica do HAD
1. Carcinomas (broncogênico, duodenal, pâncreas, timo) ^{64,65}
2. Tbc pulmonar
C - Potencialização do efeito do AD
1. Clorpropamida
2. Tolbutamida
D - Administração exógena do HAD
1. Vasopressina
2. Ocitocina

a redução da osmolaridade do plasma.

Deve-se frisar que, nos pacientes hiponatriêmicos com elevação da osmolaridade do plasma decorrente de hiperglicemia, os sintomas apresentados resultam da hiperosmolaridade existente. A distinção entre os dois referidos estados de osmolaridade é de grande importância, tendo em vista o tratamento a ser seguido, que visará a aumentar ou diminuir a osmolaridade plasmática, conforme o caso.

Sintomas e sinais da hiponatriemia - Em geral, à medida que a natriemia diminui abaixo de 125 mEq/l, o paciente começa a se queixar de náuseas e mal-estar⁶. Entre 110 e 120 mEq/l, aparecem cefaléia, letargia e obnubilação. Quando a natriemia está abaixo de 110 mEq/l aparecem convulsão e coma⁶⁷. Nessa fase, se a natriemia não for corrigida rapidamente poderá ocasionar danos neurológicos irreversíveis.

Correção da hiponatriemia - Para a eficácia do tratamento deve-se reconhecer, em primeiro lugar, o estado de osmolaridade do plasma do paciente.

Quando a depleção de sódio for o fator predominante, deve-se administrar cloreto de sódio até que a natriúria ultrapasse 30 a 40 mEq/l quando, provavelmente, terá sido atingida a reposição adequada do íon.

Nos estados edematosos, o volume extracelular e os solutos totais do corpo estão aumentados e a hiponatriemia constitui apenas um problema de sobrecarga de água. Nesses estados, a ingestão ou administração de sódio servirá apenas para aumentar a intensidade do edema, quando o objetivo

deve ser a remoção do excesso de água. Como o teor de água dos alimentos é aproximadamente igual à perda insensível de água pela pele e pelo trato respiratório, podemos conseguir um balanço hídrico negativo restringindo a ingestão de água a um volume menor que sua eliminação. Se a ingestão diária de água for mantida em 1000 ml, sendo sua eliminação de apenas 700 ml, o paciente continuará a apresentar retenção hídrica. Nesses casos, deve-se abolir a ingestão de água, até que a natriemia atinja um nível seguro.

A depleção verdadeira de volume circulante representa a principal indicação para o emprego de sódio no tratamento da hiponatriemia. Além de substituir o soluto perdido, a depleção de volume irá aumentar a oferta de líquido aos segmentos de diluição, inibindo a liberação de HAD e permitindo a excreção renal do excesso de água.

Os diuréticos agem diminuindo a excreção de água livre pela inibição direta da reabsorção de cloreto de sódio nos segmentos de diluição, e por causar depleção de volume e de potássio⁶. Mais comumente, a hiponatriemia é consequência da hipovolemia que ocorre nos pacientes não-edemaciados. Nesses casos, a depleção de sódio indica a necessidade de interrupção dos diuréticos. Além disso, os diuréticos podem contribuir para o aparecimento de hiponatriemia nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca ou cirrose hepática. Em tais circunstâncias, o tratamento deve ser orientado no sentido da restrição de água.

Hipernatriemia

Visto que o sódio apresenta pequeno poder de penetrar no interior das células, o aumento da osmolaridade do plasma promove a passagem de água de dentro para fora das mesmas, ocasionando desidratação celular, responsável pelos sintomas e hiperosmolaridade dos tecidos orgânicos. A hipernatriemia pode resultar tanto da perda de água maior que a de solutos como, mais raramente, do ganho de sódio.

Como mecanismo básico contra a hipernatriemia, o organismo aumenta a liberação do HAD e a sede, provocando retenção renal de água, no sentido de trazer a concentração plasmática de sódio a níveis normais. Clinicamente, admite-se que o aumento da sede seja o principal fator na prevenção da hipernatriemia.

Qualquer condição que aumente as perdas de líquido pela pele e trato respiratório, como a febre, as infecções respiratórias, as queimaduras extensas ou a exposição prolongada a altas temperaturas predispõem ao aparecimento de hipernatriemia. Mais objetivamente, essas condições podem ocorrer em crianças de pouca idade^{68,69} e em pacientes incapazes de aumentar a ingestão de água em quantidades suficientes para compensar suas perdas hídricas.

Às vezes observam-se perdas exageradas de água pelos rins, como no diabetes insípido, condição na qual há ausência completa ou parcial da secreção de hormônio antidiurético. Em consequência, a reabsorção renal de água diminui, observando-se a eliminação de urina muito diluída. Deve-se ressaltar, entretanto, que de-

vido à grande estimulação da sede, com intenso aumento da ingestão de água, a maioria dos portadores de diabetes insípido consegue manter o equilíbrio da água e a concentração plasmática normal de sódio.

Em certos casos de insuficiência renal por pielonefrite crônica, uropatias obstrutivas e doença cística dos rins, pode-se observar, freqüente e precocemente, perda do poder de concentração da urina⁷⁰. Nesses pacientes, além das alterações anatômicas, ocorre aumento da excreção de solutos por nefron, devido à diminuição do número de nefrons funcionantes.

Em certas circunstâncias, a diurese osmótica diminui a tonicidade da medula renal, ocasionando perda de água por excesso de soluto. Tal fato pode ocorrer em portadores de “diabetes mellitus” em fase de descompensação, quando o excesso de glicose atua como diurético osmótico. Esse mesmo tipo de diurese pode ser também observado nos pacientes em coma, submetidos a excesso de administração de proteínas⁷¹. A perda renal de sódio é outra forma de diurese osmótica. Nesse caso, o primeiro fenômeno que ocorre é a diminuição da reabsorção tubular de sódio, levando à perda desse íon e de água pela urina.

Os diuréticos que inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da alça de Henle tendem a diminuir a concentração urinária, podendo também comprometer a diluição da urina⁷² porém, mais comumente, ocasionam retenção de água e hiponatriemia. A hipernatriemia é uma consequência incomum da terapêutica pelos diuréticos.

As disfunções hipotalâmicas podem, também, causar hipernatriemia, quer por alteração do mecanismo da sede quer por sobrecarga de água.

