

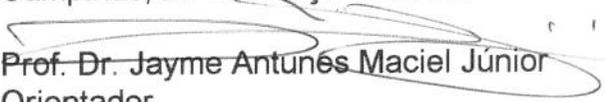
**ELIANE DE ARAUJO CINTRA**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

**COMPORTAMENTO DA ARGININA-VASOPRESSINA NA  
LESÃO CEREBRAL GRAVE E MORTE ENCEFÁLICA:  
Importância Fisiológica na Manutenção do Potencial Doador.**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Ciências Biomédicas da aluna **Eliane de Araújo Cintra**

Campinas, 26 de março de 2001.

  
Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior  
Orientador

**CAMPINAS**

**2001**

**ELIANE DE ARAUJO CINTRA**

**COMPORTAMENTO DA ARGININA-VASOPRESSINA NA  
LESÃO CEREBRAL GRAVE E MORTE ENCEFÁLICA:  
Importância Fisiológica na Manutenção do Potencial Doador.**

*Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação em Ciências Médicas- área de  
concentração: Ciências Biomédicas - Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas, para a obtenção do Título de Mestre em  
Ciências Médicas.*

***Orientador: Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior***

**CAMPINAS**

**2001**

iii



527011 01425

UNIDADE B3  
 N.º CHAMADA:  
T/UNICAMP  
C 493c  
 V. \_\_\_\_\_ Ex. \_\_\_\_\_  
 TOMBO BC/ 44988  
 PROC. 16.392/01  
 C  D   
 PREÇO R\$ 11,00  
 DATA 27/06/01  
 N.º CPD \_\_\_\_\_

CM00157458-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
 BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
 UNICAMP**

~~C234c~~  
 C493c

Cintra, Eliane de Araújo  
 Comportamento da argina-vasopressina na lesão cerebral grave e morte encefálica : Importância fisiológica na manutenção do potencial doador / Eliane de Araújo Cintra . Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Jayme Antunes Maciel Júnior  
 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vasopressina. 2. Morte cerebral. 3. Lesão cerebral. I. Jayme Antunes Maciel Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

7

## Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

**Aluno: Eliane de Araujo Cintra**

---

**Orientador: Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior**

---

Membros:	
1	Prof. Dr. Antônio Luiz dos Santos Falcão
2	Prof. Dr. Renato Giuseppe G. Terzi
3	Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior
4	
5	

**Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração Ciências Biomédicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

---

**Data:** 24/03/04

---

## **DEDICATÓRIA**

*Ao meu pai Welton de Araujo Cintra (in memorian)  
por ter me ensinado a coragem de arriscar, de errar e  
de acreditar em sonhos.*

*À minha mãe Martha Pereira de Araujo por sua  
força, determinação, paciência, dedicação  
e presença constante em todos os  
momentos de meu caminhar.*

*Aos meus irmãos Elisa de Araujo Cintra e  
Welton de Araujo Cintra Júnior pela  
amizade, carinho e amor.*

*Ao meu co-orientador Prof. Dr. Sebastião Araújo  
pelo incentivo, carinho, amizade e dedicação.*

*A minha filha Anna Martha, prova maior  
de que a realização de grandes sonhos  
é sempre possível!*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

*Ao Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior  
pela acolhida, amizade e dedicação na orientação  
deste trabalho, e por tudo o que me ensinou  
neste período.*

*À Profa. Dra. Margarete de Castro pela acolhida,  
incentivo e por não ter medido esforços para que a  
metodologia da dosagem da vasopressina tornasse  
possível o desenvolvimento desta pesquisa.*

**A MINHA ETERNA GRATIDÃO!**

## *AGRADECIMENTOS*

---

À Dra. Edna Freitas Martins pelo apoio, estímulo, amizade e, sobretudo, pela colaboração direta na implementação da metodologia deste projeto.

À bióloga Laurione Cândido de Oliveira do laboratório de fisiologia do Hospital de Clínicas - UNICAMP pela imprescindível colaboração durante a coleta e manuseio do material para a dosagem de AVP.

Às biólogas Lucimara Bueno e Adriana Rossi do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP - Laboratório de Endocrinologia, pela realização da metodologia de dosagem da vasopressina.

À técnica de enfermagem Rosângela Borges Coelho pela colaboração na coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Renato Giovanni Giuseppe Terzi, coordenador didático e científico da UTI-HC-UNICAMP, pelo apoio, incentivo e colaboração durante as fases de elaboração e execução deste projeto.

Ao Prof. Dr. Antônio Luiz Eiras Falcão e ao Dr. Luiz Antônio da Costa Sardinha, neurologistas e médicos assistentes da UTI-HC-UNICAMP, pela colaboração prestada na avaliação clínica e realização do exame diagnóstico “Doppler transcraniano” em muitos dos pacientes incluídos nesta pesquisa.

Ao Helymar da Costa Machado, estatístico da Comissão de Pesquisa da FCM-UNICAMP, pelo profissionalismo, competência e dedicação na execução da análise estatística dos dados, bem como pela valiosa colaboração na confecção das tabelas e gráficos deste projeto.

À fisioterapeuta e amiga Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira pela paciência, compreensão, carinho e atenção durante a digitação final do trabalho.

Às enfermeiras da Organização Procuradora de Órgãos (OPO)-HC-UNICAMP, Eliete Bombarda Bachega e Nilza Hilário, pelo auxílio na abordagem dos familiares dos potenciais doadores em inúmeras ocasiões, esclarecendo os objetivos da pesquisa, com a finalidade de obter-se o termo de consentimento livre e esclarecido.

Às Profas. Dras. Eliana Cotta de Faria e Maria Helena Kraemer, da Comissão de Projetos do Departamento de Patologia Clínica da FCM-UNICAMP, pela colaboração e autorização para a realização dos exames bioquímicos nos sujeitos da pesquisa.

Às equipes de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva, Enfermaria de Neurologia Clínica e Pronto Socorro do HC-UNICAMP pela inestimável colaboração na etapa de coleta de dados deste projeto.

Aos funcionários do Laboratório de Bioquímica Clínica do HC-UNICAMP.

Aos funcionários da Comissão de Pós-Graduação da FCM-UNICAMP.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram na execução deste projeto.

O MEU MUITO OBRIGADA!

*“Somos caminhantes, peregrinos a caminho. Devemos, pois, sentir-nos insatisfeitos com o que somos, se queremos chegar àquilo a que aspiramos. Se nos agrada o que somos, deixamos de avançar. Se nos convenceremos de que é suficiente, não daremos mais um passo. Sigamos caminhando, indo para frente, caminhando para a meta. Não paremos no caminho, nem voltemos atrás, nem desviemos da rota. O que pára não avança. O que chora o passado dá as costas à meta. O que se desvia perde a esperança de chegar. É melhor ser um coxo a caminho, que um bom corredor fora dele”.*

*( Santo Agostinho, Sermões, 169-15, 18 ).*

---

	PÁG.
<b>RESUMO</b> .....	xxvii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	33
1.1. Aspectos fisiológicos da vasopressina.....	37
1.2. Ações farmacológicas da vasopressina.....	38
1.3. Alterações da vasopressina em pacientes com lesão cerebral grave.....	41
1.4. Alterações hemodinâmicas e comportamento da vasopressina na morte encefálica.....	42
1.5. Utilização da vasopressina na manutenção da estabilidade hemodinâmica em pacientes com morte encefálica.....	46
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	49
2.1. Geral.....	51
2.2. Específicos.....	51
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	53
<b>4. RESULTADOS</b> .....	63
<b>5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	95
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	111
<b>7. SUMMARY</b> .....	115
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	119
<b>9. ANEXOS</b> .....	131

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

ACO	Anticoncepcional oral
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMP	Adenosina monofosfato
APACHE	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation
ATP	Adenosina trifosfato
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVP	Arginina-vasopressina
AVP-RIA	Arginine-vasopressin radioimmunoassay
BE	Excesso de base
BH	Balanço hídrico
C	Creatinina
CTRL	Controle
DC	Débito cardíaco
DI	Diabete insípido
DO <sub>2</sub>	Oferta de oxigênio
DP	Desvio padrão
ECGL	Escala de coma de Glasgow
ECO <sub>2</sub>	Extração cerebral de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio

FR	Frequência respiratória
FX	Fluxo
GASO	Gasometria
GLI	Glicemia
HAD	Hormônio anti-diurético
HC – UNICAMP –	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato
HIP	Hemorragia intraparenquimatosa
HMG	Hemograma
HSA	Hemorragia subaracnóidea
IMOS	Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas
IP <sub>3</sub>	Inositol – 1,4,5 – trifosfato
IPM	Inspirações por minuto
LEUCOCIT	Leucócitos
LCG	Lesão cerebral grave
LCR	Líquido cefalorraquidiano
ME	Morte encefálica
Na <sup>+</sup>	Sódio
NORA	Noradrenalina
Osmol	Osmolaridade
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio arterial

PAO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio alveolar
PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	Relação entre a pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio
PAP	Pressão da artéria pulmonar
PAS	Pressão arterial sistêmica sistólica
PCP	Pressão capilar pulmonar
PEEP	Pressão expiratória positiva final
PIC	Pressão intracraniana
PPA	Pressão de pulso arterial
PS	Pronto socorro
PVC	Pressão venosa central
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
SATO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SER	Sérica
SIHAD	Síndrome da secreção inapropriada de hormônio anti-diurético
SNC	Sistema nervoso central
T	Temperatura
T <sub>3</sub>	Triiodotironina
T <sub>4</sub>	Tiroxina
TCE	Traumatismo craniencefálico
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane
U	Uréia
URI	Urinária
UTI–A	Unidade de Terapia Intensiva de Adultos
VC	Volume corrente
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio

## LISTA DE TABELAS

---

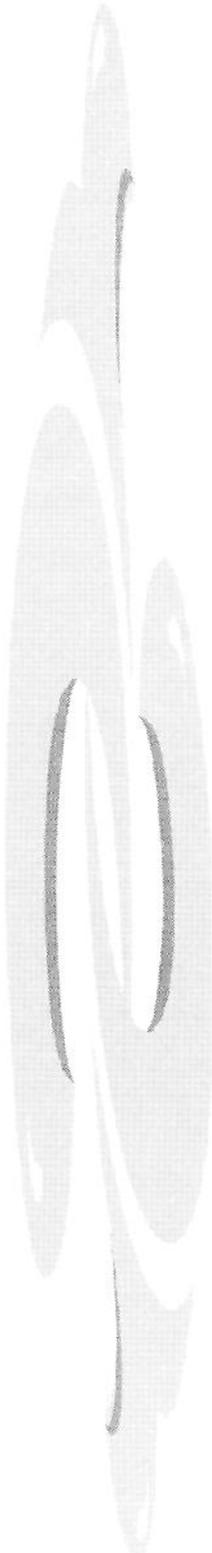
	PÁG.
<b>Tabela I:</b> Efeitos da associação da vasopressina e adrenalina sobre os parâmetros cardiocirculatórios [média ( +/- DP )]. Adaptado de Iwai, A <i>et al. Trans plantation</i> , 48: 613-17,1989.....	47
<b>Tabela II:</b> Esquema de coleta de exames nos pacientes dos grupos II e III.	59
<b>Tabela III:</b> Frequência da variável sexo nos diferentes grupos.....	65
<b>Tabela III-A:</b> Comparação entre os sexos quanto aos níveis séricos de AVP, Sódio e osmolaridade- testes não paramétricos-para o grupo CONTROLE.....	66
<b>Tabela IV:</b> Idade, peso e altura dos sujeitos do grupo CTRL e dos pacientes dos grupos LCG e ME.....	67
<b>Tabela V:</b> Níveis séricos de AVP nos grupos CTRL, LCG, e ME utilizando-se médias e medianas, sendo <i>N</i> o número de pacientes.....	69
<b>Tabela V-A:</b> Níveis séricos de AVP nos grupos LCG e ME, utilizando-se as médias e medianas, sendo <i>N</i> o número de amostras.....	69
<b>Tabela V-B</b> Níveis séricos de AVP nos grupos LCG e ME, utilizando-se as Médias e medianas dos picos máximos de AVP nos diferentes grupos, sendo o <i>N</i> o número de pacientes.....	69
<b>Tabela VI:</b> Uso de noaradrenalina nos grupos ME e LCG, sendo <i>N</i> o número De pacientes que utilizaram a medicação e suas doses..	70
<b>Tabela VI-A:</b> Uso de noradrenalina nos grupos ME e LCG , sendo <i>N</i> o número de Amostras.....	70
<b>Tabela VII:</b> Variáveis hemodinâmicas registradas nos grupos ME e LCG, sendo <i>N</i> o número de pacientes.....	72

<b>Tabela VII-A:</b>	Análise das variáveis hemodinâmicas registradas nos grupos ME e LCG, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	75
<b>Tabela VII-B:</b>	Comparação da AVP e variáveis categóricas-testes não paramétricos-para o grupo LCG, utilizando-se pontos de corte pré estabelecidos.....	75
<b>Tabela VIII:</b>	Parâmetros hemodinâmicos e metabólicos cerebrais, médias e medianas dos grupos LCG e ME para PIC e ECO <sub>2</sub> , com análise de ECO <sub>2</sub> utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras..	78
<b>Tabela VIII-A:</b>	Análise comparativa da PIC e AVP, utilizando-se pontos de corte para a PIC, no grupo LCG, sendo o <i>n</i> o número de amostras.....	79
<b>Tabela IX:</b>	Parâmetros respiratórios e hemometabólicos, utilizando-se como o <i>N</i> o número de pacientes.....	80
<b>Tabela IX-A:</b>	Parâmetros respiratórios e hemometabólicos nos grupos LCG e ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	82
<b>Tabela X:</b>	Parâmetros eletrolíticos, osmolaridade plasmática e urinária e função renal, utilizando-se como <i>N</i> o número de pacientes.....	86
<b>Tabela X-A:</b>	Parâmetros eletrolíticos, osmolaridade plasmática e urinária e função renal,utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	87
<b>Tabela XI:</b>	Parâmetros hematológicos nos três grupos, sendo <i>N</i> o número de pacientes.....	92
<b>Tabela XII:</b>	Medicações sedativas (número de pacientes do grupo LCG que as utilizaram e respectivas doses).....	92
<b>Tabela XIII:</b>	Coefficientes de correlação de Spearman entre AVP e variáveis do grupo LCG, utilizando-se como <i>N</i> o número de pacientes.....	92
<b>Tabela XIV:</b>	Coefficientes de correlação de Spearman entre AVP e variáveis do grupo LCG, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	93

<b>Tabela XV:</b>	Coeficientes de correlação de Spearman entre AVP e variáveis do grupo ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de pacientes.....	93
<b>Tabela XVI:</b>	Coeficientes de correlação de Spearman entre AVP e variáveis do grupo ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	93

	PÁG.
<b>Figura 1:</b> Fluxograma do estudo.....	62
<b>Figura 2:</b> Correlação entre os níveis séricos de AVP e os valores na Escala de Coma de Glasgow ( ECGL ) no grupo LCG, utilizando-se como <i>N</i> o número de pacientes.....	67
<b>Figura 3:</b> Níveis de AVP dos grupos LCG, ME e CTRL, utilizando-se como <i>N</i> o número de pacientes.....	68
<b>Figura 4:</b> Doses de noradrenalina utilizadas nos pacientes dos grupos LCG e ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	71
<b>Figura 5:</b> Valores de PAS nos grupos LCE e ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	73
<b>Figura 6:</b> Valores de PAM nos grupos LCE e ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	74
<b>Figura 7:</b> Valores de PAD nos grupos LCE e ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	74
<b>Figura 8:</b> Correlação entre os níveis séricos de AVP e a PAM no grupo LCG, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	76
<b>Figura 9:</b> Correlação entre os níveis séricos de AVP e a PAD no grupo LCG, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	76
<b>Figura 10:</b> Correlação entre os níveis séricos de AVP e a PAD no grupo ME, utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	77
<b>Figura 11:</b> Valores de glicemia nos três grupos utilizando-se como <i>N</i> o número de amostras.....	81

<b>Figura 12:</b> Valores de lactato nos três grupos, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	81
<b>Figura 13:</b> Níveis séricos de potássio nos três grupos, sendo $N$ número de amostras.....	84
<b>Figura 14:</b> Níveis séricos de sódio nos três grupos, sendo $N$ o número de amostras.....	84
<b>Figura 15:</b> Osmolaridade sérica nos três grupo, sendo $N$ o número de amostras.....	85
<b>Figura 16:</b> Osmolaridade urinária nos três grupos, sendo $N$ o número de amostras.....	85
<b>Figura 17:</b> Correlação negativa entre osmolaridade sérica e a AVP no grupo LCG, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	87
<b>Figura 18:</b> Correlação negativa entre sódio sérico e a AVP no grupo LCG, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	88
<b>Figura 19:</b> Correlação $a$ entre osmolaridade sérica e a AVP no grupo ME, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	89
<b>Figura 20:</b> Correlação entre a osmolaridade urinária e a AVP no grupo ME, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	90
<b>Figura 21:</b> Correlação entre o sódio sérico e a AVP no grupo ME, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	90
<b>Figura 22:</b> Níveis séricos de creatinina nos grupos LCG, ME e CTRL, utilizando-se como $N$ o número de amostras.....	91
<b>Figura 23:</b> Diurese de 24 horas dos grupos LCG e ME utilizando-se como $N$ o número de pacientes.....	91

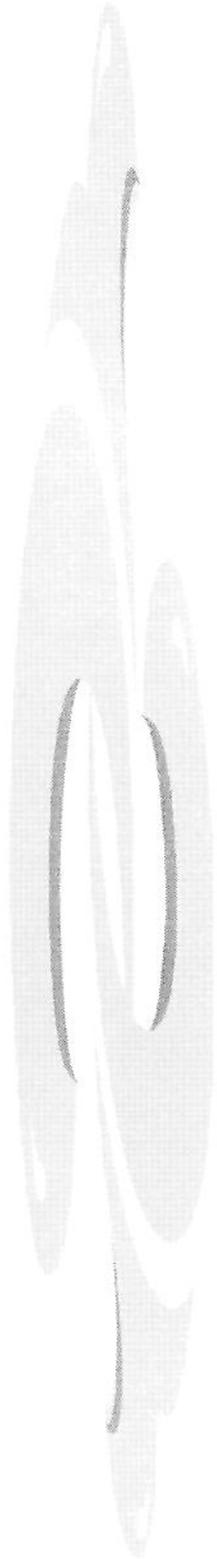


## ***RESUMO***

**INTRODUÇÃO:** pacientes com lesão cerebral grave (LCG) tais como trauma craniocéfálico (TCE), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) ou isquêmico (AVCI), hemorragia subaracnóidea (HSA), e aqueles com morte encefálica (ME), apresentam, freqüentemente, distúrbios na secreção de vasopressina (AVP). Os mecanismos fisiopatológicos de tais distúrbios não estão muito bem esclarecidos. **OBJETIVOS:** avaliar os níveis séricos de AVP em pacientes com LCG [pontuação na escala de coma de Glasgow (ECGL)  $\leq$  8] e naqueles com diagnóstico de ME ( portaria do ministério da saúde 1480/97 ), e correlacioná-los com algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse em tais pacientes. **LOCAL:** Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. **PERÍODO:** 1998-2000 **DESENHO:** estudo prospectivo, aberto, observacional. **METODOLOGIA:** três grupos de sujeitos compuseram o presente estudo: **grupo I** (controle - CTRL): 29 indivíduos normais voluntários, de ambos os sexos, idade  $\geq$  18a, em que amostras de sangue foram colhidas, em jejum, para dosagem de AVP, glicemia, eletrólitos, uréia, creatinina e osmolaridade plasmática; **grupo II** (LCG): 17 pacientes com TCE, AVCH ou HSA, idade  $\geq$  18a, de ambos os sexos e pontuação na ECGL  $\leq$  a 8, em que foram colhidas amostras de sangue venoso para dosagem de AVP, glicemia, eletrólitos, uréia, creatinina e osmolaridade plasmática a cada 8h até as 24h subseqüentes, hemograma e osmolaridade urinária. Variáveis hemodinâmicas e respiratórias, a temperatura, o uso de drogas vasoativas, de sedativos e diuréticos e o balanço hídrico foram anotados em formulário próprio. Foram excluídos do grupo II pacientes com traumas associados, insuficiência de múltiplos órgãos (IMOS), choque circulatório refratário e gravidez; e o **grupo III** (ME): 11 pacientes com diagnóstico de ME, idade  $\geq$  18a, de ambos os sexos, nos quais foram realizados os mesmos procedimentos do grupo II. Foram excluídos deste grupo: ME por lesão pós-anóxica, IMOS, choque circulatório refratário e gravidez. **RESULTADOS:** os valores são expressos como (média  $\pm$  DP; Mediana). A AVP (pg/ml) foi detectável em todos os pacientes, apresentando valores semelhantes entre os grupos CTRL (2,22  $\pm$  1,15; 2,0) e ME (2,61  $\pm$  1,0; 2,82). Houve maior variabilidade nos valores de AVP no grupo LCG (5,66  $\pm$  6,26; 2,88), com uma tendência dos pacientes a apresentar valores maiores e acima do normal, porém sem diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,0596$ ) entre os três grupos. Os grupos de ME e LCG utilizaram noradrenalina (ug/kg/min). Houve tendência a um maior

uso de tal medicação nos pacientes com ME ( $0,43 \pm 0,32$ ;  $0,35$  versus  $0,24 \pm 0,15$ ;  $0,27$ ), sem diferenças significativas ( $p = 0,2861$ ). Os pacientes do grupo ME apresentaram níveis significativamente menores de pressão arterial sistólica (PAS-mmHg) sistólica ( $108,51 \pm 29,18$ ;  $120,80$ ) e média (PAM-mmHg) ( $77,86 \pm 22,38$ ;  $80,75$ ) em relação aos pacientes do grupo LCG [ $132,26 \pm 16,05$ ;  $128,75$  e  $98,22 \pm 14,94$ ;  $95,50$  ( $p = 0,0254$  e  $p = 0,0187$ , respectivamente)]. Nos grupos ME e LCG houve diferenças significativas entre os valores da  $F_{I}O_2$ , mais elevados na ME ( $0,8205 \pm 0,2190$ ;  $0,925$  versus  $0,4868 \pm 0,1131$ ;  $0,45$ ;  $p = 0,0003$ ), e da relação  $PaO_2/F_{I}O_2$  (mmHg), menores na ME ( $174,19 \pm 90,08$ ;  $138,75$  versus  $276,78 \pm 64,61$ ;  $267,50$ ;  $p = 0,0097$ ). Acidose metabólica ( $pH = 7,32 \pm 0,1$ ;  $7,36$  versus  $7,45 \pm 0,05$ ;  $7,46$ ) e níveis mais elevados de lactato (mmol/l) ( $2,92 \pm 0,64$ ;  $2,68$  versus  $2,03 \pm 0,74$ ;  $2,1$ ) foram observados no grupo ME em relação ao grupo LCG ( $p = 0,0003$  e  $p = 0,0001$ , respectivamente). Níveis elevados de glicemia (mg%) foram observados nos grupos LCG ( $162,42 \pm 51,94$ ;  $143,0$ ) e ME ( $245,1 \pm 85,57$ ;  $219,5$ ), ocorrendo diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,0001$ ). Os níveis séricos de potássio(mEq/l) ( $4,37 \pm 0,52$ ;  $4,40$  versus  $3,88 \pm 0,31$ ;  $3,88$  versus  $3,72 \pm 0,20$ ;  $3,70$ ), sódio (mEq/l) ( $152,39 \pm 8,44$ ;  $152,25$  versus  $137,91 \pm 5,92$ ;  $136,75$  versus  $138,17 \pm 2,44$ ;  $138,0$ ) e a osmolaridade sérica (mOsm/l) ( $317,34 \pm 17,28$ ;  $313,0$  versus  $285,23 \pm 14,32$ ;  $284,0$  versus  $278,62 \pm 7,19$ ;  $279,0$ ) foram mais elevados no grupo ME quando comparados aos do grupo LCG e ao grupo CTRL ( $p = 0,0001$ ). A osmolaridade urinária (mOsm/l) apresentou-se bastante diminuída no grupo ME em relação ao grupo LCG ( $256,64 \pm 130,65$ ;  $239,25$  versus  $439,79 \pm 119,61$ ;  $422,50$ ;  $p = 0,0030$ ). **CONCLUSÕES:** Os dados obtidos sugerem presença de síndrome da secreção inapropriada de HAD no grupo LCG. Esta condição clínica necessita ser avaliada mais detalhadamente em investigações futuras. Os dados clínicos e laboratoriais evidenciaram deterioração geral das funções orgânicas nos pacientes do grupo ME quando comparados aos do grupo LCG. Os pacientes do grupo ME apresentaram disfunções hemodinâmica, respiratória, metabólica, ácido-básica e hidroeletrólítica, além de diabetes insípido e hiperosmolaridade sérica. Os níveis séricos de AVP, muito embora tenham apresentado tendência a serem mais elevados no grupo LCG (sob a forma de picos séricos), não se mostraram significativamente diferentes dos valores encontrados nos grupos CTRL e ME. A hipernatremia e a hiperosmolaridade foram evidentes e significativas no grupo ME, quando comparado aos grupos CTRL e LCG, indicando

falência do sistema hipotálamo-hipofisário na produção e liberação de AVP. A PAS e a PAM foram significativamente menores no grupo ME quando comparado ao grupo LCG, a despeito do uso de maiores doses de noradrenalina no primeiro grupo, associando-se a níveis séricos desproporcionalmente baixos de AVP. Tal fato sugere que a AVP é um hormônio muito importante na manutenção da pressão arterial e da estabilidade hemodinâmica e a sua reposição exógena poderia ser de grande valor na manutenção do potencial doador de órgãos, como relatado em outros trabalhos.