Hipernatriemia grave pode ser produzida pela sobrecarga de sódio, por ingestão ou por administração aguda de soluções hipertônicas desse íon. Clinicamente, isso pode ocorrer mais facilmente no recém-nascido, sendo ocorrência rara no adulto.

Admite-se que o hiperaldosteronismo primário e a síndrome de Cushing, devidos ao excesso de aldosterona e cortisol, respectivamente, podem causar hipernatriemia.

Sintomas e sinais da hipernatriemia - Os sintomas de hipernatriemia são principalmente neurológicos: letargia, fraqueza muscular, convulsões, coma e morte⁷³, relacionados com o nível absoluto da osmolaridade efetiva do plasma.

Correção da hipernatriemia - A correção demasiadamente rápida da hipernatriemia através da administração de água pode ocasionar edema cerebral, convulsões e morte⁷⁴. À medida que a hiperosmolaridade do extracelular progride, a água deixa abruptamente o cérebro, segundo um gradiente osmótico, com a consequente retração de suas células, ocasionando os quadros acima descritos⁶.

Quando a hipernatriemia se deve à perda de água, a terapêutica é dirigida no sentido de diminuir a concentração plasmática de sódio, pela reposição de água. Também no “diabetes insipidus” nefrogênico, a hipernatriemia pode ser corrigida com a reposição de água.

Nas disfunções hipotalâmicas, a ingestão forçada de

água pode ser a forma mais simples de corrigir a hipernatriemia. Para tanto, o paciente deve ser orientado a beber pelo menos 2000 ml de água por dia, independente da sede. Nos casos em que essa medida não é eficaz, a clorpropamida tem sido utilizada visando a diminuir a concentração plasmática de sódio, no sentido da normalidade⁷⁵⁻⁷⁷. Além do efeito antidiurético, a clorpropamida, provavelmente agindo diretamente no hipotálamo, também parece estimular a sede nesses pacientes, resultando no restabelecimento do padrão de sede⁷⁵.

Nos casos em que há sobrecarga de sódio devido à expansão de volume, a administração de água para diminuir a concentração plasmática de sódio pode desencadear insuficiência cardíaca. A terapêutica visa, portanto, à remoção do excesso de sódio.

MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS EDEMAS

Na formação dos edemas, duas etapas básicas devem ser consideradas: 1) alterações da hemodinâmica capilar, favorecendo a passagem de líquidos do espaço intravascular para o interstício; 2) retenção renal de sódio e água.

Quando ocorre anormalidade primária na dinâmica capilar, há passagem de líquido do espaço vascular para o intersticial, reduzindo o volume plasmático e, conseqüentemente, a perfusão dos tecidos. A diminuição da perfusão renal acarreta retenção do sódio e da água.

Deve-se ressaltar que a remoção do edema por meio da administração de diuréticos, sem que haja a devida correção da anormalidade que o determinou, poderá contribuir para diminuir significativamente o volume do plasma e a perfusão dos tecidos, a níveis clinicamente importantes.

Alterações da hemodinâmica capilar

O movimento de líquido entre o plasma e o interstício é determinado pelas pressões hidrostática e oncótica desses dois compartimentos. Em termos quantitativos, a pressão hidrostática nos capilares e a pressão oncótica das proteínas plasmáticas são os fatores mais importantes da troca de líquidos entre os compartimentos vascular e intersticial. Assim sendo, o aparecimento do edema pode ocorrer por aumento da pressão hidrostática capilar, por diminuição da pressão oncótica do plasma, por aumento da permeabilidade capilar e por elevação da pressão oncótica intersticial.

Aumento da pressão hidrostática capilar - Admite-se que a pressão hidrostática capilar depende do vigor da contração ventricular, e não está intimamente ligada às modificações da pressão arterial. Isso porque, quando há aumento da pressão arterial, observa-se contração do esfíncter pré-capilar, que impede a ocorrência de grandes alterações na pressão hidrostática da microcirculação. Essa seria a razão de os pacientes hipertensos não apresentarem edema dos membros inferiores com maior freqüência.

Por outro lado, o aumento da pressão venosa resulta sempre em elevação da pressão hi-

drostática capilar, criando-se condições para aparecimento de edema.

Diminuição da pressão oncótica do plasma - As proteínas contidas no plasma, principalmente a albumina, exercem importante pressão oncótica, tendendo manter o líquido no espaço vascular. A diminuição acentuada da concentração de albumina do plasma, que pode ser produzida por sua perda pela urina (como na síndrome nefrótica), pelo trato gastrointestinal ou por diminuição da sua síntese pelo fígado, propicia condições favoráveis ao aparecimento de edema, por diminuição da pressão oncótica do plasma.

Aumento da permeabilidade capilar - Nessa condição observa-se a passagem de quantidades anômalas de proteínas plasmáticas para o interstício, com conseqüente elevação da pressão oncótica intersticial e aparecimento de edema.

Aumento da pressão oncótica intersticial - Quando há obstrução importante dos vasos linfáticos, observa-se acentuada diminuição do retorno das proteínas filtradas pelo capilar, verificando-se seu acúmulo no espaço intersticial. O edema resultante, entretanto, só será perceptível quando houver aumento maior que 10 a 15 mm Hg no gradiente hemodinâmico, favorecendo a filtração^{78,79}.

Alguns fatores são importantes para que não se verifique aparecimento de edema. Assim, à medida em que há passagem de líquido para o interstício, ocorre aumento da pressão hidrostática e, por diluição, diminuição da pressão oncótica, fatores que tendem a retardar nova infiltração. Além disso, o fluxo linfático pode ser aumentado várias vezes, permitindo que o excesso de líquido seja totalmente removido do interstício.

Retenção renal de sódio e água

A retenção renal de sódio e água é fator de máxima importância para a formação de edema. Essa situação é encontrada principalmente em portadores de insuficiência renal grave, nos quais a deficiência primária da função renal impede a excreção de sódio e água. Esse fato é de máxima importância para o organismo, pois a regulação renal do volume circulante que efetivamente perfunde os tecidos se processa através do aumento da excreção de sódio quando há excesso de expansão de volume, e da retenção de sódio quando ocorre depleção de volume. Além desse mecanismo, admite-se que o volume circulante efetivo seja diretamente proporcional ao débito cardíaco. No entanto, se houver uma fístula artério-venosa, não haverá alteração do débito cardíaco. Deste modo, a perfusão dos tecidos ficará reduzida, uma vez que o sangue que flui através da fístula está se desviando da circulação capilar⁶. Como resposta, ocorre retenção renal de sódio e água, aumentando o volume sanguíneo e o débito cardíaco⁸⁰.

Admite-se que em alguns casos de insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica e cirrose hepática, existam condições de depleção de volume circulante efetivo,

embora o volume extracelular total se apresente expandido, devido ao líquido intersticial do edema. Nesses casos, a resposta renal é idêntica à observada quando há depleção verdadeira de volume: tentar restabelecer a perfusão dos tecidos pela retenção de sódio e água. Deve-se frisar que não está ainda totalmente elucidado como essas alterações do volume circulante efetivo são percebidas pelo organismo e transmitidas ao rim. De qualquer forma, o aumento da reabsorção tubular de sódio é de primordial importância, embora a diminuição do ritmo de filtração glomerular possa contribuir no mesmo sentido.

A reabsorção tubular de sódio é influenciada por vários fatores, cada um deles podendo contribuir em maior ou menor grau para o aparecimento de edema. Dentre eles, deve-se citar o aumento da secreção de aldosterona, por intermédio do sistema renina-angiotensina^{81,82}, elevação da pressão oncótica peritubular, produzida pelo aumento da filtração⁸³, o aumento do tônus neural simpático⁸⁴, a redistribuição do fluxo sanguíneo renal para fora do cortex⁸⁵ e a ausência do hormônio natriurético⁸⁶.

Ao contrário da excreção renal de água, determinada fundamentalmente pela disponibilidade de HAD, nenhum desses fatores isoladamente parece ter importância primordial na regulação da excreção de sódio.

É opinião unânime que para prevenir o edema deve-se restringir a ingestão alimentar de sódio. Com esse procedimento, a passagem inicial de líquido para o interstício diminui significativamente o volume plasmático. Em conseqüência, observam-se diminuição da pressão arterial e venosa e redução da pressão hidrostática capilar. Essa neutraliza o efeito da hipoalbuminemia, fazendo cessar a entrada de líquido no interstício.

Edema na insuficiência cardíaca congestiva

Shroeder⁸⁷ provou que, limitando-se a ingestão de sódio, pode-se aumentar a diurese e

prevenir a formação de edema. Desde então tem-se atribuído ao sódio papel fundamental na formação do edema da insuficiência cardíaca congestiva. Nessa afecção, deve-se ressaltar a importância renal nas perturbações do metabolismo da água, do sódio, do potássio e de outros eletrólitos, embora ainda subsistam numerosas dúvidas sobre o fator que inicia a cadeia de eventos que leva a esses distúrbios e, conseqüentemente, às manifestações de descompensação cardíaca⁸⁸.

Estudos realizados por Harrison⁸⁹ concluíram, que a elevação da pressão venosa, secundária ao aumento da pressão intracavitária do ventrículo direito, produz edema, como resultado da passagem de água e sódio para o espaço intersticial, devido ao aumento da pressão hidrostática capilar. A retenção hidrossalina a nível dos rins seria secundária e, portanto, simples conseqüência desses eventos.

Procurando explicar o mecanismo da insuficiência cardíaca, Warren e Sead⁹⁰ estabeleceram o conceito da teoria anterógrada, na qual foi proposto que a retenção de sódio e água seria devida às alterações hemodinâmicas renais com redução primária do filtrado glomerular em presença de reabsorção tubular normal.

É possível que, em certas eventualidades, tanto o mecanismo aventado por Harrison como o proposto por Warren e Sead estejam presentes, simultaneamente, na retenção de água e sódio e na formação do edema cardíaco.

Hoje está provado que a diminuição do filtrado glomerular, como fator causal único na retenção de sódio, somente é importante quando essa redução se processa aguda e intensamente^{91,92}. Por outro lado, estudos realizados em animais de experimentação demonstram que reduções crônicas importantes da taxa de filtração glomerular não produzem retenção de sódio⁸⁸. Essas observações sugerem que, em períodos de evolução mais longos, a taxa de reabsorção tubular diminui proporcionalmente, procurando restaurar o equilíbrio glomérulo-tubular⁹³. A descompensação aguda do miocárdio, com diminuição acentuada do débito cardíaco, pode reduzir a excreção de sódio através do mecanismo de redução do filtrado glomerular. Deve-se ressaltar, ainda, que a taxa de filtrado glomerular pode ser normal ou aumentada em portadores de edema e ascite^{94,95}.

Em algumas entidades, embora exista redução do filtrado glomerular, há também alteração da função tubular, com conseqüente reabsorção prejudicada pelos túbulos renais. Devido a esse fato, procurou-se explicar a retenção de água e sódio nos estados edematosos através do aumento da reabsorção tubular.

Vários autores estudaram os aumentos da resistência vascular, da pressão venosa e hidrostática renais, da fração de filtração e a redistribuição do filtrado entre os nefrons⁸⁸. Nessa linha de estudos, Chiaverini e col.⁹⁶ administraram brometo de hexametônio a pacientes com insuficiência cardíaca, com o intuito de, através da diminuição da pressão venosa renal, aumentar a excreção renal de eletrólitos. Mc Donald e col.⁹⁷, através da administração de dopamina em portadores de insuficiência cardíaca, obtiveram vasodilatação renal e diurese sódica⁹⁸.

Outros estudos experimentais^{99,100} demonstraram que a vasodilatação renal unilateral, produzida por agente bloqueador alfa-adrenérgico, provoca aumento da natriurese, sugerindo certa participação da inervação renal na limitação da excreção de sódio. Atualmente, sabe-se que ela não é necessária para que ocorra retenção de sódio e aumento da resistência vascular renal. Esse pode ocasionar retenção de sódio através de mecanismo que aumenta a reabsorção tubular desse íon, por meio do efeito secundário sobre o sistema renina-angiotensina, estimulando a secreção de aldosterona¹⁰¹. Desde que a taxa de filtrado glomerular é quase uma constante em portadores de insuficiência cardíaca, esse poderia ser o mecanismo fundamental. Deve-se frisar, entretanto, que a redução do filtrado glomerular, isoladamente não pode ser responsabilizada pela retenção de sódio na insuficiência cardíaca⁸⁸.