## ***1. INTRODUÇÃO***

A morte encefálica (ME) é definida como uma condição na qual há perda irreversível das funções cerebrais, incluindo o tronco encefálico. As funções pulmonares e cardiocirculatórias podem ser mantidas através de medidas de suporte (ventilação mecânica, drogas vasoativas, aquecimento artificial, etc), por período variável, após o aparecimento da ME (NELSON, 1986).

A angiografia contrastada, nestes casos, quase invariavelmente demonstra o não preenchimento dos vasos cerebrais devido ao aumento da pressão intracraniana que ultrapassa a pressão arterial média (BALSLEV-JORGENSEN *et al.*, 1972; BUCHELER, KAUFER, DUX, 1970).

Alterações neuropatológicas incluindo “swelling” cerebral difuso, hemorragias macroscópicas e graus variados de isquemia aguda distribuídas pelos hemisférios cerebrais, cerebelo e tronco encefálico, definidas *in vivo* como autólise, dependem do tempo em que o paciente permaneceu no respirador após o aparecimento de sinais clínicos e eletroencefalográficos da ME (WALKER, DIAMOND, MOSELEY, 1975). No entanto, apesar da angiografia indicar infarto cerebral total, pequenas ilhas de córtex preservado foram demonstradas em pacientes que permaneceram sob ventilação mecânica por três a quatro dias (INGVAR, WINDEN, HJARNNDEN, 1972 apud SCHRADER *et al.*, 1980).

Ocorre também uma progressiva deterioração da função cardíaca na ME, provavelmente de causa multifatorial (déficit hormonal, aumento do metabolismo anaeróbico, diminuição das reservas de ATP etc). Um possível choque medular associado à herniação amigdaliana contribuiria para acentuar a queda da resistência vascular sistêmica (ROBERTSON & COOK, 1990). Tal assunto tem conduzido vários investigadores a estudarem as alterações metabólicas, hemodinâmicas e hormonais em pacientes com ME ou em modelos animais experimentais (BITTNER *et al.*, 1995).

A ME dá origem à disfunção do centro vasomotor e à diminuição da liberação de catecolaminas, com conseqüente vasodilatação e diminuição da resistência vascular sistêmica. Isto, somado à desidratação secundária à poliúria e ao déficit de hormônio anti-diurético [HAD ou vasopressina – (AVP)], determina hipovolemia e hipotensão, uma das alterações mais freqüentemente relatadas (SOIFER & GELB, 1989).

A ME resulta na perda completa dos mecanismos centrais de regulação da estabilidade hemodinâmica, mesmo em pacientes com suporte adequado de ventilação, correção hidroeletrólítica, adequação ácido-básica e suporte farmacológico convencional máximo da circulação. A hipertensão intracraniana leva a uma série de alterações neuropatológicas referidas como “tempestade adrenérgica”. No início, há predomínio da atividade parassimpática, evidenciada por acentuada bradicardia, seguida de uma hiperatividade simpática que se manifesta por breve período de hipertensão e taquicardia que acompanham o processo de herniação do tronco cerebral, seguindo-se, então, o aparecimento abrupto ou insidioso de hipotensão (COOPER, NOVITZKY, WICOMB, 1988). Um dos fatores contribuintes para este distúrbio é o diabetes insípido (DI), com diurese maciça, que ocorre em cerca de 38 a 87% dos casos (LINDOP, 1991). O DI é uma das alterações endócrinas da ME que ocorre devido à falência da síntese e/ou liberação de AVP no hipotálamo ou na hipófise posterior (HOWLETT *et al.*, 1989).

Outro fator determinante das alterações hemodinâmicas encontradas na ME seria a disfunção do centro vasomotor, com conseqüente diminuição da liberação de catecolaminas, levando à queda da resistência vascular periférica e hipotensão. As alterações neuroendócrinas, metabólicas e hemodinâmicas da ME têm sido intensivamente investigadas, com muitos estudos relatando uma redução nos níveis circulantes de hormônios da hipófise anterior e posterior (NOVITSKY, COOPER, REICHART, 1987, 1988; NOVITSKY & COOPER, 1988; NOVITSKY, COOPER, WICOMB, 1988, COOPER & BASKER, 1999). A falência da hipófise posterior apresenta como manifestação o DI (OUTWATER & ROCKOFF, 1984).

Vários estudos em animais e humanos revelaram depleção da porção plasmática livre de triiodotironina (T<sub>3</sub>), tiroxina (T<sub>4</sub>), cortisol, vasopressina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e insulina, e, associado a isto, altos níveis plasmáticos de catecolaminas (NOVITZKY, WICOMB, COOPER, 1988; FINKELSTEIN, TOLEDO-PEREYRA, CASTELLANOS, 1987; BITTNER *et al.*, 1995; SCHRADER *et al.*, 1980).

## 1.1. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA VASOPRESSINA

A vasopressina foi um dos primeiros hormônios a ser identificado, descoberto por Oliver & Schafer em 1895 em virtude da ação vasopressora do extrato de toda a hipófise (OLIVER & SCHAFER, 1895, apud SHARE, 1988). Alguns anos mais tarde, Howell mostrou que este material com ação vasopressora originava-se do lobo posterior da hipófise. A ação antidiurética da vasopressina foi estabelecida por volta de 1917 (SHARE, 1988).

A vasopressina é um hormônio peptídeo sintetizado no pericário dos neurônios magnocelulares dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. Os longos axônios dos neurônios destes núcleos atravessam o trato supraóptico-hipofisário, terminando na eminência média da pituitária posterior. O processo de transporte axonal é realizado através de grânulos contendo vasopressina até a pituitária posterior, onde é estocado. Este hormônio é liberado na circulação devido ao aumento da osmolaridade plasmática ou como uma resposta barorreflexa à diminuição do volume sanguíneo ou pressão arterial (SCHRIER, BERL, ANDERSEN, 1979; JACKSON, 1996).

Em várias espécies de mamíferos, SOFRONIEW & WEINDL (1978) evidenciaram diversas vias vasopressinérgicas descendentes partindo da porção parvocelular do núcleos supra-quiasmáticos e terminando ao nível do trato solitário, onde existem conexões com os centros vasomotores.

Cerca de 2 % de elevação na osmolaridade plasmática causa um aumento de duas a três vezes nos níveis plasmáticos de vasopressina, a qual, por sua vez, promove a reabsorção de água livre evidenciada por um aumento na osmolaridade urinária. Várias estruturas do sistema nervoso central (SNC) estão envolvidas na regulação da liberação de vasopressina. Estas estruturas são referidas coletivamente como complexo osmorreceptivo (JACKSON, 1996).

A secreção de vasopressina também é regulada por alterações efetivas no volume sanguíneo e na pressão arterial (ROBERTSON, 1992). No entanto, diferentemente da osmoregulação, a regulação hemodinâmica da vasopressina é exponencial. Assim, por

exemplo, uma pequena diminuição no volume sanguíneo ou na pressão arterial (5 a 10%) tem pouco efeito na secreção de vasopressina; porém, grandes alterações (20 a 30 %) podem aumentar os níveis de AVP de 20 a 30 vezes o valor normal (excedendo a concentração de vasopressina necessária para a antidiurese máxima). A AVP é um dos mais potentes vasopressores conhecidos e o aumento de sua liberação, secundário à hipovolemia ou hipotensão, atua como um mecanismo de prevenção do colapso cardiovascular nestas situações (JACKSON, 1996).

## 1.2. AÇÕES FARMACOLÓGICAS DA VASOPRESSINA

A AVP tem um papel importante na regulação do equilíbrio hídrico corporal através de sua ação antidiurética. Esta ação é mediada pelos receptores renais  $V_2$  ligados à adenilciclase, gerando AMP-cíclico. Quando a AVP liga-se aos receptores  $V_2$ , a adenilciclase é estimulada; conseqüentemente, os níveis intracelulares de AMP-cíclico aumentam, e este, por sua vez, estimula a produção de proteíno-kinase A. Esta proteína é mediadora dos efeitos hidrosmóticos da AVP através de mecanismos ainda desconhecidos, estimulando a fosforilação de outras proteínas, disparando um aumento na freqüência da exocitose dos canais de água localizados na membrana apical e diminuindo a endocitose dos mesmos (SNYDER, NOLAND, BREYER, 1992).

A AVP também é capaz de causar vasoconstrição e aumentar a pressão arterial. Esta ação é mediada pelos receptores  $V_1$  que, diferentemente dos  $V_2$ , são ligados à fosforilase C, aumentando a concentração intracelular do cálcio. Quando a AVP liga-se ao receptor  $V_1$ , uma proteína G ativa a fosfolipase C, provocando a hidrólise do fosfatidilinositol-4,5-bifosfato, resultando na geração de inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ). Este, por sua vez, liga-se aos receptores dos canais de cálcio, levando à liberação de cálcio intracelular. Os receptores  $V_1$  também causam influxo de cálcio do compartimento extracelular pelos canais de cálcio localizados na membrana celular. Este mecanismo não está muito bem esclarecido (REID & SCHWARTZ, 1984).

A AVP também é um importante neurotransmissor. Dentre as suas ações no SNC, ela tem um papel na secreção do ACTH e nas regulações do sistema cardiovascular, temperatura corpórea e outras funções viscerais. A AVP também promove a liberação de fatores de coagulação para o endotélio vascular e aumenta a agregação plaquetária (JACKSON, 1996).

A AVP é também conhecida como hormônio antidiurético. Estes dois nomes revelam nosso atual conceito da importância das ações fisiológicas deste neuropeptídeo: sobre o sistema cardiovascular, como um hormônio vasopressor, e, no sistema renal, como um promotor da reabsorção da água. As ações antidiuréticas da AVP têm sido bem estabelecidas por muitos anos; porém, suas ações cardiovasculares foram negligenciadas até recentemente por se considerar seus efeitos farmacológicos mais importantes que os fisiológicos (SHARE, 1988).

Acredita-se que a diminuição de AVP circulante influencia de maneira preponderante a estabilidade cardiocirculatória dos pacientes em ME, sobretudo quando já apresentam insuficiência autonômica.

A ação da AVP é dose dependente. Em doses baixas (1-2U/h ou 2-10 $\mu$ U/kg/min), a atuação será sobre os receptores V<sub>2</sub> das membranas celulares renais, aumentando a reabsorção de água e reduzindo a diurese. Em doses mais elevadas, seu efeito se dará sobre os receptores V<sub>1</sub> dos vasos sanguíneos produzindo hipertensão arterial, vasoconstrição do território pulmonar, mesentérico, hepático e coronariano, além da diminuição do fluxo sanguíneo renal, sem alterar significativamente a diurese (JACKSON, 1996).

A AVP, dentro de uma faixa nanomolar, é um poderoso vasoconstritor da musculatura lisa vascular, *in vivo* e *in vitro*. O efeito vasoconstritor da AVP foi demonstrado, *in vitro*, ao nível renal, aórtico, mesentérico, esplâncnico, muscular esquelético, artérias carótidas e arteríolas (ALTURA & ALTURA, 1977, 1984).

Experimentos *in vivo* têm confirmado que aumentos fisiológicos de AVP no plasma são acompanhados de aumento da resistência vascular periférica, especialmente nos territórios muscular esquelético, cutâneo e esplâncnico. Ademais, a AVP potencializa o

efeito vasoconstrictor das catecolaminas e da angiotensina II (BARTELSTONE & NASMYTH, 1965).

Em estudos prévios, ficou aparente que altas doses de AVP eram necessárias para aumentar a pressão arterial, sendo muito maiores que a dose máxima necessária para a antidiurese. Por esta razão, considerou-se que a ação pressora da AVP era mais farmacológica que fisiológica (LANDRY *et al.*, 1997; REID, 1997). No entanto, outros estudos envolvendo mensurações hemodinâmicas em animais conscientes revelaram que sua ação pressora era significativamente subestimada (MONTANI *et al.*, 1980). Na verdade, mostrou-se que a AVP é um potente vasoconstrictor, tanto quanto a noradrenalina ou a angiotensina II, e é capaz de aumentar a resistência vascular sistêmica em doses menores que a necessária para produzir concentração urinária máxima (REID & SCHWARTZ, 1984).

Apesar deste marcante efeito vasoconstrictor, infusões de AVP em animais intactos ou em homens normais não aumentam significativamente a pressão arterial. No entanto, em situações de hipotensão arterial, os barorreceptores cardíacos são hipersensibilizados. Esta ação é aparentemente mediada pelos receptores V<sub>1</sub> da área postrema, uma área circunventricular localizada na medula oblonga. Isto causa um desvio à esquerda da *curva barorreflexa frequência cardíaca-pressão arterial* (UNDESSER *et al.*, 1985; LUK *et al.*, 1993).

Esta ação explica o fenômeno bem documentado de que, para um dado aumento da pressão arterial, a AVP causa mais bradicardia do que outros vasoconstrictores. A remoção deste mecanismo tampão, através da desinervação barorreceptora, aumenta enormemente a sensibilidade pressórica à AVP (COWLEY, MONOS, GUYTON, 1974). Esta hipersensibilidade pressórica também está aumentada em pacientes com insuficiência autonômica (MÖHRING *et al.*, 1980; MACIEL Jr., 1984).

A bradicardia que se segue à infusão de AVP também pode ser explicada devido ao seu efeito cronotrópico direto sobre o nó sinoatrial ou, ainda, por sua ação depressora sobre o miocárdio, direta ou secundária à vasoconstricção das artérias coronárias.

Também, como resposta à infusão de AVP, em contrapartida ao tremendo efeito de estimulação do sistema barorreflexo, ocorre uma supressão do sistema renina-angiotensina e redução da descarga adrenérgica simpática periférica e um aumento na excreção de sódio (HUPF *et al.*, 1999).

### 1.3. ALTERAÇÕES DA VASOPRESSINA EM PACIENTES COM LESÃO CEREBRAL GRAVE

Pacientes com lesão cerebral grave (LCG) tais como traumatismo craniocéfálico (TCE), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) ou isquêmico (AVCI) e hemorragia subaracnóidea (HSA), sem morte encefálica, apresentam, freqüentemente, distúrbios na secreção de AVP; cujos mecanismos fisiopatológicos não se encontram muito bem esclarecidos (KAMOI *et al.*, 1999; QU *et al.*, 1995).

MATHER, ANG, JENKINS (1981) mensuraram os níveis de AVP plasmáticos e do líquido cefalorraquidiano (LCR) em 42 pacientes com HSA e os encontraram elevados, sugerindo que a secreção aumentada de AVP poderia contribuir para a piora da lesão.

SORENSEN, GJERRIS, HAMMER (1984) avaliaram os níveis de AVP plasmática e no LCR em pacientes com distúrbios cerebrais (tumores, pseudotumores e hemorragia intraparenquimatosa) e os correlacionaram com o aumento da pressão intracraniana (PIC). Houve uma correlação importante entre o aumento da PIC e os níveis de AVP no LCR, mas não houve correlação significativa entre os níveis plasmáticos de AVP e a PIC.

Um outro estudo avaliando também os níveis de AVP no plasma e no LCR de pacientes com tumores e edema cerebral revelou altos níveis deste hormônio, sugerindo que o mesmo influenciaria os mecanismos de regulação cardiovascular no edema cerebral (TENEDIEVA, LYAMIN, NEPOMNYASHI, 1994). Um outro grupo estudou a concentração de AVP na neurohipófise em nove pacientes com AVCI, 11 pacientes com hemorragia intraparenquimatosa (HIP), cinco pacientes com HSA e um grupo controle de

cinco pacientes. Os resultados mostraram altas concentrações de AVP nos casos de AVCI (225,8% maiores comparados ao grupo controle,  $p < 0,05$ ). No entanto, os pacientes com HSA e HIP não apresentaram alterações significativas dos níveis séricos de AVP (QU *et al.*,1995).

KAMOI *et al.* (1999) avaliaram a osmoregulação da secreção de AVP através da administração de solução hipertônica em pacientes com Síndrome de Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIHAD) associada a disfunções do SNC (TCE e AVCI). Os níveis plasmáticos de AVP permaneceram estáveis em resposta ao aumento da osmolaridade plasmática, indicando que pacientes com desordens do SNC e SIHAD podem apresentar secreção persistente de AVP, com perda da supressão hipotônica, tal como em pacientes com insuficiência adrenal.

#### 1.4. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS E COMPORTAMENTO DA VASOPRESSINA NA MORTE ENCEFÁLICA

LAGIEWSKA *et al.* (1996) analisaram as alterações hemodinâmicas em 63 pacientes com ME. De acordo com os distúrbios hemodinâmicos, os pacientes foram classificados em três grupos (A, B e C). Os pacientes do **grupo A** tinham pressão arterial sistólica (PAS) acima de 90mmHg e débito urinário  $>$  que 0,5ml/kg/h com infusão de dopamina em doses  $\leq 10\mu\text{g/kg/min}$ ; nos pacientes do **grupo B**, a PAS era de 80 a 90mmHg e estavam medicados com altas doses de dopamina (10 a  $20\mu\text{g/kg/min}$ ), e os incluídos no **grupo C** eram pacientes com hipotensão progressiva em vigência do uso de altas doses de dopamina ( $> 20\mu\text{g/kg/min}$ ). Eles notaram que houve uma deterioração hemodinâmica progressiva, embora a administração de fluidos tenha sido feita de maneira adequada em todos os grupos, e que estas alterações foram mais acentuadas em pacientes dos grupos B e C. A deterioração manifestou-se pela necessidade de altas doses de dopamina (15– $25\mu\text{g/kg/min}$ ) nos pacientes destes grupos e 20% dos pacientes desenvolveram DI, sendo que a maioria destes eram dos grupos B e C.

GRAMM *et al.* (1992) analisaram a falência endócrina em 32 pacientes com ME. Vinte e cinco deles desenvolveram DI, sendo que em 12 destes pacientes isto ocorreu antes do início da ME. Em cinco pacientes deste estudo não houve evidência de DI até 48 horas após a ME, apesar dos valores de AVP permanecerem abaixo do normal. O motivo pelo qual somente 80% destes pacientes desenvolveram DI permanece obscuro. No entanto, os autores comentam que o efeito da deficiência não está restrito apenas aos distúrbios de osmolaridade e ao volume extracelular, pois COWLEY, MONOS, GUYTON (1974) demonstraram que a AVP tem um importante efeito amplificador direto sobre a pressão arterial em animais decapitados ou com denervação barorreceptora. Ademais, o efeito pressórico da noradrenalina circulante foi consideravelmente aumentado pela AVP neste modelo. De fato MÖHRING *et al.* (1980) demonstraram que indivíduos com atividade cardiorreflexa ausente ou diminuída têm uma resposta pressórica aumentada com níveis fisiológicos de AVP. Finalmente, os autores sugerem que condições similares poderiam ser aplicadas em um modelo experimental de ME.

Em outro estudo, OUTWATER & ROCKOFF (1984) avaliaram 16 crianças com ME, das quais duas não desenvolveram DI. O que chama a atenção neste estudo é que das 14 crianças que desenvolveram DI, duas tiveram resolução espontânea da mesma, sendo que em uma este fato ocorreu dentro de 24 horas após os achados clínicos de ME e, na outra, em 96 horas. Os autores colocam que a explicação da resolução do DI em pacientes com ME ainda é desconhecida, podendo ser devida a uma função residual do mesencéfalo ou à produção e liberação de hormônio anti-diurético em tecidos extracerebrais. HUPF *et al.* (1999), em um trabalho experimental com coração de ratos, identificaram um RNAm da AVP e conseqüente indução da produção do peptídeo nestes corações isolados. Os mesmos autores localizaram a produção deste peptídeo em células endoteliais e vasculares da musculatura lisa das arteríolas, utilizando técnicas imunohistoquímicas, o que poderia explicar a hipótese de produção da AVP em tecidos extracerebrais.

FISER *et al.* (1987) avaliaram 34 crianças em ME. Os resultados revelaram que o DI ocorreu em 38% dos pacientes. O tempo do DI após a ME variou de  $53 \pm 53$ h, sendo que 54% destes pacientes apresentaram taquicardia e 62% hipotensão. A hipotensão foi mais comum em pacientes com DI. Dois pacientes apresentaram resolução espontânea do

DI e os autores atribuíram este fato a uma função diencefálica residual ou à produção e liberação extracraniana de AVP. Os autores também fizeram uma avaliação anatomopatológica das pituitárias, sendo que algumas revelaram edema difuso, sem enfarte ou necrose, resultando em DI, que foi reversível em dois pacientes. O DI está presente em muitos, mas não em todos os pacientes com ME.

SUGIMOTO *et al.* (1992) examinaram as alterações morfológicas e funcionais do sistema hipotálamo-pituitária em 28 pacientes com ME. Os níveis de AVP tiveram uma queda dramática imediatamente após a ME, permanecendo no entanto detectáveis em alguns casos. As estruturas celulares do lobo posterior da pituitária (grânulos de vasopressina) permaneceram intactas. A AVP é sintetizada no hipotálamo sendo transportada à pituitária posterior pelos axônios, permanecendo estocada em grânulos (WEINDL & SOFRONIEW, 1985). Estes autores identificaram estes grânulos de vasopressina mesmo após um longo tempo de ocorrência da ME (20 dias), e parece ser esta a razão da permanência de níveis detectáveis de AVP em alguns pacientes nesta condição clínica. O hipotálamo, incluindo os núcleos supra-óptico e paraventricular, parece cessar sua função imediatamente após a ocorrência da ME. Assim, a secreção de AVP diminui rapidamente para níveis muito baixos, apesar da preservação das estruturas celulares da pituitária posterior (SUGIMOTO *et al.*, 1992).