Barger e col.¹⁰² admitem que nos casos que apresentam retenção de sódio haveria redução do filtrado nos nefrons mais curtos e de baixa capacidade de reabsorção, em favor de nefrons mais longos e profundos, com maior capacidade de reabsorção. Essa teoria é de difícil comprovação, pois a

análise da distribuição ao filtrado entre a população de nefrons não é de fácil avaliação e, portanto, não sabemos sua real importância nos estados caracterizados por retenção de sódio.

Alguns pesquisadores^{93,103-106} que estudaram a ação da aldosterona em portadores de insuficiência cardíaca e de outras afecções admitem que exista, nos estados edematosos caracterizados por retenção de sódio, verdadeiro hiperaldosteronismo secundário. Assim, do ponto de vista fisiopatológico, observou-se nesses pacientes coincidência entre o aumento dos níveis de aldosterona e a expansão do líquido extracelular^{107,108}. Um dos primeiros indícios de que o rim deve ser sensível ao aumento da concentração de um hormônio retentor de sódio no plasma foi a observação de que o transporte eletrolítico pelo intestino alterou-se em cães, com formação de ascite experimental, e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva¹⁰⁴. Essas alterações, caracterizadas por diminuição da excreção de sódio e aumento acentuado da excreção de potássio nas fezes, são similares às que ocorrem quando se administram grandes quantidades de esteróides com atividade eletrolítica⁹³.

Os níveis de aldosteronemia são devidos, por um lado, ao aumento de sua secreção e, por outro, à diminuição de sua depuração sangüínea, secundária à diminuição do fluxo hepático causado pela congestão passiva do fígado. Há uma relação inversa entre a remoção de aldosterona e o grau de descompensação cardíaca. Ainda mais, Tait e col.¹⁰⁹ demonstraram diminuição do "clearance" extra-esplânenico de aldosterona na insuficiência cardíaca.

Até recentemente admitia-se que a combinação de aumento da aldosterona e diminuição da filtração glomerular pudesse explicar a alteração do metabolismo do sódio nos estados edematosos⁸⁸. Essa hipótese pode ser afastada parcialmente, desde que foi demonstrado em cães que o balanço de sódio pode ser atingido sem formação de edema, em presença de redução crônica do filtrado glomerular e de administração contínua de mineralocorticóides¹¹⁰.

Em relação ao hormônio antidiurético da hipófise, as evidências de sua hiperatividade como responsável pela formação do edema da insuficiência cardíaca são controversas. Gerest e col.¹¹¹ acreditam que a retenção de água seja secundária à de sódio, visto que a ascite e o edema ocorrem em homens e cães com diabetes insípido. Procurando verificar a participação do hormônio antidiurético e da aldosterona no metabolismo hidrossalino em pacientes com insuficiência cardíaca, Papaléo Netto e col.^{106,112} estudaram os efeitos das dietas de baixo, médio e alto teor sódico, em portadores de insuficiência cardíaca. Na vigência de dieta com baixo teor sódico, observaram balanço negativo de sódio e baixa concentração urinária desse íon; com dietas de médio e alto teor sódico, verificaram balanço nitidamente positivo de sódio e sua maior concentração urinária. Os achados de balanço negativo de sódio e sua baixa concentração urinária, em vigência de dieta de baixo teor sódico, levou os autores a supor a ocorrência de diminuição da atividade antidiurética

Provavelmente as dietas de baixo teor sódico, acarretando menor absorção e difusão desse íon, tenderiam a provocar hiposmolaridade plasmática, responsável pela diminuição do hormônio antidiurético circulante, com conseqüente diurese hídrica^{106,112}.

Edema na doença hepática

A ascite é uma condição que pode estar presente em várias afecções, como a cirrose hepática, a insuficiência cardíaca e a síndrome nefrótica.

Acredita-se que o principal fator para o aparecimento da pressão hidrostática da veia porta¹¹³, aparecimento de ascite na doença hepática é o aumento¹¹⁴ do fígado. Esse resultaria da obstrução venosa pré-sinusoidal, com transudação de líquidos dos capilares intestinais, que normalmente drenam na veia porta⁶.

O quadro pode ser agravado pela redução da pressão oncótica do plasma, conseqüência da diminuição da síntese hepática de albumina. Admite-se que o grau da ascite esteja relacionado à capacidade linfática hepática e gastrointestinal de aumentar sua velocidade de fluxo e retorno do líquido de edema à circulação sistêmica. Existem na literatura indícios de que dificuldades na drenagem dos linfáticos hepáticos no canal torácico poderiam ser importantes para explicar a gênese da ascite¹¹⁴. Deve-se notar que a retenção renal de sódio e água é estimulada pela redução do volume circulante efetivo, à medida que o líquido se acumula no peritônio. Observou-se, também, que conforme aumenta o volume de líquido peritoneal, ocorre elevação de pressão intra-abdominal, com conseqüente aumento da pressão venosa femoral, ocasionando a formação de edema dos membros inferiores⁶.

Apesar de os portadores de cirrose hepática apresentarem aumento do volume extracelular (total e plasmático), com freqüente elevação do débito cardíaco, há nesses casos depleção do volume circulante efetivo, uma vez que o líquido contido na veia porta, peritônio e fistulas arteriovenosas não contribui para a perfusão tecidual. Conseqüentemente, haverá maior retenção de sódio e água por parte dos rins.

Edema na síndrome nefrótica

A característica dessa síndrome é o aumento da permeabilidade capilar glomerular às proteínas do plasma. Albumina e globulinas são excretadas em excesso pela urina, provocando redução da pressão oncótica do plasma e favorecendo a passagem de líquido do espaço vascular para o intersticial¹¹⁵.

Na síndrome nefrótica há, igualmente, redução do volume circulante efetivo, que estimula a retenção de sódio e água pelos rins, com a conseqüente formação de edema. Ainda mais, como a hipoalbuminemia favorece a passagem de líquido para fora dos capilares, o edema tende a ser generalizado, embora mais acentuado nas áreas de declive.

Edema na gravidez

Aceita-se como fisiológico na gravidez um aumento total de peso de 10 a 12kg¹²². Entre os fatores que concorrem

para o aparecimento de edema dos membros inferiores durante a gestação estão a elevação da pressão venosa, devido à compressão uterina, e o aumento do retorno venoso das veias uterinas.