MERTES *et al.* (1994) investigaram, em um modelo experimental, as alterações dos parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em porcos com ME. Os parâmetros monitorizados foram: oferta de oxigênio ( $DO_2$ ), consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), lactato sérico, pressão capilar pulmonar (PCP), pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão venosa central (PVC), débito cardíaco (DC), pressão arterial média (PAM) e dosagem de peptídeo natriurético atrial e vasopressina. Os animais foram divididos em dois grupos de dez e, em um dos grupos, a ME foi induzida. Os parâmetros hemodinâmicos e metabólicos foram monitorizados nos dois grupos antes da indução da ME e 5, 15, 30 e 60min após, seguindo-se um controle de hora em hora até a sexta hora. Neste momento, foi administrado volume de expansão (solução salina 20ml/kg) em ambos os grupos e os dados hemodinâmicos e metabólicos foram coletados. Os autores concluíram que a infusão rápida de volume a fim de manter a pressão arterial teve um efeito deletério nos estados hemodinâmico e

metabólico dos animais em ME, sugerindo que a infusão de volume a fim de reduzir a utilização de agentes inotrópicos e vasoconstritores deve ser feita com cuidado no manuseio de potenciais doadores. Os níveis de AVP diminuíram nos dois grupos. No entanto, a diminuição foi mais acentuada nos animais com ME quando comparado com o grupo controle. Diante destes achados, os autores comentam que a queda dos níveis de AVP no grupo controle foi devida à administração de volume. TROPPEMAN & ABRHAMS (1995) contestam a conclusão de MERTES *et al.* (1994), sugerindo estudos adicionais para avaliar a utilização de volume, agentes inotrópicos, vasoconstritores e reposição hormonal na manutenção de indivíduos com ME.

Estudos experimentais, utilizando um modelo canino, avaliaram as alterações endócrinas, metabólicas e hemodinâmicas que ocorrem na ME. O que se pôde observar nestes estudos foi o aumento dos níveis plasmáticos das catecolaminas 15 minutos após a ME: de 800% para a dopamina, de 700% para a noradrenalina e de 100% para a adrenalina (BITTNER *et al.*, 1995; CHEN *et al.*, 1996). Estes achados são compatíveis com outros trabalhos que utilizaram modelos similares de ME, em macacos, onde estes níveis se mantiveram altos por um período de três horas após a ME (NOVITZKY, COOPER, WICOMB, 1984).

Também, FINKELSTEN, TOLEDO-PEREYRA, CASTELLANOS (1987) relataram altos níveis séricos de catecolaminas, que diminuíram gradualmente durante um período de duas horas após o início da ME. Os níveis de AVP e ACTH diminuíram e ficaram indetectáveis ao final dos experimentos citados acima, e os níveis de cortisol, glucagon e insulina também diminuíram para valores abaixo do controle. Acidose metabólica ocorreu no início e no final dos experimentos. Isto foi atribuído, no início, a uma resposta hiperdinâmica e, no final, à perfusão tissular inadequada.

## 1.5. UTILIZAÇÃO DA VASOPRESSINA NA MANUTENÇÃO DA ESTABILIDADE HEMODINÂMICA EM PACIENTES COM MORTE ENCEFÁLICA

YOSHIOKA *et al.* (1986) conseguiram a manutenção da estabilidade circulatória a longo prazo pelo uso combinado de AVP e adrenalina em pacientes com ME. Vinte e cinco pacientes foram divididos em três grupos de estudo, a saber: **grupo I** (n = 10): receberam apenas adrenalina e na dose suficiente para manter a PAS acima de 100mmHg; **grupo II** (n = 2): receberam uma dose anti-diurética de AVP (0,1 a 0,4U/h) associada à adrenalina como no grupo I; e, **grupo III** (n = 13): receberam uma infusão de AVP em dose pressórica (1 a 2U/h) associada à adrenalina. No grupo I, a deterioração hemodinâmica progrediu rapidamente e a parada cardíaca ocorreu num prazo de 48h após a ME (24,1±17,2h). No grupo II, o tempo de sobrevivência foi de aproximadamente três dias (3,2 ± 0,2 dias) e a parada cardíaca não pôde ser evitada. No grupo III, por outro lado, uma estabilidade cardiocirculatória foi mantida em todos os pacientes por um tempo relativamente longo, enquanto durasse a infusão de AVP mais adrenalina (17,2 ± 14,4 dias). Também as necessidades de adrenalina no grupo III foram diminuindo progressivamente com o tempo de infusão de AVP, tal o nível de estabilidade hemodinâmica alcançado. Os autores concluíram que a administração combinada de AVP (em doses pressóricas) e de uma catecolamina, com a finalidade de estabilizar e manter adequada a circulação por um tempo prolongado em pacientes com ME, é efetiva e confiável. Os mecanismos básicos desta ação, contudo, não são bem claros e necessitam elucidação.

Este mesmo grupo (IWAI *et al.*,1989) investigou o efeito da administração combinada de AVP e adrenalina. Cinco pacientes com estabilidade cardiocirculatória foram selecionados e randomizados para o estudo II. A hemodinâmica foi avaliada sob quatro condições (fases): **fase I**: nem AVP nem adrenalina foram infundidas; **fase II**: apenas AVP foi infundida; **fase III**: a AVP foi retirada e apenas adrenalina foi infundida; e, **fase IV**: AVP e adrenalina foram infundidas. Em todas as fases, a avaliação foi realizada 60min após a estabilização hemodinâmica dos pacientes. Os resultados deste estudo encontram-se resumidos na tabela I.

**Tabela I.** Efeitos da associação de vasopressina e adrenalina sobre os parâmetros cardiocirculatórios [média ( $\pm$ DP)]. Adaptado de IWAI A., *et al.* *Transplantation*, 48:613-17, 1989.

Fase	PAM	IC	IRVP	PCP	MVcf
	49,6 (6,7)	3,93 (1,03)	848 (137)	11,1 (3,1)	1,16 (0,33)
<b>II</b>	61,0 (9,3) <sup>a</sup>	3,64 (0,88)	1157 (214) <sup>b</sup>	11,4 (3,6)	1,05 (0,20)
<b>III</b>	67,4 (15,3) <sup>b</sup>	4,52 (0,79) <sup>b</sup>	1020 (219)	12,3 (2,9) <sup>b</sup>	1,41(0,27) <sup>b</sup>
<b>IV</b>	101,0 (15,1) <sup>c</sup>	4,86 (1,36) <sup>a</sup>	1558 (461) <sup>b</sup>	14,8 (4,6) <sup>b</sup>	1,32 (0,23)

**Fase I:** nenhuma droga foi infundida; **fase II:** somente vasopressina foi infundida; **fase III:** apenas adrenalina foi infundida; **fase IV:** adrenalina e vasopressina foram infundidas conjuntamente. PAM (pressão arterial média, mmHg); IC (índice cardíaco, l/min/m<sup>2</sup>); IRVP (índice de resistência vascular periférica, dyna/seg/cm<sup>5</sup>); PCP (pressão de capilar pulmonar, mmHg); mVcf (velocidade média de encurtamento circunferencial da fibra cardíaca, circ./seg ). <sup>a</sup>p < 0,05; <sup>b</sup> p < 0,01; <sup>c</sup> p < 0,001.

Segundo os autores, a análise dos efeitos hemodinâmicos advindos da combinação adrenalina-AVP demonstrou que a adrenalina aumenta a PAM através do aumento do índice cardíaco (por aumento da contratilidade) devido ao seu efeito inotrópico direto sobre o coração, e a AVP aumenta a PAM acentuando a resistência vascular periférica por sua ação vasoconstrictora arteriolar. No entanto, avaliando-se mais detalhadamente os dados, verificou-se que nem a adrenalina ou a AVP administradas separadamente foram capazes de manter a estabilidade cardiocirculatória. Somente a administração combinada das duas pôde manter a estabilidade hemodinâmica por um longo tempo (IWAI *et al.*, 1989).

Estes mesmos autores (IWAI *et al.*,1989) também avaliaram neste trabalho a necessidade de utilização de catecolaminas para manter uma PAM acima de 90mmHg. Quatro pacientes com estabilidade cardiocirculatória foram randomizados e em todos foi administrado AVP, na dosagem de 1U/h, adicionando-se adrenalina, noradrenalina e dopamina, sucessivamente. As doses de noradrenalina necessárias para manter a PAM em torno de 90mmHg foram quatro vezes maiores que as de adrenalina, concluindo-se que a noradrenalina têm pouco efeito sobre os receptores cardíacos, porém aumenta a PAM devido ao seu efeito sobre os receptores alfa-periféricos aumentando a resistência vascular.

A dopamina, em contraste, aumenta a PAM devido a um acentuado efeito sobre o índice cardíaco, por aumento da frequência cardíaca e da velocidade de contração das fibras miocárdicas, demonstrando efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. A adrenalina aumenta a PAM devido aos fatores já citados anteriormente (aumento do índice cardíaco por aumento da contratilidade). No entanto, comparada à dopamina, a adrenalina tem pouco efeito sobre a frequência cardíaca. Este estudo confirmou que a AVP é um agente importante para manter a estabilidade cardiocirculatória em pacientes com ME. A dose anti-diurética, no entanto, não é suficiente para isso. A dose pressora parece ser essencial. Quando combinada com outras catecolaminas, dentre todas, a adrenalina parece produzir uma maior estabilidade cardiocirculatória através de um mecanismo de melhora dos principais efeitos de cada uma: a AVP através do efeito vasoconstrictor e, a adrenalina, com seu efeito inotrópico. Além disso, as doses de adrenalina necessárias foram menores que as de noradrenalina, e a dopamina aumentou acentuadamente a frequência cardíaca.

KATZ *et al.* (2000), em estudo retrospectivo de 34 crianças com morte encefálica que utilizaram AVP em baixas doses pareado a um grupo de 29 crianças que não a utilizaram, verificaram que baixas doses de AVP promove um significativo efeito vasopressor em crianças com ME, sugerindo que estudos prospectivos devem ser realizados para definir o real papel da AVP como droga vasopressora, nesta condição clínica.

Atualmente, não há um consenso na literatura sobre o comportamento da AVP em pacientes com lesão cerebral grave, bem como sua correlação com a estabilidade hemodinâmica em pacientes com morte encefálica. Desta forma, a finalidade do presente trabalho foi avaliar os níveis séricos de AVP em pacientes com lesão cerebral grave [pontuação na escala de coma de Glasgow (ECGL)  $\leq 8$ ] e naqueles com diagnóstico de morte encefálica e correlacioná-los com algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse em tais pacientes.

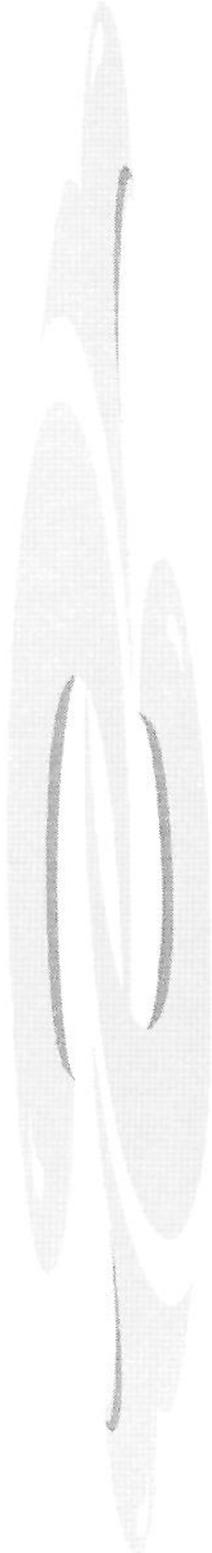
## ***2. OBJETIVOS***

## 2.1. GERAL

Avaliar os níveis séricos de AVP em pacientes com lesão cerebral grave (pontuação na ECGL  $\leq 8$ ) e naqueles com diagnóstico de morte encefálica, e correlacioná-los com algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse em tais pacientes.

## 2.2. ESPECÍFICOS

- Estabelecer os valores normais da vasopressina sérica na condição de repouso em sujeitos adultos voluntários sadios de ambos os sexos, com a metodologia de dosagem utilizada neste estudo.
- Avaliar os níveis de vasopressina sérica em pacientes com lesão cerebral grave e naqueles com diagnóstico de morte encefálica, num período de 24h, durante a internação hospitalar.
- Documentar a evolução de parâmetros clínicos, cardiocirculatórios e laboratoriais de interesse em pacientes com lesão cerebral grave e naqueles com diagnóstico de morte encefálica, num período de 24h, durante a internação hospitalar.
- Comparar os níveis de vasopressina com algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse encontradas nos pacientes com lesão cerebral grave e naqueles com diagnóstico de morte encefálica.
- Correlacionar os níveis de vasopressina com algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse encontradas nos pacientes com lesão cerebral grave e naqueles com diagnóstico de morte encefálica.
- Comparar os pacientes com lesão cerebral grave e aqueles com diagnóstico de morte encefálica entre si, com relação aos níveis séricos de vasopressina e algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse, bem como compará-los ao grupo controle quando pertinente.



### ***3. CASUÍSTICA E MÉTODOS***

O presente estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC- UNICAMP), nas enfermarias da unidade de terapia intensiva adulto (UTI-A), neurologia, neurocirurgia e sala de observação do pronto socorro (PS), no período compreendido entre novembro de 1998 e janeiro de 2000.

## POPULAÇÃO

Três grupos de pacientes compuseram o presente estudo.

**1 - Grupo I – controle (CTRL)** - 29 sujeitos voluntários, hígidos, adultos, de ambos os sexos, com idade variando entre 21 e 45 anos.

**2 - Grupo II – contraste - lesão cerebral grave:** 17 pacientes com LCG, sendo quatro com diagnóstico de AVCH, dois com diagnóstico de HSA e onze com TCE, com pontuação na ECGL  $\leq$  a 8, com um tempo de internação  $\leq$  a 48 horas, de ambos os sexos, com idade variando de 18 a 70 anos.

**3 - Grupo III - estudo - morte encefálica:** 11 pacientes com diagnóstico de ME, de ambos os sexos, com idade variando de 18 a 59 anos, compuseram este grupo. Destes, um deu entrada com diagnóstico de AVCI, três com diagnóstico de TCE por acidente automobilístico, um com diagnóstico de lesão por projétil de arma de fogo e quatro com diagnóstico de AVCH. Ainda dentro deste grupo, três eram pacientes com diagnóstico de AVCH do grupo II (LCG), que evoluíram para ME.

O diagnóstico clínico de ME foi realizado conforme as normas estabelecidas pelo Conselho Federal de Medicina, de acordo com a portaria do Ministério da Saúde de número 1480/97. A comprovação de ausência de fluxo cerebral foi realizada através de cintilografia de perfusão cerebral em seis pacientes, Doppler transcraniano em três pacientes, Doppler e cintilografia em um paciente, arteriografia e cintilografia em um paciente.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

**Grupo I.** Os critérios de exclusão para o grupo controle foram: idade inferior a 18 anos, uso de anticoncepcional oral ou qualquer outro hormônio (corticóides, hormônio tireoideano etc), hipertensos com ou sem tratamento, mulheres em menopausa, e a presença de sintomas e sinais clínicos de gravidez.

**Grupo II.** Os critérios de exclusão para o grupo II foram: pacientes com idade inferior a 18 anos, múltiplas lesões traumáticas associadas, insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS), choque circulatório refratário e a presença de sinais clínicos de gravidez.

**Grupo III.** Os critérios de exclusão para este grupo foram: pacientes com idade inferior a 18 anos, ME por lesão pós-anóxica, choque circulatório refratário, IMOS e a presença de sinais clínicos de gravidez.

## ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A realização do presente trabalho foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP sob parecer de número 062/98 (anexo I). O termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, para os grupos II e III foi obtido dos familiares dos pacientes após entrevista e esclarecimento destes a respeito dos procedimentos aos quais o paciente seria submetido durante a realização da pesquisa. No grupo controle, o termo de consentimento por escrito foi obtido do próprio voluntário, também após entrevista e esclarecimento dos procedimentos a que seria submetido.

## PROCEDIMENTOS

**Grupo I (CTRL - voluntários sadios).** Neste grupo, uma amostra de 20ml de sangue foi coletada através de acesso venoso periférico, em jejum, nas primeiras horas da manhã (entre as 07:00 e 08:00h). O voluntário foi orientado a repousar nas oito horas

precedentes à coleta, evitar o consumo de álcool e fumo e a não realizar atividade física ou sexual nas 24 horas precedentes à coleta. Foi observado um período de 30 minutos de repouso no leito após a punção venosa e, em seguida, foram realizadas as coletas de sangue para as dosagens de osmolaridade plasmática, uréia, creatinina, hemograma, glicemia, lactato plasmático, eletrólitos, hematócrito, hemoglobina e vasopressina. As amostras foram prontamente encaminhadas aos laboratórios específicos para a realização dos exames supracitados, com exceção da amostra colhida para a dosagem de AVP. A análise gasométrica (sangue venoso periférico para este grupo) foi realizada imediatamente após a coleta em aparelho RADIOMETER ABL 700 SERIES<sup>R</sup>.

**Grupo II (contraste - LCG).** Neste grupo foram colhidas amostras sangüíneas (10ml) de 8/8 horas, durante 24 horas, para a dosagem de AVP e osmolaridade sérica. Tais amostras foram colhidas através de um cateter venoso previamente posicionado. Uma amostra sangüínea arterial (3 a 5ml) também foi colhida para a dosagem de gases sangüíneos, eletrólitos, hemoglobina, hematócrito, lactato e glicemia, através de em cateter previamente posicionado. As amostras de urina para a dosagem de osmolaridade foram colhidas através de um cateter vesical, utilizando-se um dispositivo próprio para esta coleta. Amostras sangüíneas (10ml) para as dosagens de uréia, creatinina e a realização do hemograma foram colhidas somente uma vez, no início da coleta de dados. Estes materiais foram enviados aos laboratórios específicos para dosagens imediatas, exceto a amostra para a dosagem de AVP. A gasometria foi realizada imediatamente após a coleta em aparelho RADIOMETER ABL 700 SERIES<sup>R</sup>.

Os parâmetros hemodinâmicos [pressão arterial (sistólica, diastólica e média), pressão de pulso arterial (PPA = pressão arterial sistólica – pressão arterial diastólica), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central], a temperatura corpórea (axilar), os parâmetros ventilatórios e as dosagens de drogas vasoativas e de sedativos em uso foram registrados em ficha clínica própria no momento da coleta do sangue para a dosagem de AVP (8/8hs). Dez pacientes deste grupo estavam com PIC monitorizada e tal parâmetro também foi registrado. Sete pacientes tinham um cateter posicionado em bulbo de veia jugular interna, sendo possível calcular a extração cerebral de oxigênio (ECO<sub>2</sub>). Nestes pacientes também foram colhidas amostras sangüíneas através deste cateter, de 8/8hs, para

a análise gasométrica. A utilização e a dosagem de diuréticos de alça e de diuréticos osmóticos, assim como o volume de diurese do paciente, foram registrados durante as vinte e quatro horas do período da coleta. O balanço hídrico, definido como a diferença entre os ganhos e perdas de volume de fluidos nas 24 horas anteriores ao início da coleta, durante a mesma e nas vinte e quatro horas subseqüentes, também foi registrado.

**Grupo III (estudo – ME).** Neste grupo, a coleta de dados foi iniciada após a realização do primeiro teste clínico positivo para a ME. As amostras de sangue também foram colhidas de 8/8 horas, como no grupo II. Em dois pacientes não foi possível completar a coleta até o término das 24 horas, pois estes evoluíram para a morte somática antes de transcorrido o período estipulado para o registro de dados. Os parâmetros hemodinâmicos, os parâmetros ventilatórios e as dosagens de drogas vasoativas em uso foram registrados de 8/8hs, como no grupo II. Um destes pacientes estava com um cateter posicionado em bulbo de veia jugular interna, e a  $ECO_2$  também pôde ser calculada e registrada. O balanço hídrico e a diurese de 24 horas durante o período da coleta foram registrados.

As amostras sangüíneas para a dosagens de uréia e creatinina e a realização do hemograma foram colhidas somente uma vez, no início do protocolo e encaminhadas ao laboratório.

As amostras de sangue para a realização de gasometria arterial completa (dosagem de gases sangüíneos, eletrólitos, hemoglobina, hematócrito, lactato e glicemia) foram colhidas através de um cateter arterial previamente posicionado. As amostras para as dosagens da osmolaridade sérica e da AVP foram colhidas através de um cateter venoso previamente posicionado. Estes materiais foram colhidos de 8/8 horas e encaminhados aos laboratórios específicos para dosagens imediatas, exceto a amostra para a dosagem de AVP. A gasometria foi realizada imediatamente após a coleta em aparelho RADIOMETER ABL 700 SERIES<sup>R</sup>. A urina para a dosagem de osmolaridade foi colhida de sonda vesical através de um dispositivo próprio para este procedimento. A tabela II ilustra o esquema da coleta de exames nos grupos LCG e ME.

**Tabela II:** Esquema de coleta de exames nos pacientes dos grupos II e III.

Hora	HMG	U	C	Gasó	Osmol	Osmol	AVP
					Uri	Sérica	
0	x	x	x	x	x	x	X
8				x	x	x	X
16				x	x	x	X
24				x	x	x	X

## PROCEDIMENTOS REALIZADOS PARA A COLETA E ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA SANGÜÍNEA PARA AS DOSAGENS DE AVP

As amostras sangüíneas (10ml) para as dosagens de AVP foram colhidas de 8/8hs através de cateter venoso previamente posicionado, com uma seringa heparinizada [1ml de heparina foi diluído em 4ml de soro fisiológico, retirando-se 0,1ml desta solução para a coleta da vasopressina (~125UI de heparina)]. Após a coleta, este material foi colocado em tubo de polipropileno, cônico, graduado, tipo CORNING<sup>R</sup>, dentro de uma caixa de isopor com gelo. A seguir, este sangue foi centrifugado sob refrigeração à 4°C, 2500rpm, pipetado e colocado em dois tubos (12 x 100mm) de polipropileno (amostra em duplicata) e armazenado à -20°C até o término da coleta de 24 horas. A seguir, as amostras foram removidas e armazenadas em *freezer* apropriado, à -80°C, até a dosagem da AVP.

## DETERMINAÇÃO DA VASOPRESSINA PLASMÁTICA

### 1. EXTRACÃO

As alíquotas de plasma foram descongeladas no mesmo dia da extração, realizada através de técnica descrita por MOREIRA (1995). Após centrifugação à 1310xg (2500rpm) por 5 minutos, à 4°C, 1ml de plasma foi colocado em tubo contendo 2ml de

acetona gelada; o mesmo era agitado por 20 segundos e centrifugado à 4°C, à 1310xg (2500rpm), por 30 minutos. O sobrenadante era então transferido para um tubo contendo 3,7ml de éter de petróleo gelado, o qual era agitado e posteriormente centrifugado à 4°C, à 1310xg (2500rpm), por 20 minutos. O precipitado (fase da acetona) era congelado em nitrogênio líquido e o sobrenadante (fase etérea) desprezado. A fase congelada contendo a vasopressina era então liofilizada e ensaiada no mesmo dia.

A eficiência de extração média do método foi de 83%, variando de 50 a 99%.

## *2. EXTRAÇÃO DE ACETONA-ÉTER DE PETRÓLEO*

O plasma foi centrifugado em um tubo (12 x 75mm) de polipropileno contendo 2ml de acetona gelada. Um mililitro deste plasma foi novamente centrifugado e agitado em aparelho Vortex<sup>R</sup> por 20 segundos; em seguida, foi centrifugado novamente à 2500rpm, à 4°C, durante 30 minutos. O sobrenadante foi decantado em um tubo limpo (12 x 100mm) de polipropileno contendo previamente 5ml de éter de petróleo gelado e agitado em aparelho Vortex<sup>R</sup> durante 20 segundos. Este material foi então novamente centrifugado à 2500rpm, à 4°C, durante 20 minutos, e congelado em nitrogênio líquido por aproximadamente 35 segundos. A fase superior foi desprezada (fase etérea, não congelada), ficando com o precipitado (fase cetona). Este material foi liofilizado e, quando seco, a parede do tubo foi lavada com 1ml de cetona gelada e releofilizado. Em seguida, foi ressuspenso com 100µl da solução de 250ml de tampão TRIS-AVP-RIA (tampão TRIS 0,05M com albumina 0,25%).

## *3. RADIOIMUNOENSAIO*

Os extratos liofilizados eram ressuspenso em 250µl de tampão do ensaio (tampão TRIS 0,05M com albumina humana 0,25%) e ensaiadas em duplicatas. Utilizou-se o primeiro anticorpo anti-AVP (RAS-8103, da Península Laboratories Inc) e o hormônio marcado Vasopressin-8-Arginine 125I (NEX-128 DuPont). Para a separação da fração ligada da fração livre, utilizou-se um segundo anticorpo antigamaglobulina de coelho produzido em cabra, seguido de solução de polietilenoglicol 6000 12,5%. A dosagem mínima detectada do método foi de 0,64 pg/ml. Nos três ensaios realizados os erros intra e entre ensaios foram 7,37% e 16,8%, respectivamente.

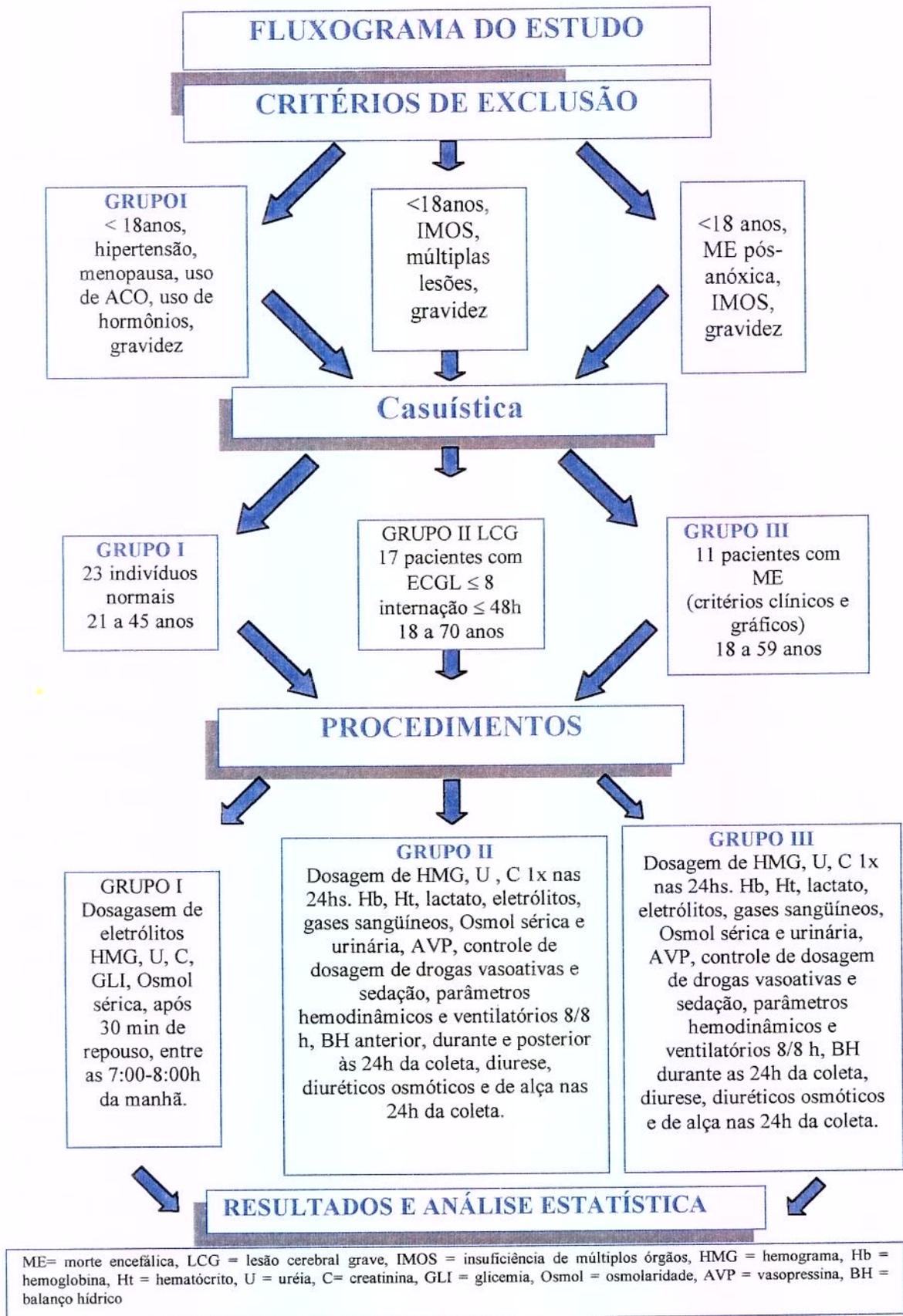
## ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada comparando-se as diversas variáveis entre os grupos, utilizando-se como  $N$  o número de pacientes, controle ( $n = 29$ ), lesão cerebral grave ( $n = 17$ ) e morte encefálica ( $n = 11$ ), e também o número de amostras: controle ( $n = 29$ ), lesão cerebral grave ( $n = 72$ ) e morte encefálica ( $n = 36$ ) e, quando pertinente, correlacionando-se dentro de cada grupo algumas variáveis de interesse.

Para caracterizar a amostra em estudo foram realizadas as estatísticas descritivas das variáveis contínuas e as tabelas de frequência das variáveis categóricas por grupos. As variáveis categóricas entre os três grupos foram comparadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado para associação ou, quando necessário, o teste exato de Fisher.

A comparação das variáveis contínuas entre os três grupos foi feita utilizando-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, devido ao pequeno tamanho amostral e ao fato de algumas variáveis não terem distribuição normal. Quando detectaram-se diferenças significativas, foram feitas as comparações 2 a 2 entre os grupos. Um valor probabilístico de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Algumas variáveis só foram registradas nos grupos ME e LCG. Nesta situação, para o cálculo do valor de  $p$  foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Não foi possível registrar algumas variáveis em todos os sujeitos da pesquisa, como por exemplo a PIC e a  $ECO_2$  no grupo ME, pois tais parâmetros não estavam sendo monitorizados rotineiramente em todos os pacientes no momento da coleta. Neste grupo, somente um paciente tinha tais parâmetros monitorizados e, nesta situação, não foi realizado o teste estatístico devido ao tamanho amostral reduzido.

A verificação da correlação entre algumas variáveis de interesse no grupo LCG (AVP e pontuação na ECGL, APACHE, balanço hídrico, osmolaridade sérica, osmolaridade urinária, sódio sérico, PIC, PAS, PAM e PAD) e no grupo ME (AVP e osmolaridade sérica, osmolaridade urinária, sódio sérico, PAS, PAM e PAD) foi realizada utilizando-se os coeficientes de correlação de Spearman e diagramas de dispersão (*scatterplot*). Alguns resultados de comparação entre os grupos são apresentados sob a forma de *boxplots*.



**Figura 1:** Fluxograma do estudo.

## ***4. RESULTADOS***

## 1. Sexo.

A tabela III resume os dados referentes ao sexo dos sujeitos dos três grupos. Pode-se observar que ocorreu uma prevalência do sexo masculino no grupo LCG, composto por pacientes com TCE e AVCH e AVCI, ao passo que nos outros dois grupos (CTRL e ME) a distribuição por sexo foi equilibrada ( $p = 0,041$ , comparando-se o grupo LCG com os demais). Foi realizado um teste comparativo entre os níveis de sódio sérico, a osmolaridade sérica e os níveis séricos de AVP e o sexo dos indivíduos do grupo CTRL. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes do sexo masculino e feminino, neste grupo, em relação às variáveis acima mencionadas. A tabela III-A resume esta análise.

**Tabela III:** Frequência da variável SEXO nos diferentes grupos.

SEXO	vs	GRUPO			
Frequência		$p=0,041$ (Qui-Quadrado)			
Porcentagem					
SEXO		ME	CTRL	LCG	Total
F	, 6 ,	12 ,	2 ,		20
	, 10,53 ,	21,05 ,	3,51 ,		35,09
	, 54,55 ,	41,38 ,	11,76 ,		
M	, 5 ,	17 ,	15 ,		37
	, 8,77 ,	29,82 ,	26,32 ,		64,91
	, <b>45,45</b> ,	<b>58,62</b> ,	<b>88,24</b> ,		
Total		11	29	17	57
		19,30	50,88	29,82	100,00

**Tabela III-A:** Comparação entre os SEXOS quanto aos níveis séricos de AVP, sódio e osmolaridade - testes não-paramétricos - para o grupo controle.

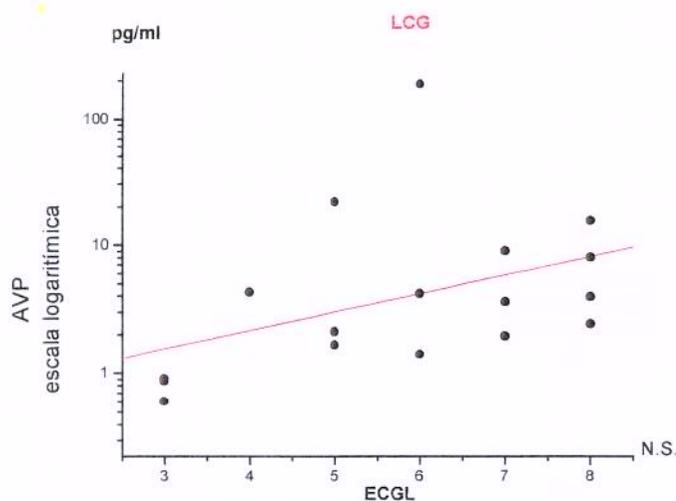
Variável	p-valor	Estatísticas descritivas.						
		SEXO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
AVP (pg/ml)	0,1764	F	12	2,39	0,70	3,5	2,3	1,0
		M	17	2,11	1,39	5,2	1,8	0,4
Na <sup>+</sup> (mEq/l) sérico	0,8921	F	12	138,42	1,38	140	138	136
		M	17	138,00	3,00	141	139	131
Osmolaride Sérica (mOsm/l)	0,5791	F	12	279,83	6,90	300	279	274
		M	17	277,76	7,48	291	277	268

## 2. Idade, altura, peso, índice APACHE II e valores na ECGL.

Na tabela IV encontram-se os dados referentes à idade, peso e altura dos pacientes incluídos no estudo. A altura e o peso só foram registrados nos grupos LCG e ME. Pode-se observar um desvio padrão alargado nos grupos ME e LCG em relação à idade, diferentemente do grupo CTRL, em que tal parâmetro teve distribuição mais homogênea. Os pacientes de ME e LCG também diferiram entre si com relação ao peso e altura, que foram maiores nos pacientes de LCG. Nesse grupo, verificou-se uma tendência à correlação positiva ( $r = 0,49820$ ;  $p = 0,041$ ) entre as variáveis ECGL e os níveis plasmáticos de AVP, como pode ser observado na figura 2. Vide tabela XIII, onde se encontram os dados referentes à correlação entre algumas variáveis do grupo LCG e AVP.

**Tabela IV:** Idade, peso e altura dos sujeitos do grupo CTRL e dos pacientes dos grupos LCG e TCE.

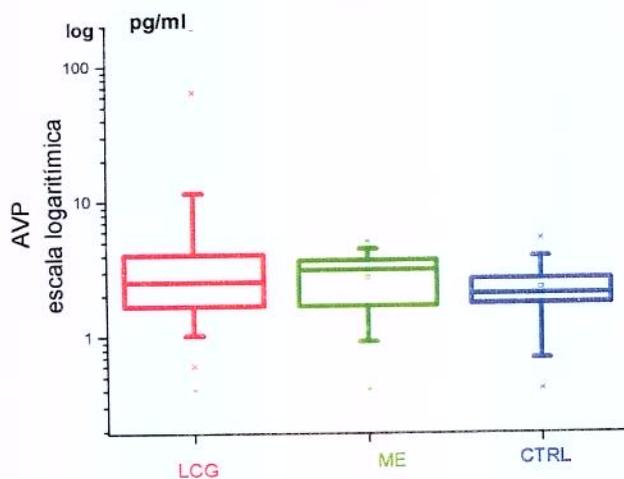
Variável	p-valor	Estatísticas descritivas						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Idade (anos)	0,4769	ME	11	38,00	14,30	59	41	18
		CTRL	29	30,69	6,53	45	28	21
		LCG	17	34,88	15,01	70	32	18
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Altura* (cm)	0,0029	ME	11	<b>166,36</b>	5,05	170	170	155
		LCG	17	<b>174,71</b>	7,39	190	175	160
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	<b>67,73</b>	8,17	85	70	55
Peso* (kg)	0,0071	LCG	17	<b>78,82</b>	10,08	100	80	60



**Figura 2:** Correlação entre os níveis séricos de AVP e os valores na Escala de Coma de Glasgow (ECGL no grupo LCG, utilizando-se como *N* o número de pacientes, ( $r = 0,49820$ ;  $p = 0,041$ )).

### 3. AVP (valores normais: 0,3-4,2 pg/ml).

Os valores referentes às dosagens de AVP plasmática nos grupos CTRL, ME e LCG encontram-se resumidos na tabela V. A AVP foi detectável em todos os pacientes, apresentando valores semelhantes entre os grupos CTRL e ME. No grupo LCG foi observada uma maior variabilidade nos valores de AVP plasmática, com uma tendência dos pacientes a apresentar valores maiores e acima do normal, porém sem diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,0596$ ) entre os três grupos. Analisando-se as médias e medianas dos picos máximos de AVP nos pacientes dos grupos LCG e ME, embora tenham sido observados picos mais elevados no primeiro grupo, não se pôde encontrar diferenças estatisticamente significativas entre eles. Os desvios padrões foram muito amplos no grupo LCG e as medianas muito próximas nos dois grupos. Tais dados encontram-se ilustrados na figura 3.



**Figura 3:** Níveis de AVP dos grupos LCG, ME e CTRL, utilizando-se como  $N$  o número de pacientes ( $p = 0,0596$ , NS).

Foi realizada também uma análise utilizando-se como  $N$  o número amostras por grupo, ao invés da média por número de indivíduos em cada grupo (LCG x ME), que confirmou os resultados da análise anterior, onde os níveis séricos de AVP tenderam a ser maiores no grupo LCG em relação ao ME, porém sem significância estatística pelos testes não paramétricos. A tabela V-A ilustra tal análise. Ainda em relação à AVP, foi feita uma análise utilizando-se as médias e medianas dos picos máximos mensurados. Quando comparado os grupos LCG e ME, embora tenham sido observados picos mais elevados de AVP no grupo LCG, não se pôde encontrar diferenças estatisticamente significativas entre eles. Os desvios-padrões foram muito amplos no grupo LCG e as medianas muito próximas nos dois grupos. Esses dados estão representados na tabela V-B.

**Tabela V:** Níveis séricos AVP nos grupos CTRL, LCG e ME, utilizando-se médias e medianas, sendo  $N$  o número de pacientes.

Variável	p-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
AVP (pg/ml)	0,0596	ME	11	2,61	1,00	4,25	2,82	0,65
		CTRL	29	2,22	1,15	5,20	2,00	0,40
		LCG	17	5,66	6,26	23,20	2,88	0,90

**Tabela V-A:** Níveis séricos de AVP nos grupos LCG e ME, utilizando-se médias e medianas, sendo  $N$  o número de amostras.

Variável	p-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
AVP (pg/ml)	0,7005	ME	36	2,68	1,27	5,0	<b>3,07</b>	0,4
		LCG	72	7,51	23,17	187,5	<b>2,50</b>	0,4

**Tabela V-B:** Níveis séricos de AVP nos grupos LCG e ME, utilizando-se as médias e medianas dos picos máximos de AVP nos diferentes grupos, sendo  $N$  o número de amostras.

Variável	p-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Pico Máximo AVP (pg/ml)	0,5406	ME	11	3,39	1,25	5,0	3,6	0,8
		LCG	17	20,29	45,85	187,5	3,6	1,2

#### 4. Medicações vasoativas.

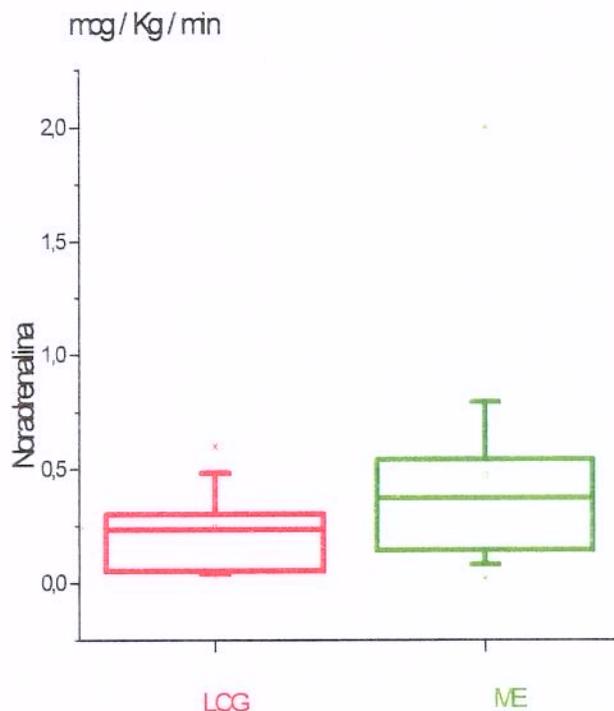
Os grupos de ME e LCG utilizaram noradrenalina. No entanto, houve tendência a uma maior frequência de uso de tal medicação nos pacientes com ME bem como a necessidade de maiores doses no grupo ME, porém sem diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,2861$ ), quando se utiliza como  $N$  o número de pacientes (tabela VI). Também não houve correlação entre o uso de noradrenalina e os níveis séricos de AVP no grupo ME ( $r = 0,0500$ ;  $p = 0,8984$ ). Na tabela VI-A e figura 4 encontram-se neste caso, ilustradas a análise, utilizando-se como  $N$  o número de amostras, tendo sido significativo o uso de maiores doses de noradrenalina no grupo ME ( $p = 0,0486$ ). Dentre estas variáveis, encontra-se a análise da correlação AVP *versus* uso de noradrenalina nestes grupos (vide tabelas XIII, XIV, XV e XVI).

**Tabela VI:** Uso de noradrenalina nos grupos ME e LCG, sendo  $N$  o número de pacientes que utilizaram a medicação e suas doses.

Variável	P-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,2861	ME	9	0,43	0,32	0,84	0,35	0,06
		LCG	5	0,24	0,15	0,45	0,27	0,04

**Tabela VI-A:** Uso de noradrenalina nos grupos ME e LCG, sendo  $N$  o número de amostras.

Variável	P-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,0486	ME	32	0.47	0.50	2.0	0.36	0.02
		LCG	18	0.24	0.17	0.6	0.22	0.03



**Figura 4:** Doses de noradrenalina utilizadas nos pacientes dos grupos ME e LCG, sendo  $N$  o número de amostras ( $p = 0,048$ ).

### 5. Parâmetros hemodinâmicos.

Na tabela VII encontram-se representados os parâmetros hemodinâmicos dos pacientes com LCG e ME. Os pacientes do grupo ME apresentaram níveis menores de PAS e PAM em relação aos pacientes do grupo LCG, a despeito dos primeiros estarem em uso de doses mais elevadas de noradrenalina. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre tais variáveis nos dois grupos. A PAS e a PAM foram maiores no grupo LCG ( $p = 0,0254$  e  $p = 0,0187$ , respectivamente). A PAD também apresentou uma tendência a ser maior neste grupo ( $p = 0,0685$ ), assim como a pressão de pulso arterial ( $p = 0,0598$ ). A PAS, PAM, PAD encontram-se graficamente representadas nas figuras 5, 6, 7. A PVC e a FC, nos grupos de ME e LCG, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si.

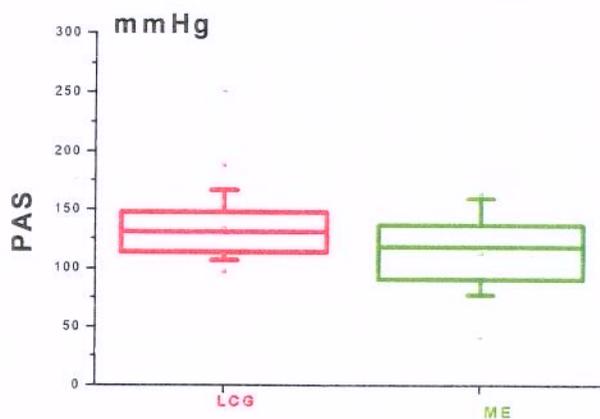
**Tabela VII:** Variáveis hemodinâmicas registradas nos grupos ME e LCG, sendo *N* o número de pacientes.

Variável	p-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<b>PAS*</b> (mmHg)	0,0254	ME	11	<b>108,51</b>	29,18	148	120,50	50,00
		LCG	17	<b>133,26</b>	16,05	160	128,75	109,25
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PAD* (mmHg)	0,0665	ME	11	64,62	17,26	84,5	70,0	30,0
		LCG	17	78,01	13,61	105,00	77,5	55,5
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<b>PAM*</b> (mmHg)	0,0187	ME	11	<b>77,86</b>	22,38	103,5	80,75	30,00
		LCG	17	<b>98,22</b>	14,94	128,0	95,50	72,75
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Pressão Pulso* (mmHg)	0,0598	ME	11	43,89	16,29	75,25	40,50	20,0
		LCG	17	54,73	11,43	75,75	53,25	35,5
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PVC* (mmHg)	0,9579	ME	10	10,96	5,11	17,75	12,38	2
		LCG	16	12,50	3,08	21,00	12,00	9
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
FC* (bpm)	0,9437	ME	11	88,85	21,26	120,75	91,0	53,5
		LCG	17	89,40	13,66	118,00	87,5	68,5
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Temperatura 0(°C)	0,0700	ME	11	36,05	1,49	38,53	36,33	34,00
		LCG	17	36,98	0,65	37,95	36,90	35,55

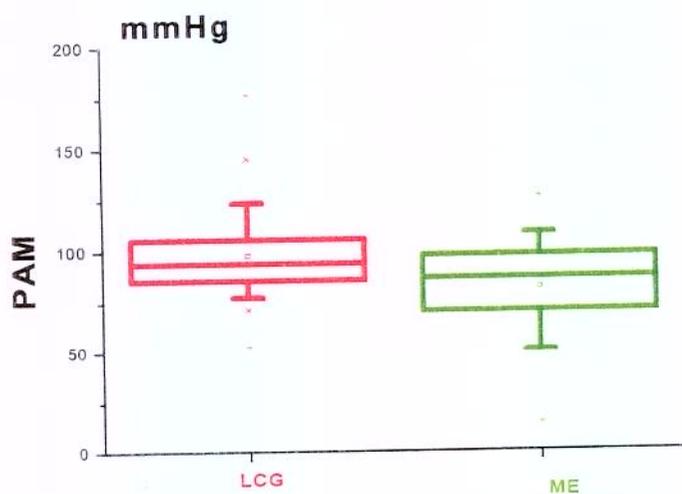
No grupo LCG houve correlação positiva entre os níveis plasmáticos de AVP e PAM ( $r = 0,30589$ ;  $p = 0,0090$ ), conforme pode ser apreciado na figura 8. Foi também encontrada correlação positiva ( $r = 0,40865$ ;  $p = 0,0004$ ) entre a PAD e os níveis séricos de AVP (figura 9). Houve correlação positiva entre os níveis e AVP e PAD ( $r = 0,45693$ ;  $p = 0,0051$ ) no grupo ME, como pode ser observado na figura 10.