Ainda não está totalmente esclarecida a causa da retenção hídrica nas grávidas, embora se admita que a retenção de sódio e água seja devida ao aumento da pressão osmótica do plasma. Até recentemente se admitia que a mulher grávida retivesse mais sódio do que poderia ser explicado pelo conteúdo de sódio do concepto e pelo aumento do volume extra-vascular¹²². Gray e Plentil¹²³, em estudos com ²⁴Na radioativo, verificaram que o aumento total de sódio correspondente ao feto, à placenta, ao volume plasmático e ao líquido intersticial era proporcional à retenção de sódio e água pela grávida.

Os fatores que promovem retenção de sódio são decorrentes de alterações próprias do organismo materno. Assim, o aumento dos estrógenos circulantes, o aumento da secreção e excreção de aldosterona e a posição ereta (promovendo translocação de líquidos para as extremidades inferiores, com conseqüente diminuição da filtração glomerular), são mecanismos fundamentais no aparecimento de edema na gravidez.

Deduz-se do exposto que, durante a gravidez, é indispensável repouso e dieta pobre em sódio quando se pretende corrigir um eventual excesso de retenção hídrica. Além do mais, exige-se uma dieta balanceada em potássio, visto que durante a gravidez a retenção desse íon chega a atingir 170 mEq¹²².

Edema na obesidade

Ao lado das alterações do metabolismo de hidratos de carbono e lipídios encontrados nos pacientes obesos, verificam-se secundariamente alterações no equilíbrio hidroeletrólítico.

Nos casos de obesidade acompanhados de alterações do metabolismo do sódio e da água, com a conseqüente formação de edemas, impõe-se restringir a ingestão de cloreto de sódio, através de uma dieta balanceada em sódio e potássio, sem contudo restringir a ingestão de água, visto que a desidratação é um efeito indesejável num regime prolongado, e o edema não é controlado de modo eficaz por essa medida.

Edema idiopático

Denomina-se edema idiopático o que ocorre em mulheres que apresentam menstruação. Esse tipo de edema é ocasional, podendo ou não estar relacionado às fases do ciclo menstrual. Fatores importantes no aparecimento dessa síndrome são: obesidade, hipertensão arterial e problemas emocionais. Deve-se ressaltar que ainda não está bem esclarecida a etiologia desse tipo de edema¹¹⁶, embora algumas pacientes possam apresentar aumento da permeabilidade capilar, com passagens de líquido intravascular, rico em proteínas, para o compartimento intersticial¹¹⁷.

O diagnóstico desse tipo de edema só pode ser suspeitado uma vez esgotadas as demais possibilidades etiopatogênicas.

Outras causas de edema

Várias outras condições podem influenciar sobre a dinâmica capilar, produzindo edema. Na prática clínica diária devem ressaltar-se as queimaduras, o edema da glote (secundário às

reações alérgicas) e o edema agudo de pulmão. Este, pode ser o resultado do aumento da permeabilidade nos capilares do pulmão, secundário à septicemia, choque, traumatismos, intoxicação pelo oxigênio e uremia^{118,119}.

Na literatura são citadas várias drogas cujo mecanismo de ação provoca retenção primária

de sódio pelo rim^{120,121}. Os mineralocorticóides sintéticos, usados nos portadores de hipoadosteronismo, os glicocorticóides, como a predisona e os anti-inflamatórios, como a fenilbutazona: têm atividades semelhantes à da aldosterona, podendo ocasionar retenção de sódio e água e formação de edema.