A análise utilizando-se como *N* o número de amostras revelou tendências da PAS e da PAD a serem maiores no grupo LCG ( $p = 0,087$  e  $p = 0,0723$ , respectivamente). A PAM e a pressão de pulso foram significativamente menores no grupo ME ( $p = 0,0030$  e  $p = 0,0121$ , respectivamente). A PVC e a FC não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

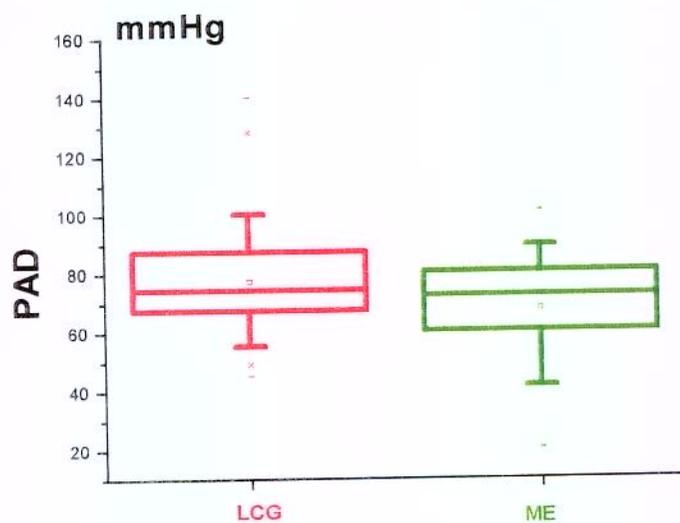
A análise comparativa dentro do grupo LCG, utilizando-se pontos de corte pré-estabelecidos, revelaram que níveis mais elevados de PAS estiveram associados a uma tendência a maiores níveis séricos de AVP, porém sem significância estatística ( $p = 0,4128$ ). Não pôde ser caracterizada uma associação entre os níveis séricos de AVP e uma maior estabilidade hemodinâmica. A tabela VII-A ilustra tais dados.



**Figura 5:** Valores de PAS nos grupos LCG E ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $p=0,0087$ ).



**Figura 6:** Valores de PAM nos grupos LCG e ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $p = 0,0030$ ).



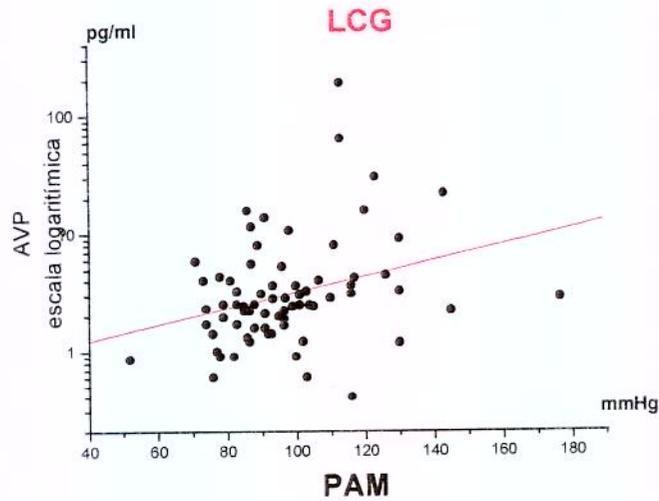
**Figura 7:** Valores de PAD nos grupos LCG e ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $p = 0,072$ ).

**Tabela VII-A:** Análise das variáveis hemodinâmicas registradas nos grupos LCG e ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras.

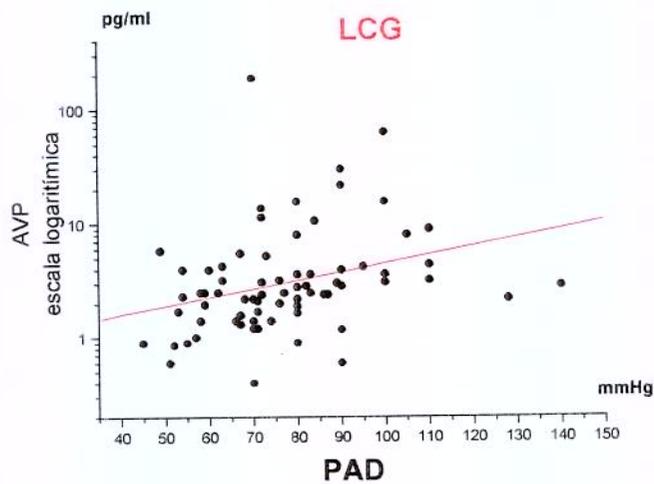
Variável	p-valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>PAS (mmHg)</i>	<i>0,0087</i>	ME	36	<i>112,14</i>	33,42	163	115,5	40
		LCG	72	<i>132,40</i>	25,68	250	129,5	95
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PAD (mmHg)	0,0723	ME	36	67,22	19,94	101	71,5	20
		LCG	72	77,13	18,23	140	73,5	45
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>PAM (mmHg)</i>	<i>0,0030</i>	ME	36	<i>81,03</i>	24,88	126,0	84,5	14
		LCG	72	<i>97,46</i>	19,94	176,6	93,3	52
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>Pressão Pulso (mmHg)</i>	<i>0,0121</i>	ME	36	<i>44,92</i>	19,65	90	40	14
		LCG	72	<i>54,79</i>	18,52	110	50	23
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PVC (mmHg)	0,9448	ME	32	12,00	4,77	20	13	0,00
		LCG	65	12,67	4,25	24	12	4,08
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
FC ( bpm )	0,2594	ME	36	92,44	21,26	135	92	40
		LCG	72	89,64	17,36	140	88	54
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>T (°C)</i>	<i>0,0046</i>	ME	36	<i>36,19</i>	1,66	39,5	36,2	33,5
		LCG	72	<i>37,01</i>	0,95	39,2	37,0	35,0

**Tabela VII-B:** Comparação de AVP e variáveis categóricas-testes não paramétricos-para o grupo LCG, utilizando-se pontos de corte pré-estabelecidos.

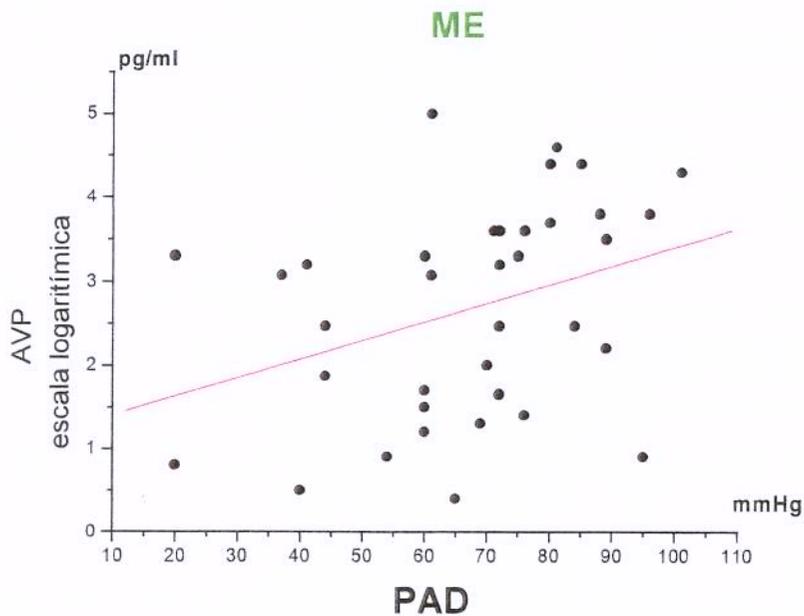
Variável	p-Valor	Estatística descritiva						
		PAS	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PAS (mmHg)	0,4128	< 120	3	3,59	3,56	7,68	1,96	1,14
		>=120	14	8,75	14,18	53,29	3,12	0,90
		PPULSO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Pressão Pulso (mmHg)	****	< 40	2	7,58	0,13	7,68	7,58	7,49
		>=40	15	7,87	13,90	53,29	2,67	0,90



**Figura 8:** Correlação entre os níveis séricos de AVP e PAM no grupo **LCG**, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = 0,30589$ ;  $p = 0,0090$ ).



**Figura 9:** Correlação entre os níveis séricos de AVP e a PAD no grupo **LCG**, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = 0,40865$ ;  $p = 0,0004$ ).



**Figura 10:** Correlação entre os níveis séricos de AVP e a PAD no grupo ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = 0,45693$ ;  $p = 0,0051$ ).

### 5a. Temperatura corpórea (axilar).

A temperatura mostrou tendência a ser menor no grupo ME quando se utilizou como  $N$  o número de pacientes ( $p = 0,1149$ ). Neste mesmo grupo, quando se utilizou como  $N$  o número de amostras, a temperatura corpórea foi significativamente menor que no grupo LCG ( $p = 0,0046$ ). Tais dados estão ilustrados na tabela VII-A.

### 6. Parâmetros hemodinâmicos e metabólicos cerebrais.

Na tabela VIII encontram-se resumidos os dados referentes à hemodinâmica cerebral, especialmente os valores registrados no grupo LCG, uma vez que tais parâmetros não estavam sendo monitorizados no grupo ME (somente um paciente de ME encontrava-se com PIC e cateter locado em bulbo da veia jugular interna). Portanto, tais parâmetros

não foram comparados. No entanto, quando realizamos a análise utilizando-se como  $N$  o número de amostras, podemos observar que houve diferença significativa entre as medidas realizadas em um paciente com ME em relação às medidas dos pacientes do grupo LCG. Tal análise encontra-se representada na tabela VIII. No grupo LCG não se verificou correlação estatisticamente significativa entre a PIC e os níveis séricos de AVP ( $r = 0,31667$ ;  $p = 0,4064$ ).

A análise comparativa da PIC no grupo LCG utilizando-se pontos de corte pré-estabelecidos, considerando-se como valores normais de 0 a 15 mmHg e elevados  $> 15$  mmHg, revelou apenas uma tendência a valores mais elevados de AVP para PIC acima dos valores normais ( $p = 0,1779$ ). Tais dados podem ser verificados na tabela VIII-A.

**Tabela VIII:** Parâmetros hemodinâmicos e metabólicos cerebrais, médias e medianas dos grupos LCG e ME para PIC e  $ECO_2$ , com análise da  $ECO_2$  utilizando-se como  $N$  o número de amostras.

Variável	p- valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PIC** (mmHg)	****	ME	1	8,50	,	8,50	8,50	8,5
		LCG	9	18,69	9,04	35,25	15,25	11,0
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
$ECO_2$ ** (%)	****	ME	1	8,19	,	8,19	8,19	8,19
		LCG	8	31,98	7,37	42,40	31,36	21,47
		GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
$ECO_2$ (%)	0,0018	ME	4	8,19	6,05	13	9,85	0,07
		LCG	35	31,81	10,09	58	30,00	11,60

\*\* Não foi feito o teste de Mann-Whitney devido ao tamanho reduzido de um dos grupos.

**Tabela VIII–A:** Análise comparativa de PIC e AVP, utilizando-se pontos de corte para a PIC, no grupo LCG, sendo *N* o número de amostras.

Variável	<i>p</i> -Valor	Estatística descritiva						
		PIC	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
AVP pg/ml	0,1779	0 A 15	4	1,92	0,53	2,34	2,09	1,15
		> 15	5	13,66	22,29	53,29	3,70	1,14
AVP pg/ml	0,3364	ECO <sub>2</sub>	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		0 A 30	19	3,25	2,66	11,4	2,30	1,2
		> 30	16	4,03	3,84	15,6	3,07	0,6

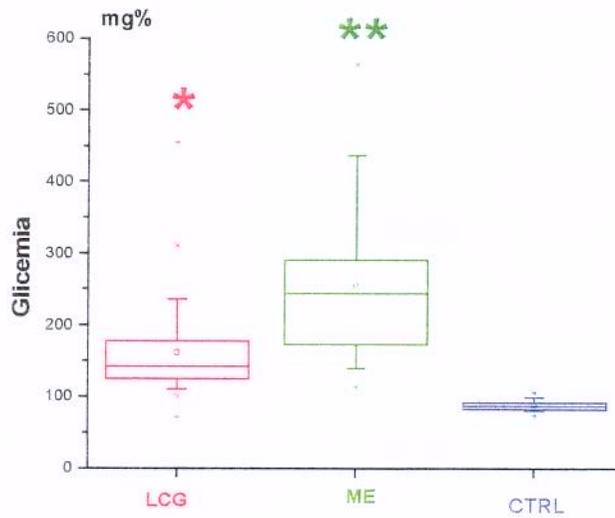
## 7. Parâmetros respiratórios e hemometabólicos.

Na tabela IX encontram-se representados os parâmetros respiratórios e hemometabólicos registrados durante o estudo. Dentre os parâmetros respiratórios, comparando-se os grupos ME e LCG, diferenças estatisticamente significativas entre os valores da  $F_I O_2$  (que foram mais elevados na ME,  $p = 0,0003$ ) e da relação  $PaO_2/F_I O_2$  (que foram menores na ME,  $p = 0,0097$ ) foram observadas. Acidose metabólica e níveis mais elevados de lactato também foram mais freqüentemente observados no grupo ME em relação ao grupo LCG ( $p = 0,0003$ ; e  $p = 0,0001$ , respectivamente). A hiperglicemia foi freqüente no grupo LCG, e houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos CTRL e ME, CTRL e LCG e LCG e ME ( $p = 0,0001$ ). As figuras 11 e 12 ilustram os valores de glicemia e lactato nos diferentes grupos.

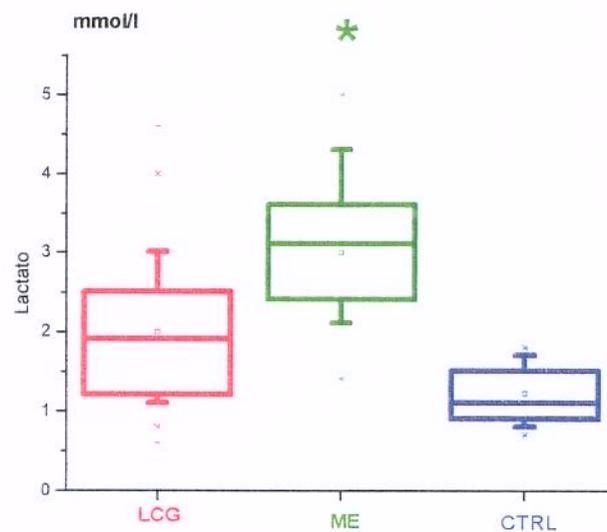
As análises utilizando-se como *N* o número de amostras foram semelhantes à análise anterior. A acidose metabólica e a hiperglicemia foram mais acentuadas no grupo ME. Níveis mais elevados de lactato, maiores  $F_I O_2$  e uma menor relação  $PAO_2/F_I O_2$  no grupo ME também foram encontradas. Comparando-se com a análise anterior, os valores de *p* foram semelhantes. Esta análise está representada na tabela IX-A.

**Tabela IX: Parâmetros respiratórios e hemometabólicos, utilizando-se como N o número de pacientes.**

Variável	p- valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
VC* (ml)	0,3840	ME	11	580,48	98,79	750,00	579,25	400
		LCG	17	613,79	66,67	736,25	601,00	480
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
FR* (IPM)	0,3462	ME	11	17,23	7,13	36,00	17,00	8,00
		LCG	17	17,91	3,42	25,25	17,25	12,75
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PEEP* (cmH <sub>2</sub> O)	0,4543	ME	11	4,12	3,95	12,5	5	0
		LCG	17	4,93	1,89	9,0	5	0
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
FX* (l/min)	0,1512	ME	10	40,25	14,76	70	36,25	25
		LCG	17	50,13	20,80	120	47,50	25
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
FIO <sub>2</sub> *	0,0003	ME	11	<b>82,05</b>	21,90	100	92,5	45
		LCG	17	<b>48,68</b>	11,31	77	45,0	40
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
pH*	0,0003	ME	11	<b>7,32</b>	0,10	7,44	7,36	7,16
		LCG	17	<b>7,45</b>	0,05	7,52	7,46	7,31
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PaO <sub>2</sub> * (mmHg)	0,6381	ME	11	133,12	73,65	281,0	106,08	44,00
		LCG	17	128,21	35,55	211,6	120,65	88,78
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PaCO <sub>2</sub> * (mm Hg)	0,3232	ME	11	33,67	6,13	43,93	33,73	25,13
		LCG	17	31,24	5,52	44,15	30,63	21,58
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
HCO <sub>3</sub> * (mEq/l)	0,0073	ME	11	<b>18,26</b>	2,59	23,6	18,03	14,30
		LCG	17	<b>21,41</b>	2,66	26,5	21,73	15,33
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
BE* (mEq/l)	0,0002	ME	11	<b>-6,70</b>	2,55	-1,10	-6,7	-10,70
		LCG	17	<b>-1,38</b>	2,62	1,93	-0,5	-7,93
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
SATAO <sub>2</sub> * (%)	0,1097	ME	11	95,13	5,02	99,00	96,9	82,28
		LCG	17	97,71	0,90	98,98	97,8	95,78
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	0,0097	ME	11	<b>174,19</b>	90,08	357,50	138,75	80,0
		LCG	17	<b>276,78</b>	94,61	438,48	267,50	151,6
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Glicemia	0,0001	ME	11	<b>245,10</b>	85,47	442,0	219,5	140,00
		CTRL...	29	<b>87,38</b>	7,65	105,0	86,0	73,00
		LCG	17	<b>162,42</b>	51,94	257,5	143,0	114,75
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Lactato	0,0001	ME	11	<b>2,92</b>	0,64	4,00	2,68	2,00
		CTRL	29	<b>1,22</b>	0,33	1,80	1,10	0,70
		LCG	17	<b>2,03</b>	0,74	3,18	2,10	0,93



**Figura 11:** Valores de glicemia nos três grupos estudados, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( \*  $p = 0,0001$  para o grupo LCG em relação ao grupo CTRL; \*\*  $p = 0,0001$  para o grupo ME em relação ao grupo CTRL e  $p = 0,0001$  comparando-se os grupos ME e LCG ).



**Figura 12:** Valores de lactato nos três grupos estudados, utilizando-se com  $N$  o número de amostras ( \*  $p = 0,0001$  ).

**Tabela IX-A:** Parâmetros respiratórios e hemometabólicos nos grupos LCG e ME, utilizando-se como *N* o número de amostras.

Variável	<i>p</i> -valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>FIO<sub>2</sub></i>	<b>0,0001</b>	ME	36	79,86	25,65	100	100	35
		LCG	72	48,65	13,94	100	40	40
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>PH</i>	<b>0,0001</b>	ME	36	7,33	0,13	7,61	7,36	6,99
		LCG	72	7,45	0,06	7,58	7,45	7,23
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>HCO<sub>3</sub></i> (mEq/l)	<b>0,0001</b>	ME	36	18,47	3,00	27,5	17,90	12,6
		LCG	72	21,54	2,87	31,9	22,05	15,0
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>BE</i> (mEq/l)	<b>0,0001</b>	ME	36	-6,38	3,96	4,9	-6,2	-14,4
		LCG	72	-1,23	2,76	6,8	-0,4	-9,5
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>PAO<sub>2</sub>/F<sub>I</sub>O<sub>2</sub></i>	<b>0,0001</b>	ME	36	175,36	103,66	381,0	135,0	40,4
		LCG	72	275,09	109,18	694,2	257,5	97,0
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>Glicemia</i> (mg%)	<b>0,0001</b>	ME	36	254,50	112,09	564	232,5	113
		LCG	72	160,25	60,95	454	141,0	71
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<i>Lactato</i> (mMol/l)	<b>0,0001</b>	CTRL	29	1,22	0,33	1,80	1,10	0,70
		ME	36	2,99	0,88	5,0	3,05	1,4
		LCG	72	1,99	0,84	4,6	1,90	0,6

## 8. Parâmetros eletrolíticos e osmolares plasmáticos e parâmetros osmolares urinários.

Os níveis de potássio e sódio séricos foram mais elevados no grupo ME quando comparados aos do grupo LCG e ao grupo CTRL, diferenças estas estatisticamente significativas ( $p = 0,0002$  e  $p = 0,0001$ , respectivamente). Entre os grupos ME e LCG não houve diferenças estatisticamente significativas, pois os valores foram muito semelhantes. Tais dados estão representados nas figuras 13 e 14. A osmolaridade sérica também foi significativamente mais elevada no grupo ME ( $p = 0,0001$ ) quando comparado aos grupos CTRL e LCG, os quais tiveram também valores semelhantes, não ocorrendo diferenças significativas entre estes. A osmolaridade urinária apresentou-se bastante diminuída neste grupo em relação ao grupo LCG ( $p = 0,0030$ ) (figuras 15 e 16). O balanço hídrico parcial pré-coleta (calculado nas 24 horas antecedentes ao início da coleta de amostras sanguíneas

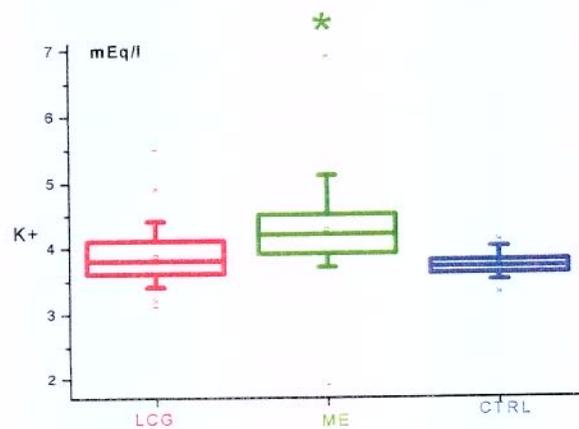
para a dosagem de AVP) mostrou-se diferente entre os grupos ME e LCG, tendo sido mais negativo no primeiro ( $p = 0,0175$ ). Porém, durante a coleta (o período de 24h compreendido entre a primeira e a última coleta de amostras sanguíneas para a dosagem de AVP) e no período pós-coleta (24h subseqüentes à coleta da última amostra sanguínea), os balanços hídricos parciais, bem como o balanço hídrico total cumulativo, não se mostraram diferentes entre os dois grupos. Um paciente do grupo ME e oito do grupo LCG utilizaram diurético osmótico durante o período da coleta. Tais dados estão representados na tabela X (as doses estão em gramas/24 horas).

No grupo LCG observou-se uma correlação negativa ( $r = -0,27141$ ;  $p = 0,0211$ ) entre os valores da osmolaridade sérica e os níveis plasmáticos de AVP, conforme representado na figura 17, e uma tendência à correlação negativa entre o sódio sérico e AVP ( $r = -0,27829$ ;  $p = 0,0179$ ), ilustrada na figura 18. Os dados de correlação de *Spearman*, no grupo LCG, encontram-se representados nas tabelas XIII e XIV, conforme o N utilizado.

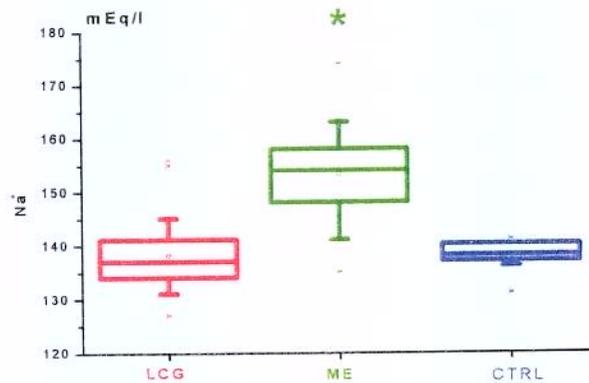
Foram realizados testes de comparação entre a AVP e variáveis de interesse, medidas em categorias, com pontos de corte pré-estabelecidos, para o grupo LCG. Nos pacientes em que foi necessário o uso de manitol, os níveis de AVP mostraram tendência a serem mais elevados ( $p = 0,0922$ ). Níveis baixos de sódio sérico e osmolaridade sérica mostraram uma associação com valores mais elevados de AVP, muito embora não significativo do ponto de vista estatístico.