REFERÊNCIAS

1. Robiolo, A. - Diagnóstico Clínico en Cardiologia. En Cardiologia. Ed Inter-Médica, Buenos Aires, 1980. P. 43.
2. Guyton, A. C.; Taylor, A. E.; Granger, H. J. - Circulatory physiology. II: Dynamic and control of the body fluids. Philadelphia, Saunders, 1975.
3. Bland, J. E. - Clinical metabolism of body water and electrolytes. Philadelphia, Saunders, 1963.
4. Zanini, A. C.; Oga, S. - Farmacologia Aplicada. Ed. Atheneu, São Paulo, 1979. p. 215.
5. Edelman, J. S.; Liebman, J. - Anatomy of body water and electrolytes. Am. J. Med., 27: 256, 1959.
6. Rose, B. D. - Fisiologia Clínica das Alterações Eletrolíticas e Ácido-Base. Ed. Guanabara Koogan, 1980.
7. Zierler, K. L.; Rabinowitz, D. - Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. J. Clin. Invest. 43: 950, 1964.
8. Hiatt, N.; Morgenstern, L.; Davidson, M. B. - Role of insulin in the transfer of infused potassium to tissues. Horm. Metab. Res. 5: 84, 1973.
9. Grantham, I. J.; Burg, M. B.; Orloff, J. - The nature of transtubular Na and K transport in isolated rabbit renal collecting tubules. J. Clin. Invest. 49: 1815, 1970.
10. Womersley, R. A.; Darragh, J. H. - Potassium and sodium restriction in the normal human. J. Clin. Invest. 34: 456, 1955.
11. Black, D. A. K.; Milne, M. D. - Experimental potassium depletion in man. Clin. Sci. 11: 397, 1952.
12. Burnell, J. M.; Villamil, M. P.; Scribner, B. H. - The effect in humans of extra-cellular PH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. J. Clin. Invest. 35: 935, 1956.
13. Simmons, D. H.; Avedon, M. - Acid-base alterations and plasma potassium concentration. Am. J. Physiol. 197: 319, 1959.
14. Lawson, D. H.; Murray, R. M.; Parker, L. W. - Early mortality in the megaloblastic anaemias. Q. J. Med. 41: 1, 1972.
15. Biglieri, E. S.; Schambelan, M. - Adrenal mineralocorticoid causing hypertension. Am. J. Med. 52: 623, 1972.
16. Duarte, C. G.; Chomety, P.; Giebisch, G. - Effect of amiloride, ouabain and furosemide on distal tubular function in the rat. Am. J. Physiol. 221: 632, 1971.
17. Bricker, N. S.; Shwayri, E. S.; Reardon, J. B.; Kellogi, D.; Merrill, J. P.; Holmes, J. H. - Familial hypokalemia associated with renal interstitial fibrosis. Am. J. Med. 57: 971, 1974.
18. Porter, W. Z.; Trygstad, C. W.; Helmer, O. M.; Judson, W. E. - An abnormality in renal function resulting from urinary tract obstruction. Am. J. Med. 23: 554, 1957.
19. George, J. M.; Wright, M. L.; Bell, M. H.; B3artter, F. C. - The syndrome of primary aldosteronism. Am. J. Med. 48: 343, 1970.
20. Klasterky, J. B.; Daneva, D.; Mathieu, M. - Carbenicilin and hypokalemia. Ann. Intern. Med. 78: 774, 1973.
21. Brunner, P. P.; Frick, P. G. - Hypokalemia, metabolic alkalosis and hypernatremia due to "massive" sodium penicillin therapy. Br. Med. J. 4: 550, 1968.
22. Fordtran, J. S.; Dietschy, J. M. - Water and electrolyte movement in the intestine. Gastroenterology, 50: 263, 1966.
23. Kahn, C. R.; Levy, A. G.; Gardner, J. D.; Miller, J. V.; Gordon, P.; Schein, P. S. - Pancreatic cholera: beneficial effects of treatment with streptozotocin. N. Engl. J. Med. 292: 941, 1975.
24. Crane, C. W. - Observations on the sodium and potassium content of mucus from the large intestine. Gut, 6: 439, 1965.
25. Schwartz, W. B.; Reiman, A. S. - Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. J. Clin. Invest. 32: 258, 1953.
26. Knochel, J. P.; Dotin, L. N.; Hamburger, R. J. - Pathophysiology of intense physical conditioning in a hot climate. Mechanisms of potassium depletion. J. Clin. Invest. 51: 242, 1972.
27. Lennon, E. J.; Lemann, J. - The effect of a potassium deficient diet on the pattern of recovery from experimental metabolic acidosis. Clin. Sci. 34: 365, 1968.
28. Schwartz, W. B.; Reiman, A. S. - Effects of electrolyte disorders on renal structure and function. N. Engl. J. Med. 276: 383, 1967.
29. Garella, S.; Chazan, J. A.; Cohen, J. J. - Salineresistant metabolic alkalosis or "Chloride wasting nephropathy". Ann. Intern. Med. 73: 31, 1970.
30. Bilbrey, G. L.; Herbin, L.; Carter, N. W.; Knochel, J. P. - Skeletal muscle resting membrane potential in potassium deficiency. J. Clin. Invest. 52: 3011, 1973.
31. Hofmann, W.; Smith, R. A. - Hypokalaemic periodic paralysis studied in vitro. Brain, 93: 445, 1970.
32. Pearson, C. M.; Kalyanaraman, K. - Periodic paralysis in "The Metabolic Basis of Inherited Disease". McGraw Hill, New York, 1972.
33. Weiner, M. W.; Epstein, F. H. - Signs and symptoms of electrolyte disorders. In Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1972.
34. Schwartz, W. B.; Ypersele, C. E.; Kassirer, J. P. - Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency. N. Engl. J. Med. 279: 630, 1968.
35. Bleich, H. L.; Tannen, R. L.; Schwartz, W. B. - The induction of metabolic alkalosis by correction of potassium deficiency. J. Clin. Invest. 45: 573, 1966.
36. Morgenstern, L. M.; Panish, J. F. - The circumferential small bowel ulcer. Clinical aspects in 17 patients. JAMA, 191: 637, 1965.
37. Hutcheon, D. E. - Benefit-risk factors associated with supplemental potassium therapy. J. Clin. Pharmacol. 16: 85, 1976.
38. Allen, A. C.; Schultz, L. B.; Schwartz, S. - Potassium-induced lesions of the small bowel. Pathology and pathogenesis. JAMA, 193: 1001, 1965.
39. Howie, A. D.; Strachan, R. W. - Slow release potassium chloride treatment. Br. Med. J. 2: 176, 1975.
40. Talbott, J. H.; Schwab, R. S. - Recent advances in the biochemistry and therapeutics of potassium salts. N. Engl. J. Med. 222: 585, 1940.
41. Chumbley, L. C. - Pseudohyperkalemia in acute myelocytic leukemia. JAMA 211: 1007, 1970.
42. Burnell, J. M.; Villamil, M. F.; Uyeno, B. T.; Scribner, B. H. - The effect in humans of extracellular PH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. J. Clin. Invest. 35: 935, 1956.
43. Simmons, D. H.; Avedon, M. - Acid-base alterations and plasma potassium concentration. Am. J. Physiol. 197: 319, 1959.
44. Birch, A. A.; Mitchell, G. D.; Playford, G. A.; Lang, C. A. - Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. JAMA 210: 490, 1969.
45. Cooperman, L. H. - Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuromuscular disease. JAMA 243: 1867, 1970.
46. Elkinton, J. R.; Tarail, R.; Peters, J. P. - Transfers of potassium in renal insufficiency. J. Clin. Invest. 28: 378, 1949.
47. Gonick, H. C.; Kleeman, C. R.; Rubini, N. E.; Maxwell, M. H. - Functional impairment in chronic renal disease. III Studies of potassium excretion. Am. J. Med. Sci. 261: 281, 1971.
48. Schambelan, M.; Stockigt, J. R.; Biglieri, E. G. - Isolated hypoadosteronism in adults. A renin-deficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 287: 573, 1972.
49. Read, A. E. - Salt loss in chronic renal disease. Br. Med. J. 1: 1399, 1956.
50. Pinch, C. A.; Sawyer, C. G.; Flynn, J. M. - Clinical syndrome of potassium intoxication. Am. J. Med. 1: 337, 1946.
51. Weiner, M. W.; Epstein, F. H. - Signs and symptoms of electrolyte disorders, in "Clinical disorders of Fluid

- and Electrolyte Metabolism". 2nd ed. M. H. Maxwell and C. R. Kleeman. McGraw-Hill, New York, 1972.
52. Winkler, A. W.; Hoff, H. E.; Smith, P. K. - Factors affecting the toxicity of potassium. *Am. J. Physiol.* 127: 430, 1939.
 53. Santeusanio, F.; Faloon, G.; Knochel, J. P.; Unger, R. - Evidence for a role of endogenous insulin and glucagon in the regulation of potassium homeostasis. *J. Lab. Clin. Med.* 81: 809, 1973.
 54. Pettit, G. W.; Vick, R. L. - Contribution of pancreatic insulin to extrarenal potassium homeostasis: a two-compartment model. *Am. J. Physiol.* 226: 319, 1974.
 55. Zierler, K. L.; Rabinowitz, D. - Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. *J. Clin. Invest.* 43: 950, 1964.
 56. Fenn, W. O. - The deposition of potassium and phosphate with glycogen in rat liver. *J. Biol. Chem.* 128: 297, 1939.
 57. Schwarz, K. C.; Cohen, B. D.; Lubash, G. D.; Rubin, A. L. - Severe acidosis and hyperpotasemia treated with sodium bicarbonate infusion. *Circulation*, 19: 215, 1959.
 58. Robertson, G. L.; Bhoopalam, N.; Zerkowit, L. J. - Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch. Intern. Med.* 132: 717, 1973.
 59. De Fronzo, R. A.; Braine, H.; Calvin, O. M. - Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy: time course relation to drug activation. *Ann. Intern. Med.* 78: 861, 1973.
 60. Radó, J. P. - Water intoxication during carbamazepine treatment. *Br. Med. J.* 3: 479, 1973.
 61. Ajlouni, K.; Kern, M. W.; Teres, J. P.; Theil, G. B.; Hagen, T. C. - Thiothixene induced hyponatremia. *Arch. Intern. Med.* 134: 1103, 1974.
 62. Shalhoub, R. J.; Antoniou, L. D. - The mechanism of hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 70: 943, 1969.
 63. Mor, J. E.; Abrakonov, A. - Inappropriate anti-diuretic hormone secretion in an infant with severe pneumonia. *Am. J. Dis. Child.* 129: 133, 1975.
 64. Hamilton, B. P. B.; Upton, G. V.; Amatruda, T. T. - Evidence for the presence of neurophysin in tumors producing the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J. Clin. Endocrinol.* 35: 764, 1972.
 65. George, J. M.; Capen, C. C.; Phillips, A. S. - Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. *J. Clin. Invest.* 51: 141, 1972.
 66. Eggena, P. J.; Deppisch, L. - Effect of hypotonicity on cyclic adenosine cells. *Kidney Int.* 7: 161, 1975.
 67. Bartter, F. C.; Schwartz, W. B. - The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 42: 790, 1967.
 68. Bruck, E.; Abal, G.; Aceto, T. - Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea. *Am. J. Dis. Child.* 115: 122, 1968.
 69. Finberg, L. - Hypertonic dehydration in infants. *N. Engl. J. Med.* 289: 196, 1973.
 70. Mees, E. J. D. - Relation between maximal urine concentration, maximal water reabsorption capacity and mannitol clearance in patients with renal disease. *Br. Med. J.* 1: 1159, 1959.
 71. Gault, M. H.; Dixon, M. E.; Doyle, M.; Cohen, W. M. - Hypermnatremia, azotemia and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann. Intern. Med.* 68: 778, 1968.
 72. Earley, L. E.; Priedler, R. M. - Renal tubular effects of ethacrynic acid. *J. Clin. Invest.* 43: 1495, 1964.
 73. Ross, E. J.; Christie, S. B. M. - Hypermnatremia. *Medicine*, 48: 441, 1969.
 74. Hogan, G.; Dodge, P. R.; Gill, S.; Master, S.; Sotos, J. - Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic. *Pediatric*, 43: 54, 1969.
 75. Bode, H. H.; Harley, B. M.; Crawford, J. D. - Restoration of normal drinking behavior by chlorpropamide in patients with hypodipsia and diabetes insipidus. *Am. J. Med.* 51: 304, 1971.
 76. Sridhar, C. B.; Calvert, G. D.; Ibbertson, H. K. - Syndrome of hypernatremia, hypodipsia and partial diabetes insipidus: a new interpretation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 890, 1974.
 77. Mahoney, J.; Goodman, A. D. - Hypermnatremia due to hypodipsia and elevated threshold for vaso-pressing release. *N. Engl. J. Med.* 279: 1191, 1968.
 78. Darrow, D. C.; Hopper, E. B.; Cory, M. K. - Plasmapheresis edema. The relation of reduction of serum proteins to edema and the pathological anatomy accompanying plasmapheresis. *J. Clin. Invest.* 11: 683, 1932.
 79. Wiederhielm, C. A. - Dynamics of transcapillary fluid exchange. *J. Gen. Physiol.* 52: 295, 1968.
 80. Epstein, F. H.; Ferguson, T. B. - The effect of the formation of an arteriovenous fistula upon blood volume. *J. Clin. Invest.* 34: 434, 1935.
 81. Watkins, L.; Burton, J. A.; Haber, E.; Cant, J. R.; Smith, F. W.; Barger, A. C. - The renin-angiotensin aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 57: 1606, 1976.
 82. Wolff, H. P.; Bette, L.; Kobayahi, T.; Kruck, F.; Lonner, D.; Schieffer, H. - Role of aldosterone in edema formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139: 258, 1966.
 83. Vander, A.; Malvin, R. L.; Wilde, W. S.; Sullivan, L. P. - Reexamination of salt and water retention in congestive heart failure - Significance of renal filtration fraction. *Am. J. Med.* 25: 497, 1958.
 84. Schrier, R. W.; Humphreys, M. H.; Ufferman, R. C. - Role of cardiac output and automatic nervous system in the antinatriuretic to acute constriction of the thoracic superior vena cava. *Circ. Res.* 29: 490, 1971.
 85. Kilcoyne, M. M.; Schmidt, D. H.; Cannon, P. J. - Intrarenal blood flow in congestive heart failure - *Circulation*, 47: 786, 1973.
 86. Bourgoignie, J. J.; Hwang, K. H.; Bricker, N. S. - The presence of a natriuretic factor in urine of patients with chronic uremia. The absence of the factor, in nephrotic uremic patients. *J. Clin. Invest.* 53: 1559, 1974.
 87. Schoeder, H. A. - Studies in congestive heart failure I - The importance of restriction of salts as compared to water. *Am. Heart J.* 22: 141, 1941.
 88. Papaléo Netto, M.; Carvalho F. E. T.; Pasini, U.; Chiaverini, R. - Mecanismos de retenção de sódio e água na insuficiência cardíaca congestiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 2: 233, 1975.
 89. Harrison, T. R. - Failure of the circulation. 2nd Ed., Baltimore: Williams & Williams, 1939.
 90. Warren, J. V.; Stead, E. A. Jr. - Fluid dynamics in chronic congestive heart failure. *Arch. Int. Med.* 73: 138, 1944.
 91. Surkshin, A.; Rolf, D.; White, H. L. - Constancy of sodium excretion in presence of chronically altered glomerular filtration rate. *Amer. J. Physiol.* 165: 4, 1951.
 92. Levinsky, N. G. - Nonaldosterone influences on renal transport. *Ann. New York Acad. Sci.* 139: 295, 1966.
 93. Urquhart, J.; Davis, J. O. - Papel del riñon y de la corteza suprarrenal: la insuficiencia cardíaca congestiva. (I) *Modern Concepts Cardiovasc. Dis.* 32: 781, 1963.
 94. Sinclair Smith, B.; Kattus, A. A.; Genest, J.; Newmann E. V. - The renal mechanism of electrolyte excretion and the metabolic balance of electrolytes and nitrogen in congestive heart failure: the effects of exercise, rest and aminophyllin. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 84: 369, 1949.
 95. Baldres, W. P.; Summerskill, W. H. Jr.; Hunt, J. C. Maher, F. T. - Renal circulation in cirrhosis: observations based on catheterization of renal vein. *J. Clin. Invest.* 43: 1090, 1964.
 96. Chiaverini, R.; Antonacio, F.; Torres, J. A.; Nogueira da Silva, W.; Rangel, F. A.; Souza Alves, L.; Paula e Silva, P.; Laurenti, R. - Efeitos do brometo de hexametônio sobre a pressão venosa e excreção urinária de água e eletrólitos em presença de insuficiência cardíaca. *Resumos VI Cong. Interam. Cardiol.* 1960. p. 259.
 97. McDonald, R. H.; Goldbery, L.; McNay, J. L.; Tur E. P. - Effect of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate a renal plasma flow. *J. Clin. Invest.* 43: 1116, 1964.
 98. Friedler, R. M.; Belleau, I. J.; Martino, J. A.; Earley, I. E. - Hemodynamically induced natriuresis in presence of sodium retention resulting from constriction of thoracic inferior vena cava. *J. Lab. Clin. Med.* 69: 565, 1967.
 99. Barger, A. C.; Mudwney, F. P.; Liebowitz, M. R. - Role of the kidney in pathogenesis of congestive heart failure. *Circulation*, 20: 273, 1959.
 100. Carpenter, C. C. J.; Davis, J. O.; Holman, J. E.; Ayres, C. R.; Balm, R. C. - Studies on response of transplanted adrenal gland to thoracic inferior vena caval constriction. *J. Clin. Invest.* 40: 196, 1961.
 101. Earley, L. E.; Daugharty, M. D. - Sodium metabolism. *N. Engl. J. Med.* 281: 72, 1969.
 102. Barger, A. C. - Renal hemodynamics factors in congestive heart failure. *Ann. New York Acad. Sci.* 1: 276, 1966.
 103. Davis, J. O.; Urquhart, J.; Higgins, J. T. - Independence of GFR and the abnormally sustained response to the sodium retaining action of electroactive steroids. *Physiologist*, 6: 290, 1963.