Houve tendência à correlação negativa entre a osmolaridade sérica e a AVP ( $p = 0,2523$ ;  $r = -0,19587$ ), e não houve correlação entre a osmolaridade urinária e AVP ( $r = -0,3247$ ;  $p = 0,8509$ ), sódio sérico e AVP ( $r = 0,06357$ ,  $p = 0,07126$ ), no grupo ME. Tais dados estão representados nas figuras 19, 20 e 21. Os coeficientes de correlação de *Spearman* entre AVP e variáveis de interesse para o grupo ME estão representados na tabela XV e XVI, de acordo com o N utilizado.

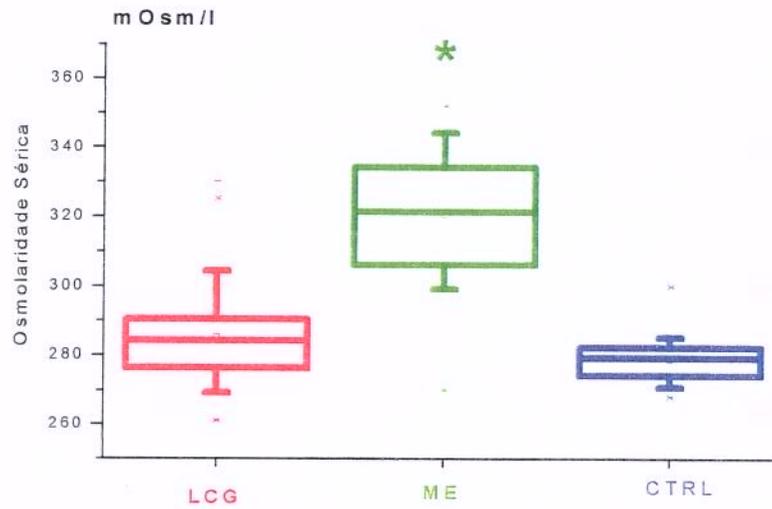
A análise utilizando-se como N o número de amostras revelou resultados semelhantes à realizada anteriormente (tabela X-A).



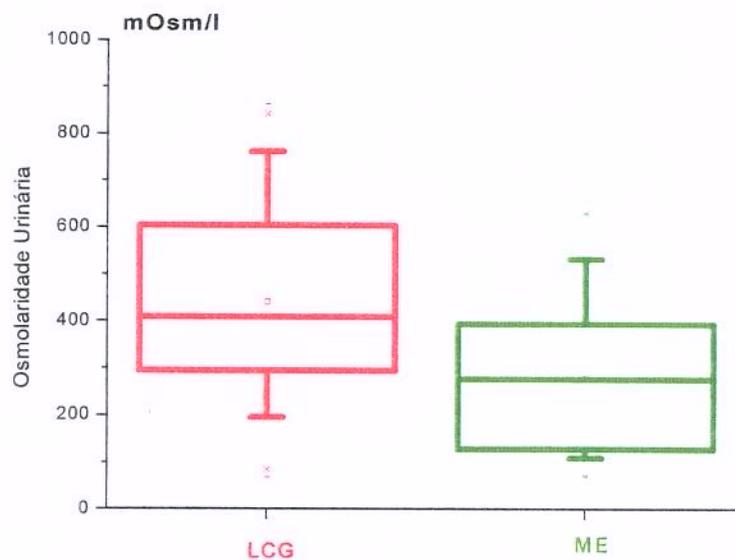
**Figura 13:** Níveis séricos de potássio nos três grupos, (\* $p = 0,002$ ) grupo ME em relação aos grupos LCG e CTRL, sendo  $N$  o número de amostras.



**Figura 14:** Níveis séricos de sódio nos três grupos, (\*  $p = 0,0001$ , grupo ME em relação aos grupos LCG e CTRL), sendo  $N$  o número de amostras.



**Figura 15:** Osmolaridade sérica nos três grupos (\*  $p = 0,0001$ , grupo ME em relação aos grupos LCG e CTRL), sendo  $N$  o número de amostras.



**Figura 16:** Osmolaridade urinária nos grupos LCG e ME, sendo  $N$  o número de amostras ( $p = 0,0002$ ).

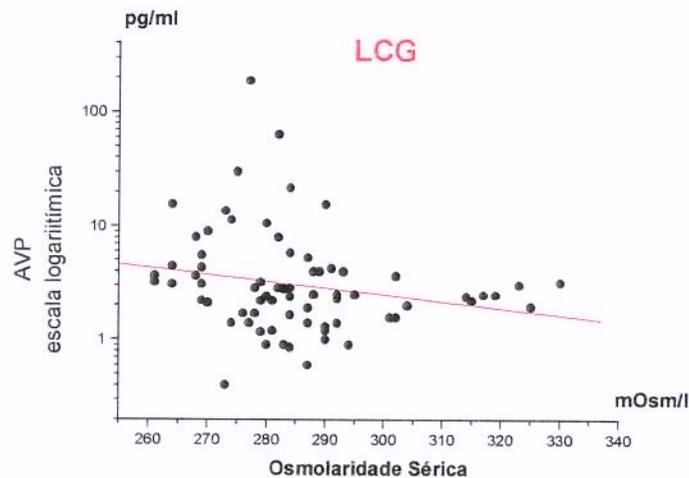
**Tabela X:** Parâmetros eletrolíticos, osmolaridades plasmática e urinária e função renal, utilizando-se como *N* o número de pacientes.

Variável	p- valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<b>K<sup>+</sup> sérico</b> MEq/l	<b>0,0002</b>	ME	11	4,37	0,52	5,50	4,40	3,63
		CTRL	29	3,72	0,20	4,10	3,70	3,30
		LCG	17	3,88	0,31	4,55	3,88	3,45
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<b>Osmol. Sérica</b> mOsm/l	<b>0,0001</b>	ME	11	317,34	17,28	347,75	313	290,0
		CTRL	29	278,62	7,19	300,00	279	268,0
		LCG	17	285,23	14,32	324,25	284	263,5
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<b>Osmol. Úri.*</b> mOsm/l	<b>0,0030</b>	ME	11	256,64	30,65	442,75	239,25	86,00
		LCG	17	439,79	119,61	711,50	422,50	285,25
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	2795,73	323,48	4850	3050	690
<b>Diurese*</b> ml/24 h	0,0777	LCG	17	4206,88	1715,72	6907	3400	1830
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	-2164,55	2775,35	750	-800	-8620
		LCG	17	175,82	1222,57	2650	220	-2040
<b>BH Inicial*</b> ml/24h	<b>0,0175</b>	GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	1357,00	2311,90	6510	1360	-2050
		LCG	17	333,82	1812,59	3915	85	-2623
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
<b>BH Coleta*</b> ml/24h	0,1878	ME	11	1064,55	1516,40	4840	580	0
		LCG	17	236,53	1290,08	1948	445	-2383
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	542,4	2611,46	4207	615	-4050
<b>BH Final*</b> ml/24h	0,3455	LCG	17	1125,35	2566,26	5838	1190	-3840
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	41,55	24,71	83,0	39	13
		CTRL	29	33,83	9,82	60,0	32	16
<b>BH Acumulado total (ml)</b>	0,6381	LCG	17	28,35	14,86	66,5	23	10
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	1,26	0,57	2,63	1,10	0,47
		CTRL	29	0,75	0,10	0,94	0,73	0,58
<b>Uréia sérica</b> (mg %)	0,1197	LCG	17	1,00	0,35	1,76	0,91	0,55
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	64,00	,	64	64	64
		CTRL	29	76,88	66,38	180	55	20
<b>Manitol</b> (g/24 h)	****	LCG	8	76,88	66,38	180	55	20
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ME	11	152,39	8,44	169,25	152,25	138
		CTRL	29	138,17	2,44	141,00	138,00	131
<b>Na<sup>+</sup> sérico</b> (mEq/l)	<b>0,0001</b>	LCG	17	137,91	5,92	154,25	136,75	129
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN

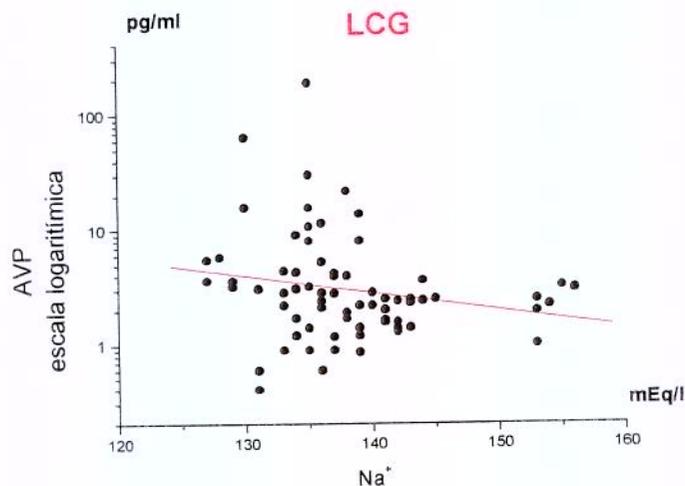
\*p- valor referente ao Teste *Mann-Whitney*, pois um dos grupos não tinha informação da variável.

**Tabela X-A:** Parâmetros eletrolíticos, osmolaridade plasmática urinária e função renal, utilizando-se como *N* o número de amostras.

Variável	<i>p</i> -valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
K <sup>+</sup> Sérico (mEq/l)	0,0001	ME	36	4,27	0,75	6,9	4,2	1,9
		LCG	72	3,87	0,42	5,5	3,8	3,1
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Osmol. Sérica (mOsm/l)	0,0001	ME	36	320,00	19,21	352	320,5	270
		LCG	72	285,24	15,24	330	283,5	261
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Osmol. Urinária (mOsm/l)	0,0002	ME	36	278,61	163,43	630	263	69
		LCG	72	439,50	208,75	863	404	67
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Diurese (ml/24h)	0,0963	ME	11	2795,73	1323,48	4850	3050	690
		LCG	18	4287,06	1960,05	8500	3300	1830
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Creatinina (mg %)	0,0525	ME	13	1,36	0,70	3,28	1,10	0,47
		LCG	25	1,01	0,37	2,06	0,92	0,55
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Na <sup>+</sup> (mEq/l)	0,0001	ME	36	153,22	9,50	174	154,0	135
		LCG	72	138,08	6,46	156	137,0	127



**Figura 17:** Correlação negativa entre a osmolaridade sérica e AVP no grupo LCG, utilizando-se como *N* o número de amostras ( $r = -0,27141$ ,  $p = 0,0211$ ).



**Figura 18:** Correlação negativa entre o sódio sérico e a AVP no grupo LCG, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = -0,27829$ ;  $p = 0,0179$ ).

## 9. Função renal.

Os níveis plasmáticos de creatinina foram maiores no grupo ME, apresentando uma diferença significativa em relação aos grupos CTRL e LCG ( $p = 0,0001$ ). Estes parâmetros estão representados na figura 22. A diurese de 24 horas durante o período da coleta foi maior no grupo LCG, porém não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo ME ( $p = 0,0777$ ). Tais dados estão ilustrados na figura 23. Na tabela X estão representados todos estes dados.

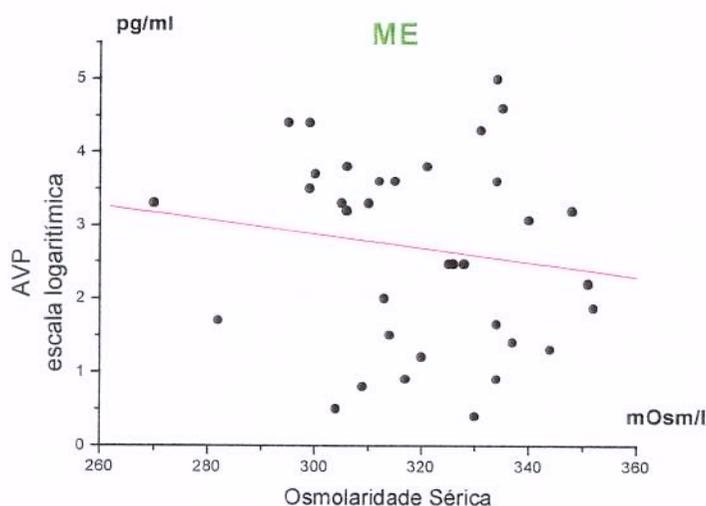
A análise utilizando-se como  $N$  o número de amostras também mostrou resultados semelhantes àquela em que se utilizou como  $N$  o número de pacientes. Tais dados estão representados na tabela X-A.

## 10. Parâmetros hematológicos.

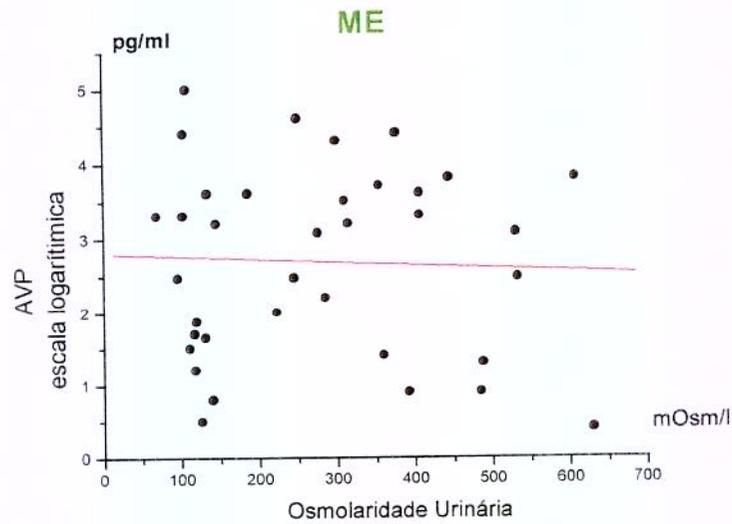
A hemoglobina e o hematócrito mostraram-se mais elevados no grupo CTRL em relação aos grupos ME e LCG ( $p = 0,0001$  e  $p = 0,0009$ , respectivamente). O grupo ME apresentou os valores mais baixos destes dois parâmetros, porém sem diferenças estatisticamente significativas quando comparado ao grupo LCG. Um número mais elevado de leucócitos no sangue periférico foi observado nos grupos ME e LCG em relação ao grupo CTRL ( $p = 0,0001$ ). Estes parâmetros encontram-se descritos na tabela XI.

## 11. Medicamentos sedativos.

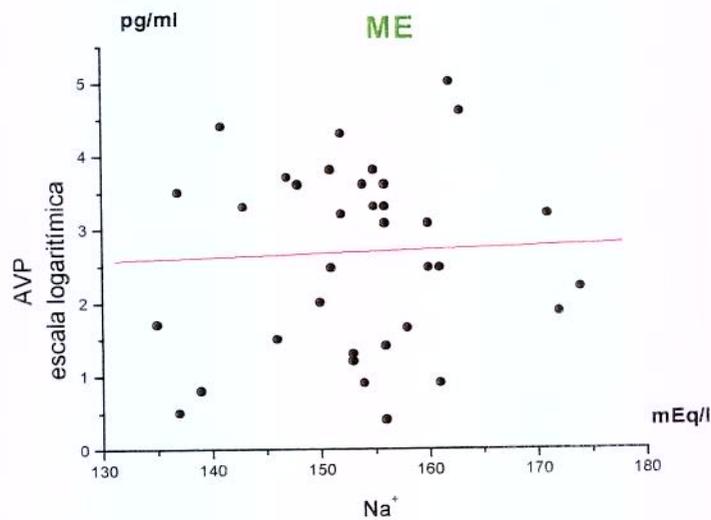
Treze pacientes do grupo LCG utilizaram medicações para sedação: um utilizou tiopental sódico, onze utilizaram uma associação de midazolam e cloridrato de fentanila e um utilizou somente cloridrato de fentanila. Na tabela XII encontram-se representadas as doses e o número de pacientes que utilizaram midazolam e cloridrato de fentanila.



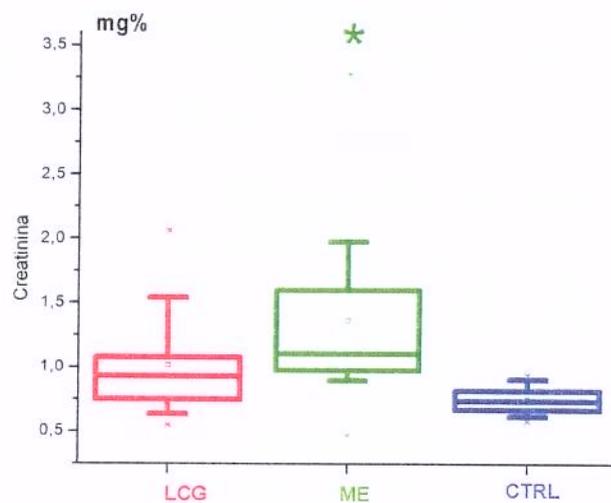
**Figura 19:** Correlação entre a osmolaridade sérica e a AVP no grupo ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = 0,19587$ ;  $p = 0,2523$ ).



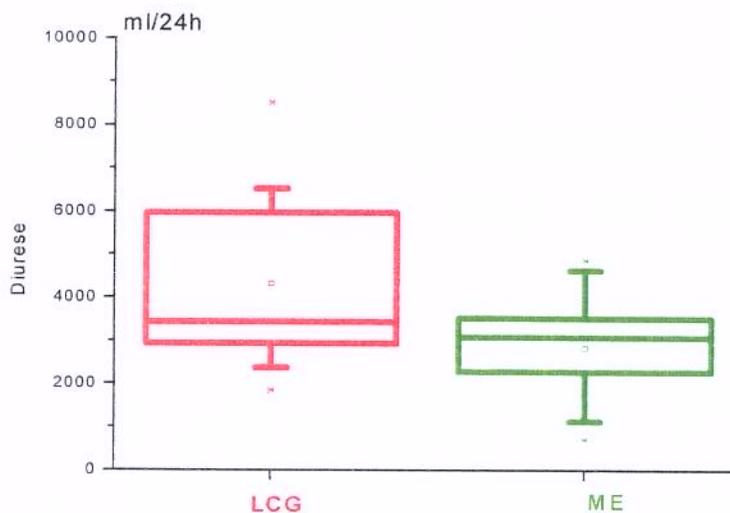
**Figura 20:** Correlação entre a osmolaridade urinária e a AVP no grupo ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = -0,03247$ ;  $p = 0,8509$ ).



**Figura 21:** Correlação entre o sódio sérico e a AVP no grupo ME, utilizando-se como  $N$  o número de amostras ( $r = 0,06357$ ;  $p = 0,7126$ ).



**Figura 22:** Níveis séricos de creatinina nos grupos LCG, ME e CTRL, utilizando-se como *N* o número de amostras (\* $p = 0,0001$ , grupo ME em relação aos grupos CTRL e LCG).



**Figura 23:** Diurese de 24 horas dos grupos LCG e ME, utilizando-se como *N* o número de pacientes ( $p = 0,052$ ).

**Tabela XI: Parâmetros hematológicos nos três grupos, sendo *N* o número de pacientes.**

Variável	<i>p</i> -valor	Estatística descritiva						
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Hemoglobina (g/%)	<b>0,0001</b>	ME	11	10,94	1,75	13,43	10,8	7,83
		CTRL	29	<b>13,59</b>	1,37	15,90	13,9	11,00
		LCG	17	11,37	2,14	15,50	11,0	8,88
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Hematócrito (%)	<b>0,0009</b>	ME	11	33,56	5,28	41,15	33,0	24,38
		CTRL	29	<b>39,91</b>	3,27	45,30	39,7	32,80
		LCG	17	34,94	6,64	47,50	33,4	26,30
		GRUPO	N	MÉDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Leucócitos (N/mm <sup>3</sup> )	<b>0,0001</b>	ME	11	16782,73	10361,12	35400	17400	4520
		CTRL	29	<b>6018,62</b>	1317,70	9680	5970	4380
		LCG	17	14502,06	7098,35	38500	13200	6260

**Tabela XII: Medicações sedativas (número de pacientes do grupo LCG que as utilizaram e respectivas doses).**

		GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Midazolan** (mg/kg/min)	<b>****</b>	LCG	11	3.72	1.3	5.8	3.75	2
		GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Cloridrato de Fentanila** (mg/kg/min)	<b>****</b>	LCG	12	0.02	0.02	0.07	0.02	0
		GRUPO	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN

(\*\*) Não foi realizado o teste de *Mam-Whitney* devido ao tamanho reduzido da amostra.

**Tabela XIII: Coeficientes de correlação de Spearman entre AVP e variáveis do grupo LCG, utilizando-se como *N* o número de pacientes.**

Spearman Correlation Coefficients / Prob> R  under Ho: Rho=0 / Number of Observations									
ECGL	APACHE	BH-COLETA	MANITOL	OSMOL-SER	OSMOL-URI	LEUCOCIT	ECO2	PaO <sub>2</sub>	F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>
0.53432	-0.15233	0.00980	0.51811	<b>-0.52206</b>	0.32843	0.39362	0.04762	-0.28922	-0.46353
AVP	0.0271	0.5595	0.9702	0.1884	0.0316	0.1981	0.1180	0.9108	0.2602
	17	17	17	8	17	17	17	8	17
PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	NORA	SODIO	PIC	PAD	PAS	PAM	FC	PPA	
0.09559	-0.20000	-0.41912	0.31667	0.45739	0.19632	<b>0.57265</b>	0.14951	-0.15706	
AVP	0.7152	0.7471	0.0940	0.4064	0.0649	0.4501	0.5668	0.5472	
	17	5	17	9	17	17	17	17	

**Tabela XIV:** Coeficientes de correlação de Spearman entre a AVP e variáveis no grupo LCG, utilizando-se como o *N* o número de amostras.

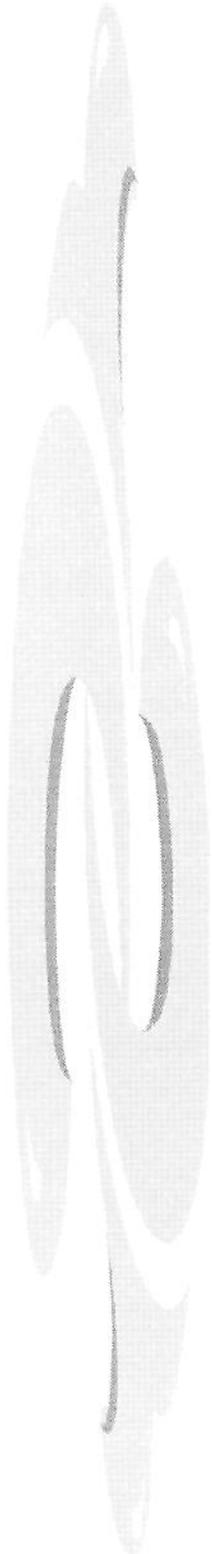
Spearman Correlation Coefficients / Prob >  R  under Ho: Rho=0 / Number of Observations										
ECGL	APACHE	BH-COLETA	OSMOL-SER	OSMOL-URI	LEUCOCIT	ECO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	
AVP	<b>0.49820</b>	-0.16595	0.03922	-0.27141	0.18066	0.37599	0.26564	-0.15225	<b>-0.33409</b>	0.07183
	0.0418	0.5244	0.8812	0.0211	0.1289	0.0846	0.1230	0.2017	<b>0.0041</b>	0.5488
	17	17	17	72	72	22	35	72	72	72
NORA	NA	K	LACTATO	PIC	PAD	PAS	PAM	FC	PPA	
AVP	-0.19221	<b>-0.27829</b>	0.10214	<b>0.27822</b>	0.28901	<b>0.40868</b>	0.07195	<b>0.30589</b>	-0.03641	-0.21123
	0.4448	<b>0.0179</b>	0.3932	<b>0.0180</b>	0.0784	<b>0.0004</b>	0.5481	<b>0.0090</b>	0.7614	0.0749
	18	72	72	72	38	72	72	72	72	72

**Tabela XV:** Coeficientes de correlação de Spearman entre a AVP e variáveis do grupo ME, utilizando-se como *N* o número de pacientes.

Spearman Correlation Coefficients / Prob >  R  under Ho: Rho=0 / Number of Observations							
	BH-COLETA	OSMOL-SER	OSMOL-URI	LEUCOCIT	PaO <sub>2</sub>	F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	PAO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>
AVP	-0.22727	-0.08182	0.20909	0.21818	-0.02727	-0.26697	0.03636
	0.5015	0.8110	0.5372	0.5192	0.9366	0.4274	0.9155
	11	11	11	11	11	11	11
	NORA	SODIO	PAD	PAS	PAM	FC	PPA
AVP	0.05000	0.07273	<b>0.59091</b>	0.11818	0.35455	-0.26364	-0.17768
	0.8984	0.8317	<b>0.0556</b>	0.7293	0.2847	0.4334	0.6012
	9	11	11	11	11	11	11

**Tabela XVI:** Coeficientes de correlação de Spearman entre a AVP e variáveis no grupo ME, utilizando-se como o *N* o número de amostras.

Spearman Correlation Coefficients / Prob >  R  under Ho: Rho=0 / Number of Observations								
	BHC-OLETA	OSMOL-SER	OSMOL-URI	LEUCOCIT	PaO <sub>2</sub>	F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	NORA
AVP	-0,42369	-0,19587	-0,03247	0,46925	0,04149	-0,21318	0,19494	0,06715
	0,1941	0,2523	0,8509	0,1454	0,8101	0,2119	0,2546	0,7150
	11	36	36	11	36	36	36	32
	NA	K	LACTATO	PAD	PAS	PAM	FC	PPA
AVP	0,06357	-0,13671	-0,16909	<b>0,45693</b>	0,13513	0,30455	-0,09166	-0,05343
	0,7126	0,4266	0,3242	<b>0,0051</b>	0,4320	0,0709	0,5950	0,7570
	36	36	36	36	36	36	36	36



## ***5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS***

## 1. Sexo e idade.

Houve uma prevalência do sexo masculino no grupo LCG, composto por pacientes com TCE e AVC, assim como uma grande variação na idade dos pacientes neste grupo. Em pacientes jovens, a incidência do AVC predomina entre os homens, porém em idosos a incidência em ambos os sexos é semelhante (KULLER, 1999). DANTAS Filho (1999), em estudo realizado em 206 pacientes com TCE, também verificou a prevalência do sexo masculino em nosso meio (80,58%).

## 2. Vasopressina.

A comparação dos níveis séricos de sódio, de AVP e osmolaridade sérica com o sexo, nos indivíduos do grupo controle, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres. Desta forma, tais valores foram utilizados como padrão de normalidade para análise e discussão dos achados nos grupos – estudo (ME e LCG).

Os valores plasmáticos nos indivíduos normais em repouso são muito baixos. CHEN (1999) encontrou níveis plasmáticos de AVP variando de 2,2 a 8,0 pg/ml em pacientes com volemia normal, normotensos e com osmolaridade sérica  $\leq 290\text{mOsm/l}$ . GRAMM *et al.* (1992), em trabalho onde avaliou a falência endócrina após ME, utilizou como valor de referência para a AVP valores plasmáticos de 0,3 a 4,7pg/ml. No presente estudo, os valores plasmáticos de AVP nos indivíduos normais (grupo controle) também foram muito baixos (0,4 a 5,2pg/ml), de tal forma que somente a dosagem deste hormônio não tem sensibilidade ou especificidade para o diagnóstico de ME. Assim, só haveria interesse em dosar a AVP em situações clínicas em que se espera um aumento da mesma, ou quando se necessita da realização de testes provocativos. Os níveis plasmáticos de AVP tiveram uma tendência a serem mais elevados no grupo LCG, registrando-se neste grupo, com frequência, picos de liberação de AVP. No entanto, devido ao número pequeno de pacientes e amostras, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos. Na comparação dos níveis de AVP versus osmolaridade sérica nos grupos ME e LCG, utilizando-se pontos de corte pré-estabelecidos, parece haver, no grupo LCG, níveis desproporcionalmente elevados de AVP nos pacientes com osmolaridade sérica normal ou diminuída. Este achado encontra-se mais extensivamente discutido no item 7.

### 3. Medicações vasoativas.

Houve uma tendência ao uso de maiores doses de noradrenalina no grupo ME em comparação ao grupo LCG, o que reflete a deterioração hemodinâmica no primeiro grupo. Isto é facilmente notado, pois apesar dos pacientes no grupo ME estarem utilizando doses mais elevadas de noradrenalina que os do grupo LCG, a PAM e a PAD ainda foram menores nos primeiros. DELMONICO & REESE (1998) afirmam que a hipotensão é freqüentemente observada em pacientes com ME e que, a despeito da reposição de volume, alguns pacientes (potenciais doadores) necessitam de terapia com drogas vasoativas devido à vasodilatação de causa neurogênica. Não houve correlação entre o uso de noradrenalina e os níveis de AVP nos pacientes do grupo ME. Apesar dos níveis séricos de AVP ainda serem detectáveis nos casos de ME, ela não é mais secretada de acordo com as necessidades orgânicas. Níveis baixos de AVP plasmática indicariam que o paciente necessitaria de maiores doses de drogas vasoativas, e vice-versa, como nos casos de choque circulatório. De fato, recentemente LANDRY *et al.* (1997) observaram que a deficiência de vasopressina contribui para a vasodilatação no choque séptico. Evidentemente, em condições normais, quanto menor a pressão arterial, maior deveria ser o grau de liberação de AVP. Na ME ocorre uma deterioração hemodinâmica com acentuada hipotensão e vasodilatação periférica, ocorrendo também uma falência no sistema de síntese e liberação de AVP (HOWLETT *et al.*, 1989; NOVITSKY, COOPER, REICHART, 1987; NOVITSKY & COOPER, 1988; NOVITSKY, COOPER, WICOMB, 1988). Isto contribui de forma preponderante para a hipotensão e, conseqüentemente, para a necessidade de se utilizar drogas vasoativas na manutenção da pressão arterial sistêmica destes pacientes (ARAÚJO, CINTRA, BACHEGA, 2000).

### 4. Parâmetros hemodinâmicos e temperatura corpórea.

A PAM no grupo ME foi menor que no grupo LCG ( $77,86 \pm 22,38$  versus  $98,22 \pm 14,94$ mmHg;  $p=0,0187$ ). Os valores de PAM considerados normais seriam de 93,3mmHg. ROBERTSON (1992) coloca que uma das formas de regulação da secreção de vasopressina é controlada por alterações efetivas na pressão arterial e no volume sanguíneo

e que, diferentemente da influência da osmolaridade sérica na sua liberação, a regulação hemodinâmica da secreção de AVP atua de forma exponencial. Dessa forma, pequenas quedas nos níveis de pressão arterial ou no volume circulante (5 a 10%) teriam pouco efeito sobre esta secreção; porém, grandes alterações (20 a 30%) podem aumentar os níveis circulantes de vasopressina em 20 a 30 vezes o valor normal, excedendo a concentração de vasopressina necessária para induzir a antidiurese máxima.

A falência do sistema nervoso autônomo ocorre em pacientes com ME secundária à lesão do centro vasomotor à diminuição da liberação de catecolaminas, com conseqüente vasodilatação e diminuição da resistência vascular sistêmica (SOIFER & GELB, 1989).

A ME também resulta numa perda completa dos mecanismos centrais de regulação da estabilidade hemodinâmica, mesmo em pacientes com suporte adequado de ventilação, correção hidroeletrólítica, adequação ácido-básica e suporte farmacológico convencional máximo da circulação. A hipertensão intracraniana leva a uma série de alterações neurofisiológicas, referidas como “tempestade adrenérgica”. No início, há um predomínio da atividade parassimpática, evidenciada por uma acentuada bradicardia, seguida de uma hiperatividade simpática que se manifesta por um breve período de hipertensão e taquicardia que acompanham o processo de herniação do tronco cerebral. Segue-se, então, o aparecimento abrupto ou insidioso de hipotensão (COOPER, NOVITZKY, WICOMB, 1988). De fato, os pacientes do grupo ME mostraram valores menores dos níveis de PAM em relação ao grupo LCG, e não respondem adequadamente a esta hipotensão com um correspondente aumento exponencial dos níveis circulantes de vasopressina, como seria o esperado nesta circunstância. Tal fato poderia ser explicado devido a uma alteração na síntese e/ou liberação de AVP no hipotálamo ou na hipófise posterior, como enfatizado por HOWLETT *et al.* (1989). Os níveis de AVP permaneceram, contudo, sempre detectáveis nestes pacientes. SUGIMOTO *et al.* (1992) realizaram dosagem plasmática de AVP em sete pacientes com ME que estavam recebendo adrenalina em infusão contínua. As medidas foram feitas diariamente, iniciando-se dois dias antes da determinação da ME e prolongando-se até o dia da parada cardíaca. Neste mesmo trabalho, outros 21 pacientes receberam a administração combinada de AVP e adrenalina; porém, em

tais pacientes, não foram mensurados os níveis plasmáticos de AVP. Dentre estes 28 pacientes, os autores estudaram alterações morfológicas e funcionais do hipotálamo e da pituitária posterior em 12 deles. As alterações macroscópicas foram diretamente proporcionais ao intervalo de tempo entre a ME e a parada cardíaca. Os pacientes com intervalo de cerca de 17 horas entre a ME e a parada cardíaca não apresentaram nenhuma alteração significativa. Degenerações parciais foram observadas em casos com intervalo de três dias. Nos casos em que a parada cardíaca ocorreu em um tempo maior que seis dias após a ME, o cérebro estava totalmente necrótico e sua forma não foi mantida após ser retirado do crânio. As alterações relacionadas à pituitária variaram de normal a amolecimento parcial e descoloração amarelada. As alterações microscópicas no hipotálamo foram possíveis de avaliar somente em quatro casos devido à extensa necrose do cérebro e à falta de material adequado para a microscopia. Tais casos apresentavam tempo de ME em torno de sete dias. Em um caso de ME com duração em torno de 17 horas o tecido hipotalâmico estava levemente edemaciado, mas a estrutura das células nervosas permaneceu praticamente intacta, e grânulos positivos de vasopressina estavam esparsos no tecido. Nos outros três casos o tecido estava completamente necrótico, as células nervosas edemaciadas e o núcleo perdido, e não havia nenhum grânulo positivo de vasopressina. Tais achados sugerem que a síntese de AVP estaria completamente prejudicada na ME. As alterações microscópicas do lobo posterior da pituitária em um paciente com sete dias de ME evidenciaram extensa malácia, enquanto nos 11 restantes revelaram pouca ou nenhuma alteração. Grânulos positivos de vasopressina foram vistos no lobo posterior e no tronco infundibular de todos os espécimes. Os grânulos positivos de vasopressina permaneceram por até 20 dias após a ME (SUGIMOTO *et al.*, 1992).

A síntese de AVP diminui ou mesmo desaparece em decorrência da ME, a qual manifesta-se clinicamente com diabetes insípido (KEREN *et al.*, 1982; PALLIS, 1985).

A vasopressina é sintetizada no hipotálamo e transportada através dos axônios até a pituitária posterior, onde é armazenada. Os grânulos positivos de vasopressina foram observados mesmo longo tempo após a ME, e isto pode explicar o fato da AVP plasmática permanecer detectável nos pacientes que foram investigados por SUGIMOTO *et al.* (1992) e nos pacientes do presente estudo. O cérebro é considerado o principal local de síntese da vasopressina (BUIJS, 1987). No entanto, uma pequena produção de vasopressina tem sido

relatada em tecidos endócrinos, incluindo ovários e testículos, e também em células endoteliais pulmonares, renais e de artérias mesentéricas (LIM *et al.*, 1984; LINCOLN, LOESCH, BURNSTOCK, 1990). Também HUPF *et al.* (1999) identificaram um sistema que sintetiza AVP em coração de ratos, assim como a liberação deste hormônio na corrente sanguínea.

A correlação positiva encontrada no grupo LCG entre os níveis de AVP e PAM, embora o índice de correlação encontrado não tenha sido muito forte ( $r = 0,30589$ ) em função da variabilidade dos níveis plasmáticos de vasopressina inter e intra-pacientes, sugere que este hormônio pode ser importante na manutenção da estabilidade hemodinâmica destes pacientes, ou seja, quanto mais elevados os níveis de AVP, maior a PAM. O papel da vasopressina na patogenia da hipertensão arterial é ainda uma questão controversa, embora este hormônio tenha uma acentuada ação vasoconstrictora, como já foi demonstrado em trabalho pioneiro de MÖHRING *et al.* em 1978 e em outros subseqüentes (SHARE & CROFTON, 1984; HOFBAUER *et al.*, 1984; JOHSTON, 1985). Outra possível explicação para este achado seria o aumento da AVP decorrente do estresse, uma vez que estes pacientes estão sujeitos a situações adversas, tais como dor, náusea e hipóxia, que podem estimular a secreção da vasopressina. Além disso, o próprio estresse eleva os níveis de pressão arterial por diversos outros mecanismos, podendo esta correlação não denotar uma real causa-efeito. Também a vasopressina potencializa os efeitos vasoconstrictores das catecolaminas, que se encontram comumente elevadas em situações de estresse (BARTELSTONE & NASMYTH, 1965).

A correlação entre PAD e AVP, embora aqui também o índice de correlação encontrado não tenha sido muito forte em função da variabilidade dos níveis plasmáticos de vasopressina inter- e intra-pacientes, sugere que níveis mais elevados de AVP podem ser importantes na elevação da pressão arterial sistêmica. Experimentos *in vivo* têm confirmado que a elevação da concentração plasmática de vasopressina induz um aumento na resistência vascular periférica, especialmente ao nível da pele, músculos e território esplâncnico (LIARD, 1984). A vasopressina atua basicamente aumentando a resistência periférica e diminuindo o débito cardíaco, resultando em um efeito hemodinâmico final na pressão arterial que se caracteriza principalmente pelo aumento dos componentes diastólico e médio, com menor elevação da pressão sistólica; conseqüentemente, há uma diminuição

proporcional da pressão de pulso. Estes achados no grupo LCG são concordantes com o aumento da AVP.

No grupo ME foi encontrada também uma tendência à correlação positiva entre a AVP e a PAD e PAM, como observado no grupo LCG. Normalmente isto seria o esperado, conforme já discutido acima. No grupo ME é possível que exista AVP residual sendo secretada. No entanto, o número pequeno de pacientes ( $n = 11$ ) e o fato de que, nove deles estavam em uso de noradrenalina, (o que também aumenta os níveis da PAD e PAM) impossibilita uma análise mais conclusiva. Desta forma, tais correlações não podem ser consideradas como absolutamente válidas no presente estudo.

A temperatura corpórea mostrou uma tendência a ser menor no grupo ME. A destruição do centro termorregulador do hipotálamo torna o paciente em morte encefálica poiquilotérmico e sua temperatura central pode chegar ao nível da temperatura ambiente (REULER, 1978; ROBERTSON & COOK, 1990; SCHEINKESTEL *et al.*, 1995). Isto, associado à diminuição da atividade metabólica, à ausência da atividade muscular e às intervenções iatrogênicas como a administração de fluidos e o uso de gases ventilatórios com baixa temperatura, pode, nestes pacientes, contribuir para a hipotermia (JONAS & ODURO, 1997). A perda progressiva da temperatura corporal contribui para a deterioração do estado hemodinâmico levando à vasoconstricção e à instabilidade cardíaca, podendo ocorrer o aparecimento de arritmias, alterações da coagulação e desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita, com redução da liberação de oxigênio aos tecidos (SOIFER & GELB, 1989).

##### **5. Parâmetros hemodinâmicos e metabólicos cerebrais.**

No grupo LCG, quando analisamos a comparação feita com os pontos de corte para a PIC, considerando os valores normais entre 0-15 mmHg e elevados >15 mmHg, nota-se uma tendência a maiores valores de AVP para PIC > 15 mmHg. A  $ECO_2$  não foi comparável, pois o número de pacientes com este parâmetro monitorizado foi muito pequeno.

SORENSEN (1984) mensurou a AVP no plasma e no LCR em pacientes com lesão cerebral, correlacionando-a com os níveis de PIC. Uma correlação positiva significativa foi encontrada entre os níveis de AVP no líquido e valores de PIC maiores que 18mmHg. Porém, não houve correlação entre a AVP plasmática e os valores de PIC.

## **6. Parâmetros respiratórios e hemometabólicos.**

As profundas alterações observadas nestes parâmetros revelaram uma clara deterioração da função pulmonar e metabólica, com perda da capacidade de manutenção do equilíbrio ácido-básico no grupo ME em relação ao grupo LCG.

DELMONICO & REESE (1998) referem que pacientes com ME necessitam freqüentemente de higiene pulmonar para prevenir atelectasias e manter uma adequada oxigenação. Estes mesmos autores afirmam que a ME após traumatismo crânioencefálico pode estar associada a um quadro de edema pulmonar. Estes pacientes desenvolvem uma permeabilidade capilar anormal, com passagem do fluido intravascular para o interstício pulmonar e, eventualmente, para o espaço alveolar, prejudicando a troca gasosa e progressivamente reduzindo o volume ventilado do tecido pulmonar.

A fisiopatologia da disfunção respiratória na ME parece estar associada a uma combinação de permeabilidade capilar alterada e pressão pulmonar hidrostática elevada. Geralmente o edema pulmonar é devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (KRAMER & TUYNMAN, 1967; DUCKER & SIMMONS, 1968; SCHEINKESTEL *et al.*, 1995; DELMONICO & REESE, 1998). Estes dois mecanismos promovem as alterações citadas acima, as quais se manifestam clinicamente com piora dos níveis de gases arteriais e de imagem bilaterais de congestão alveolar na radiografia de tórax.

A hipertensão pulmonar advinda da hiperatividade simpática pode induzir falência transitória do ventrículo esquerdo com pressões de enchimento elevadas e congestão venosa pulmonar. A liberação de catecolaminas que ocorre no início da ME pode produzir vasoconstrição e hipertensão, as quais podem aumentar a atividade vagal, o que também pode contribuir para o edema pulmonar (FRIST & FANNING, 1990).

NYGAARD *et al.* (1990), em revisão de 114 pacientes doadores de órgãos, encontrou incidência de diversas complicações pulmonares, sendo 19% de edema pulmonar, 11% de hipoxemia e 11% de acidemia.

Também em pacientes que evoluem para ME há evidências de que o metabolismo celular torna-se anormal, independentemente das alterações no débito cardíaco e na auto-regulação microvascular, e que isto se deve às anormalidades endocrinológicas secundárias à perda da função hipotalâmica. Este déficit polihormonal induziria uma lesão hipóxica metabólica generalizada. Isto viria contribuir também para a perda da capacidade de manutenção do equilíbrio ácido-básico (ARAÚJO, CINTRA, BACHEGA, 2000; JONAS & ODURO, 1997; NYGAARD, 1990).

Alterações em parâmetros metabólicos também foram evidenciados por MERTES *et al.* (1994), em trabalho experimental com porcos, revelando um significativo aumento no lactato plasmático e uma queda significativa no consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) decorridas seis horas após a indução da ME nos animais, o que está de acordo com os resultados do presente estudo.

Os níveis de glicemia apresentaram-se substancialmente mais elevados no grupo ME *versus* LCG. Isto pode ser decorrente de um maior e mais rápido aporte de glicose para o grupo ME presente nos soros para reposição hídrica e eletrolítica, associado à falência endócrina decorrente da ME. No entanto, alguns autores questionam esta falência endócrina (GRAMM *et al.*, 1992), sugerindo que sejam realizadas mais investigações no sentido de elucidar estes achados. Outros (POWNER *et al.*, 1990; NOVITZKY, COOPER, REICHART, 1987, 1988; NOVITZKY & COOPER, 1988) afirmam que esta falência endócrina ocorre de fato, e que é necessário uma reposição hormonal com o intuito de retardar a morte celular. O grupo de Novitzky documentou reduções significativas de alguns hormônios, principalmente a triiodotironina livre, cortisol e insulina (NOVITZKY, COOPER, WICOMB, 1984; MARIOT *et al.*, 1995) em pacientes com ME. Há muita controvérsia em relação ao possível benefício da reposição hormonal na ME, tanto em estudos clínicos quanto experimentais (SAZONTSEVA *et al.*, 1991; MARIOT *et al.*, 1995). MASSON *et al.*, (1993), em estudo de 25 pacientes potenciais doadores de órgãos, concluiu que a função endócrina do pâncreas pode não ser afetada pela ME e que a

hiperglicemia pode estar associada a níveis elevados de insulina e peptídeo C. Exames histológicos e imunohistoquímicos do pâncreas foram realizados em 17 pacientes e estes foram considerados normais. Não foi encontrada nenhuma evidência de insuficiência pancreática diretamente associada à ME. Estes autores acreditam que a hiperglicemia parece ser de causa multifatorial, provavelmente relacionada à resistência à insulina, como conseqüência do estresse, da infusão de catecolaminas e da rápida administração de glicose, como já comentado anteriormente.

#### **7. Parâmetros eletrolíticos, osmolares plasmáticos e parâmetros osmolares urinários.**

Os níveis aumentados de sódio sérico no grupo ME representam uma deterioração da osmorregulação em pacientes com ME. As osmolaridades plasmática e urinária encontram-se aumentadas e diminuídas, respectivamente, no grupo ME, sugerindo o diagnóstico de diabetes insípido para estes pacientes. O aumento da osmolaridade sérica é o principal estímulo fisiológico para a secreção de AVP. O limite de osmolaridade sérica necessário para o estímulo da secreção de vasopressina é aproximadamente 280mOsm/kg. A elevação da osmolaridade plasmática em 2% dobra os níveis de AVP no plasma. Um pequeno aumento da osmolaridade sérica leva a um aumento da secreção de vasopressina, a qual, por sua vez, aumenta a reabsorção de água livre, o que é evidenciado por uma elevação da osmolaridade urinária (JACKSON, 1996).

Os pacientes do grupo ME apresentaram uma osmolaridade sérica elevada, porém com osmolaridade urinária diminuída e baixos níveis de AVP plasmática, revelando que o principal estímulo para a secreção de AVP falhou neste grupo. FISER *et al.* (1987) já haviam observado 38% de diabetes insípido em um estudo realizado em crianças com ME. Estes mesmos autores fizeram um estudo anatomicopatológico da pituitária destas crianças, evidenciando diferentes graus de edema, congestão, hemorragia e necrose. Outros autores (OUTWATER & ROCKOFF, 1984) também verificaram o desenvolvimento de DI em 14 de 16 crianças que preenchiam os critérios de ME. Tais autores colocam que a ocorrência de DI após um insulto isquêmico ou hipóxico pode representar a morte do mesencéfalo.

Não houve correlação entre a osmolaridade sérica e a AVP na ME no presente estudo. Teoricamente, devido ao fato da osmolaridade sérica encontrar-se elevada, isto deveria estimular a secreção de AVP, como já foi discutido anteriormente, o que levaria a uma correlação positiva entre estes parâmetros. O fato de não se observar a elevação de AVP nestes pacientes sugere uma falência do sistema hipotálamo-hipofisário na ME. Também não houve correlação entre os valores de osmolaridade urinária e AVP nestes pacientes, evidenciando que não ocorre secreção adequada da mesma. Muito embora os níveis séricos ainda sejam detectáveis, a urina é hipostenúrica (osmolaridade urinária menor que a plasmática), o que corrobora o diagnóstico de DI na ME.