104. Davis, J. O. - Mechanisms of salt and water retention in congestive heart failure. The importance of aldosterone. *Am. J. Med.* 29: 486, 1960.
105. Woiff, H. P.; Koczorek, R.; Buchborn, E. - Hyperaldosteronism in heart disease. *Lancet*, 11: 63, 1957.
106. Papaléo Netto, M.; Paula e Silva, P.; Carvalho Fo., E. T.; Chiaverini, R. - Contribuição ao estudo da fisiopatologia do edema. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2: 123, 1975.
107. Albeaux-Fernet, M.; Bellot, L.; Bréant, P.; Burgard, P.; Chabot, J.; Romani, J. D. - Acquisitions récentes sur l'aldosterone - *L' Année Endocrinol.* 11: 55, 1959.
108. Albeaux-Fernet, M.; Bellot, L.; Burgard, P.; Romani, J. D. - La régulation physiologique de la sécrétion d'aldosterone et le problème des oedèmes. *L' Année Endocrinol.* 10: 10, 1958.
109. Tait, J. F.; Bougas, J.; Little, B.; Flood, C. - Splanchnic and marked cardiac dysfunction. *J. Clin. Endocrinol.* 25: 214, 1965.
110. Levinsky, N. G. - Nonaldosterone influences on renal sodium transport. *Ann. New York Acad. Sci.* 139: 295, 1966.
111. Gerest, J.; Granger, P.; Champlain, J.; Boucher, R. - Endocrine factors in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 22: 35, 1968.
112. Papaléo Netto, M. - Influência do teor de sódio da dieta sobre parâmetros hidroeletrólíticos na insuficiência cardíaca congestiva (efeitos de dietas isoladas ou associadas à espironolactona). Tese de doutoramento, Fac. Med. Univ S. Paulo, 1970.
113. Gabuzda, G. J.; Traeger, H. S.; Davidson, C. S. - Hepatic cirrhosis: effects of sodium chloride administration and restriction of abdominal paracentesis on electrolyte and water balance. *J. Clin. Invest.* 33: 780, 1954.
114. Witte, M. H.; Dumont, A. E. - Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology*, 61: 742, 1971.
115. Eder, H. A.; Lauson, H. D.; Chinard, F. P.; Greif, G.; Cotzias, C.; Slyke, D. D. - A study of the mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 33: 636, 1954.
116. Editorial. Idiopathic edema. *Lancet*, 1: 1374, 1972.
117. Coleman, M.; Horwitli, M.; Brown, J. L. - Idiopathic edema. Studies demonstrating protein-leaking angiopathy. *Am. J. Med.* 49: 106, 1970.
118. Petty, T. L.; Ashbaugh, D. G. - The adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 60: 233, 1971.
119. Gibson, D. G. - Hemodynamic factors in the development of acute pulmonary edema in renal failure. *Lancet*, 2: 1217, 1966.
120. Feldman, D.; Couropmitrel, C. - Intrinsic mineralocorticoid agonist activity of some nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Clin. Invest.* 57: 1, 1976.
121. Pohl, J. E. F.; Thurston, H.; Swales, J. D. - The antidiuretic action of diazoxide. *Clin. Sci.* 42: 145, 1972.
122. Briquet, R. - In: "Obstetricia normal", 2.^a ed., Editora São Paulo Ltda., 1970.