As osmolaridades sérica e urinária do grupo LCG mantiveram-se dentro dos padrões normais. Na comparação entre os níveis de AVP *versus* osmolaridade sérica neste grupo, utilizando-se pontos de corte pré-estabelecidos, parece haver níveis desproporcionalmente elevados de AVP nos pacientes com osmolaridade sérica normal ou diminuída, quando deveria ocorrer exatamente o oposto. Estes dados sugerem uma tendência à secreção inapropriada de hormônio antidiurético nos pacientes deste grupo. Foi encontrada uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre os valores de osmolaridade sérica e os níveis de AVP no grupo LCG. Teoricamente, a queda da osmolaridade plasmática, como por exemplo no teste de sobrecarga hídrica, tende a diminuir a secreção de ADH, ou seja, a correlação é positiva (VOKER & ROBERTSON, 1988). Neste caso, a correlação negativa aqui encontrada também sugere uma SIHAD. Também no grupo LCG houve uma tendência à correlação negativa entre o sódio sérico e a AVP, ou seja, como no caso da osmolaridade sérica, quanto mais baixo o sódio mais elevados encontravam-se os níveis plasmáticos de AVP (normalmente, esperaríamos o contrário, isto é: à medida que o sódio cai, reduzindo também a osmolaridade sérica, a secreção de AVP deveria ser inibida). Este dado está de acordo com a correlação negativa entre a osmolaridade sérica e a AVP, sugerindo realmente uma secreção inapropriada de HAD nestes casos. KAMOI *et al.* (1999) observaram esta síndrome em pacientes com distúrbios do SNC: hematoma subdural, traumatismo crânioencefálico fechado, epilepsia e AVCI. Estes pesquisadores examinaram a resposta da secreção de AVP a um estímulo osmótico, administrando por via endovenosa uma solução salina hipertônica em seis pacientes (quatro pacientes com TCE e dois com AVCI). Em todos os pacientes com

achados clínicos e laboratoriais que preenchiam os critérios para SIHAD, a concentração plasmática de AVP não apresentou alterações com o aumento da osmolaridade plasmática. Este estudo mostrou que pacientes com SIHAD e desordens do SNC podem apresentar secreção persistente de AVP, com perda da supressão hipotônica, como em pacientes com insuficiência adrenal, ou na hiponatremia por depleção em desordens do SNC, indicando que uma cuidadosa avaliação se faz necessária para determinar a relação entre a secreção persistente de AVP e a patogenia das desordens hiponatrêmicas.

LASZLÓ, VARGA, DÓCZI (1995) relataram a frequência das características clínicas, alterações laboratoriais e critérios diagnósticos da SIHAD em 290 pacientes com HSA. Os seguintes parâmetros foram registrados: balanço hídrico, níveis séricos de eletrólitos, uréia, creatinina, osmolaridade sérica e urinária, sódio urinário de 24 horas, fundoscopia e punção lombar. O diagnóstico de SIHAD foi estabelecido de acordo com os seguintes critérios: sódio sérico menor que 134 mMol/l, osmolaridade sérica abaixo de 280 mOsm/l, sódio urinário abaixo de 30 mMol/l e osmolaridade urinária mais elevada que a sérica. A SIHAD foi diagnosticada em 27 pacientes (9,3%). Estes autores enfatizam que não ocorre dificuldade no diagnóstico da SIHAD, mas que o tratamento adequado desta síndrome é um problema, uma vez que vários tipos de medidas têm sido relatadas sem que nenhuma delas possa ser considerada como ideal. Diante disto, estes mesmos autores desenvolveram um modelo experimental de HSA em ratos para investigar a resposta desta síndrome ao tratamento com antagonistas de receptores  $V_2$ , e para estudar a significância patogênica da AVP no desenvolvimento do edema cerebral. Os níveis de AVP aumentaram substancialmente 15min após a HSA, diminuindo mais tarde, mas com permanência de níveis acima do normal. Uma significativa retenção hídrica foi observada um dia após a HSA e o conteúdo de água cerebral também aumentou dentro de seis a 24 horas após a HSA. Os resultados deste estudo experimental sugeriram que substâncias vasoativas secretadas após a HSA, principalmente a AVP, têm um papel importante no desenvolvimento do edema cerebral.

A literatura enfatiza que a permeabilidade aumentada dos capilares cerebrais é o principal ponto de ataque, e é provável que a AVP possa afetar a microcirculação cerebral diretamente, possivelmente através da ativação do sistema de nucleotídeos com um sistema

de segundo mensageiro (JÓO, RAKONCZA, WOLLEMAN, 1975). Além disso, o efeito central da AVP pode estender-se periféricamente, como por exemplo para o rim, o órgão alvo mais importante da AVP, no qual pode exercer seu efeito sobre a reabsorção de água (MOREL, IMBERT-TEBOUL, CHABARDES, 1987). Os resultados deste trabalho levaram LASZLÓ, VARGA, DÓCZI (1995) a concluir que o aumento dos níveis de AVP nos estágios precoces da HSA têm uma significância patogênica no desenvolvimento do edema cerebral. A AVP desencadeia este efeito através dos receptores  $V_2$  de uma maneira complexa: ela aumenta a permeabilidade dos capilares cerebrais e induz a retenção de água, a natriurese e a hipervolemia através da função tubular renal, e estes mecanismos promovem o edema cerebral.

## 8. Função renal.

Em relação à diurese, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os volumes urinários de 24 horas, no dia da coleta, nos dois grupos (LCG e ME). No entanto, nota-se um volume menor no grupo ME, o que poderia representar uma hidratação deficiente associada à piora da função renal. Um achado interessante é que o balanço hídrico parcial pré-coleta (calculado nas 24 horas antecedentes ao início da coleta de amostras sanguíneas para a dosagem de AVP) mostrou-se diferente entre os grupos ME e LCG, tendo sido mais negativo no primeiro. Isto sugere que estes pacientes já estavam desenvolvendo DI e que nas 24 horas subsequentes, possam ter evoluído para uma deterioração da função renal (SCHEINKESTEL *et al.*, 1995). A poliúria é freqüentemente observada em pacientes com ME (DELMONICO & REESE, 1998). Isto poderia ser devido ao uso de diuréticos osmóticos, à hiperglicemia (que foi marcante neste grupo), à hipotermia (que também ocorreu neste grupo) ou ao DI. Também não houve diferenças significativas entre os valores de creatinina nos dois grupos, muito embora note-se uma tendência a níveis mais elevados no grupo ME, o que poderia sugerir um certo grau de comprometimento renal. O potássio ( $K^+$ ) sérico mostrou uma tendência a níveis mais elevados na ME. Normalmente, o potássio sérico tende a ficar mais baixo na ME devido à poliúria, hipotermia, aporte venoso diminuído etc. No entanto, durante a manutenção do potencial doador, a reposição de eletrólitos é comum. Desta forma, estes níveis mais

elevados de potássio na ME podem estar associados a uma deterioração da função renal (VALERO *et al.*,1992).

### **9. Parâmetros hematológicos.**

A hemoglobina e o hematócrito mostraram-se mais elevados no grupo CTRL em relação aos grupos ME e LCG. O grupo ME apresentou os valores mais baixos destes dois parâmetros, porém sem diferenças estatisticamente significativas quando comparada ao grupo LCG. Isto pode sugerir uma deterioração da função hematológica em pacientes com ME, associada à hemodiluição decorrente da reposição volêmica. Um número mais elevado de leucócitos no sangue periférico foi observado nos grupos ME e LCG em relação ao grupo controle. Este achado sugere uma resposta inflamatória sistêmica, que pode ou não estar associada a um evento infeccioso. Os pacientes com ME podem apresentar infecções respiratórias secundárias à broncoaspiração ou associadas à ventilação mecânica prolongada. A presença de sondagens vesical e nasogástrica, tubos endotraqueais, cateteres venosos e arteriais poderia favorecer a entrada de microorganismos (VALERO *et al.*, 1992).

## ***6. CONCLUSÕES***

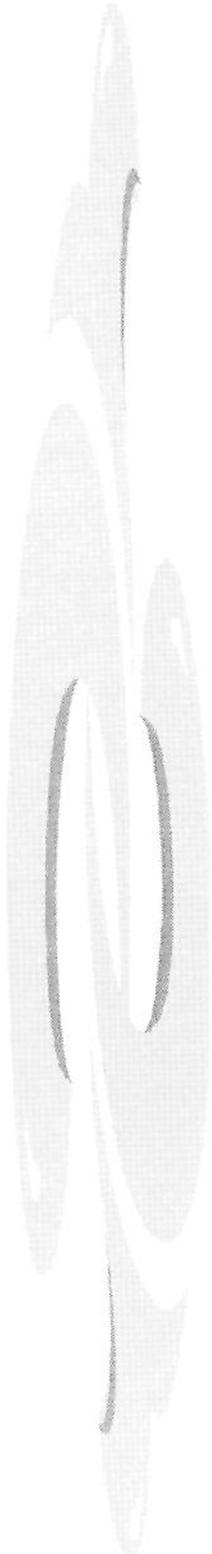
1. A metodologia utilizada neste estudo permitiu verificar que os níveis plasmáticos de AVP, em sujeitos normais, em repouso, foram muito baixos, estando de acordo com os dados da literatura.
2. O protocolo de estudo permitiu verificar que os níveis séricos de AVP, muito embora tenham apresentado uma tendência a serem mais elevados no grupo LCG (sob a forma de picos séricos), não se mostraram significativamente diferentes dos valores encontrados nos grupos CTRL e ME. Estes dados indicam a necessidade da ampliação da casuística para conclusões mais definitivas neste aspecto.
3. Os dados clínicos e laboratoriais evidenciaram uma deterioração geral das funções orgânicas nos pacientes do grupo ME quando comparados aos do grupo LCG. Os pacientes do grupo ME apresentaram disfunções hemodinâmica, respiratória, metabólica, ácido-básica e hidroeletrolítica, além de diabetes insípido com hiperosmolaridade sérica.
4. A análise dos níveis de AVP, osmolaridade sérica e sódio sérico no grupo LCG sugere a ocorrência da SIHAD. Esta condição clínica necessita ser avaliada mais detalhadamente em investigações futuras.
5. A hipernatremia e a hiperosmolaridade foram evidentes e significativas no grupo ME quando comparada aos grupos CTRL e LCG. Tais dados indicam que há falência do sistema hipotálamo-hipofisário na produção e liberação de AVP.
5. A PAS e a PAM foram significativamente menores no grupo ME quando comparadas ao grupo LCG, a despeito do uso de maiores doses de noradrenalina no primeiro grupo, associando-se a níveis séricos desproporcionalmente baixos de AVP, que mantiveram-se dentro dos valores basais, porém sem a presença de picos séricos. Tal fato sugere que a AVP é um hormônio muito importante na manutenção da pressão arterial e da estabilidade hemodinâmica e a sua reposição exógena poderia ser de grande valor na manutenção do potencial doador de órgãos, como sugerido pela literatura.



## ***7. SUMMARY***

**INTRODUCTION.** Patients with severe brain lesions (SBL) such as head trauma (HT), hemorrhagic (HS) or ischemic stroke (IS), subarachnoid hemorrhage (SAH), and those with brain death (BD), frequently show vasopressin (AVP) secretion disturbances. The pathophysiologic mechanisms of such disturbances are not completely understood. **OBJECTIVES.** To evaluate the circulating levels of AVP in patients with SBL [Glasgow Coma Score (GCS)  $\leq 8$  at admission] and in those with BD, and correlate them with some clinical, cardiocirculatory and laboratorial findings. **SETTING.** A tertiary university hospital. **PERIOD.** January/1988 to January/2000. **DESIGN.** Prospective, open, observational study. **METHODOLOGY.** Three groups of subjects were included in this study: **group I** (control – CTRL): 29 healthy volunteers, both sexes, aging  $\geq 18$ y. In these subjects, samples of venous blood were collected for AVP, glycemia, electrolytes, urea, creatinine and plasma osmolality determinations; **group II** (SBL): 17 patients with HT, HS or SAH, both sexes, aging  $\geq 18$ y and GCS  $\leq 8$ . In these patients, samples of venous blood were collected in an eight hours interval schedule during the subsequent 24h for AVP, glycemia, electrolytes, urea, creatinine and plasma osmolality determinations. Red and white blood cells counts and urinary osmolality were also done. Hemodynamic and respiratory parameters, axillary temperature, the use of vasoactive drugs, sedatives, diuretics and the 24h cumulative water balance were registered. Exclusion criteria in group II were: associated traumatic lesions in HT, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), refractory circulatory shock and pregnancy; and **group III** (BD): 11 patients, both sexes, aging  $\geq 18$ y. The same parameters of group II were determined in this group. Exclusion criteria included: BD after heart arrest, MODS, refractory circulatory shock and pregnancy. **RESULTS.** The values are expressed as (Mean  $\pm$  SD; Median). AVP (pg/mL) was measurable in all patients, with similar values in the CTRL (2.22  $\pm$  1.15; 2.0) and BD (2.61  $\pm$  1.0; 2.82) groups. There was a greater variability of AVP values in SBL patients (5.66  $\pm$  6.26; 2.88), with a tendency to show greater values than in the former groups, but not statistically significant ( $p = 0.0596$ ). Patients in BD and SBL groups were in noradrenaline (ug/kg/min) use, without significant differences (0.43  $\pm$  0.32; 0.35 versus 0.24  $\pm$  0.15; 0.27;  $p = 0.2861$ ). Patients with BD were hypotensive, with lesser levels (mmHg) of systolic (108.51  $\pm$  29.18; 120.80) and mean arterial pressure (77.86  $\pm$  22.38; 80.75) in relation to patients in SBL group [132.26  $\pm$  16.05; 128.75 and 98.22  $\pm$  14.94; 95.50 ( $p = 0,0254$  and  $p$

= 0.0187, respectively)]. Significant differences between groups BD and SBL were also observed in the following parameters: FIO<sub>2</sub> ( $0.8205 \pm 0.2190$ ;  $0.925$  versus  $0.4868 \pm 0.1131$ ;  $0.45$ ;  $p = 0.0003$ ); PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (mmHg) ( $174.19 \pm 90.08$ ;  $138.75$  versus  $276.78 \pm 64.61$ ;  $267.50$ ;  $p = 0.0097$ ); pH ( $7.32 \pm 0.1$ ;  $7.36$  versus  $7.45 \pm 0.05$ ;  $7.46$ ;  $p = 0.0003$ ); serum lactate (mmol/L) ( $2.92 \pm 0.64$ ;  $2.68$  versus  $2.03 \pm 0.74$ ;  $2.1$ ;  $p = 0.0001$ ) and glycemias (mg%) ( $245.1 \pm 85.57$ ;  $219.5$  versus  $162.42 \pm 51.94$ ;  $143.0$ ;  $p = 0.0001$ ). Serum potassium (meq/L) ( $4.37 \pm 0.52$ ;  $4.40$  versus  $3.88 \pm 0.31$ ;  $3.88$  versus  $3.72 \pm 0.20$ ;  $3.70$ ), sodium (meq/l) ( $152.39 \pm 8.44$ ;  $152.25$  versus  $137.91 \pm 5.92$ ;  $136.75$  versus  $138.17 \pm 2.44$ ;  $138.0$ ) and serum osmolarity (mOsm/l) ( $317.34 \pm 17.28$ ;  $313.0$  versus  $285.23 \pm 14.32$ ;  $284.0$  versus  $278.62 \pm 7.19$ ;  $279.0$ ) were more elevated in BD when compared to SBL and CTRL ( $p = 0.0001$ ). Urinary osmolarity (mOsm/l) was significantly lower in BD than in SBL ( $256.64 \pm 130.65$ ;  $239.25$  versus  $439.79 \pm 119.61$ ;  $422.50$ ;  $p = 0.003$ ). CONCLUSIONS. Data from SBL group are suggestive of an inappropriate vasopressin secretion in these patients, and this condition needed to be further evaluated. Clinical and laboratorial data indicate an extensive deterioration of many organic functions in BD when compared to SBL. Brain dead patients have hemodynamic, respiratory, metabolic, acid-basic and electrolytic dysfunctions, with diabetes insipidus and serum hyperosmolarity. Significant differences in the circulating levels of AVP were not found, but they have shown a tendency to be greater in SBL (manifested as high serum peak levels). Hyponatremia and hyperosmolarity were present in BD patients, indicating a failure of the hypothalamic-pituitary axis in producing and releasing AVP into the circulation. Hypotension, associated with disproportional low levels of AVP, was more commonly seen in BD patients, despite the use of higher doses of noradrenaline when compared to SBL patients. This fact suggests that AVP has an important role in arterial pressure control and hemodynamic stability, and that its exogenous reposition could be of great value for the potential organ donor maintenance, as reported in some previously published papers.



## ***8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

- ALTURA, B. & ALTURA, B. - Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. **Fed. Proc.**, **36**:1853-60, 1977.
- ALTURA, B. & ALTURA, B. - Actions of vasopressin, oxytocin and synthetic analogues in vascular smooth muscle. **Fed. Proc.**, **43**:80-6, 1984.
- ARAÚJO, S.; CINTRA, E. A.; BACHEGA, E. B. – Manutenção do potencial doador de órgãos. In: CINTRA, E.A.; NISHIDE, V.M.; NUNES, W.A., ed. - **Assistência de enfermagem ao paciente crítico**. São Paulo, Atheneu, 2000. p.443-56.
- BARTELSTONE, H.S. & NASMYTH, P.A. - Vasopressin potentiation of catecholamines actions in dog, cat and rat aortic strips. **Am. J. Physiol.**, **208**:754-62, 1965.
- BALSLEV-JORGENSEN, P.; HEILBRUN, M.P.; BOYSEN, G.; ROSENKLINT, A.; JORGENSEN, E.O. - Cerebral perfusion correlated with regional cerebral blood flow, EEG and aorta/cervical arteriography in patients with severe brain disorders progressing to brain death. **Cerebral blood flow and intracranial pressure. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium. Rome, Siena, 1971**, p.111 and **Europ. Neurol.**, **8**:207-12, 1972.
- BITTNER, H.B.; KENDAL, S.W.H.; CHEN, E.P.; CRAIG, D.; TRIGT, P.V. – Endocrine changes and metabolic responses in a validated canine brain death model. **J. Crit. Care**, **10**:56- 63, 1995.
- BUCHER, E.; KAUFER, C.; DUX, A. - Zerebrate angiographie zur bestimmung des hirtudes. **Fortschr. Roentgenstr.**, **113**:278-96, 1970.
- BUIJS, R.M. - Vasopressin localization and putative functions in the brain. In: Gash, D.M. & Boer, G.J., ed. - **Vasopressin principles and properties**. NewYork , NY:Plenum Press, 1987. p.91-115.
- CHEN, E.P.; BITTNER, H.B.; KENDALL, S.W.H.; VON-TRIGT, P. - Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. **Crit. Care Med.**, **24**:1352-9, 1996.

- COOPER, D.K.C. & BASKER, M. - Physiologic changes following brain death. **Transplant. Proc.**, **31**:1001-2, 1999.
- COOPER, D.K.C.; NOVITZKY, D.; WICOMB, W.B. - Pathophysiology of brain death in the experimental animal: extracranial aspects. Hemodynamic and electrocardiographic responses. **Transplant. Proc.**, **20** (suppl. 7):25-8, 1988.
- COWLEY, A.W. Jr; MONOS, E.; GUYTON, A.C. - Interactions of vasopressin and baroreceptor reflex system in the regulation of arterial of blood pressure in the dog. **Circ. Res.**, **34**:505-14, 1974.
- DANTAS Filho, V.P. – **Aspectos técnicos da monitorização da pressão intracraniana pelo método subaracnóide e análise dos fatores que influenciaram a evolução de 203 pacientes com traumatismo craniocéfálico grave. Campinas, 1999.** Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- DELMONICO, F.L. & REESE, J.C. - Organ donor issues for the intensive care physician. **J. Intensive Care Med.**, **13**:269-78, 1998.
- FINKELSTEIN, I.; TOLEDO-PEREYRA, L.H.; CASTELLANOS, J. - Physiologic and hormonal changes in experimentally induced brain dead dogs. **Transplant. Proc.**, **5**:4156-8, 1987.
- DUCKER, T.B.; SIMMONS, R.L. - Increased intracranial pressure and pulmonary edema. **J. Neurosurg.**, **28**:118-23, 1968.
- FISER, D.H.; JIMENEZ, J.F.; WRAPE, V.; WOODY, R. - Diabetes Insipidus in children with brain death. **Crit. Care Med.**, **15**:551-3, 1987.
- FRIST, W.H. & FANNING, W.J. - Donor management and matching. **Cardiol. Clin.**, **8**:55-71, 1990.
- GRAMM, H.J.; MEINHOLD, H.; BICKEL, U.; ZIMMERMANN, J.; von HAMMERSTEIN, B.; KELLER, F.; DENNHARDT, R.; VOIGT, K. – Active endocrine failure after brain death. **Transplantation**, **54**:851-7, 1992.

- HOFBAUER, K.G.; STUDER, W.; MAH, S.C.; MICHEL, J.B.; WOOD, J.M.; STALDER, R. - The significance of vasopressin as a pressor agent. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 6 (suppl.2):S429-38, 1984.
- HOWLETT, T.A.; KEOG, A.M.; PERRY, L.; TOUZEL, R.; REESL, H. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. **Transplantation**, 47:828-34, 1989.
- HUPF, H.; GRIMM, D.; RIEGGER, A.J.G.; SCHUNKERT, H. - Evidence for vasopressin system in the rat heart. **Circulation Res.**, 19:365-70, 1999.
- INGVAR, D.A.; WIDEN, L.; HJARNNDEN, D. - **Sammenfatting Au ett Symposium Lakartidningen**, 69:3804-14, 1972.
- IWAI, A.; SAKANO, T.; UENISHI, M.; SUGIMOTO, H.; YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, T. - Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain dead patients. **Transplantation**, 48:613-7, 1989.
- JACKSON, E.K. - Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. & GILMAN, A.G., ed. -**Goodman & Gilman's : the pharmacological basis of therapeutics**. 9<sup>th</sup> ed., New York, McGraw Hill, 1996. p.715-31.
- JOHNSTON, C.I. - Vasopressin in circulatory control and hypertension. **J. Hypertension**, 3:557-69, 1985.
- JONAS, M. & ODURO, A. - Management of the multi-organ donor. In: HIGGINS, R.S.; SANCHES, J.A.; LORBER, M.I.; BALDWIN, J.C., ed. - **The multiorgan donor selection and management**. Malden, Blackwell Science, 1997. p.123-39.
- JÓO, F.; RAKONCZA, Y.Z.; WOLLEMANN, M. - cAMP-mediate regulation of the permeability in the brain capillaries. **Experientia**, 31:582-3, 1975.
- KAMOI, K.; TOYAMA, M.; TAKAGI, M.; KOIZUMI, T.; NIISHIYAMA, K.; TAKAHASHI K.; SASAKI, H.; MUTO, T. - Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders. **Endocr. J.**, 46:269-77, 1999.

- KATZ, K.; LAWLER, J.; WAX, J.; O'CONNOR, R.; NADKARNI, V.; -Vasopressin pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery. **Resuscitation** ,47:33-40,2000.
- KEREN, G.; BARZILAY, Z.; SCHEREIBER, M.; SZEINBERG, A.; ALADJEM, M. - Diabetes insipidus indicating a dying brain (letter). **Crit. Care Med.**, 10:798-9, 1982.
- KRAMER, W. & TUYNMAN, J.A. – Acute intracranial hypertension – an experimental investigation. **Brain Res. Bull.**, 6:686-705, 1967.
- KULLER, L.H. – Epidemiology and prevention of stroke, now and in the future. **Epidemiologic Reviews**, 22:14-7, 1999.
- LAGIEWSKA, B.; PACHOLCZYK, M.; WALASZEWSKI, J.; ROWINSKI, W. – Hemodynamic and metabolic disturbances observed in brain-dead organ donors. **Transplant. Proc.**, 28:165-6, 1996.
- LANDRY, D.W.; LEVIN, H.R.; GALLANT, E.M.; ASHTON, R.C. Jr; SEO, S.; D'ALLESANDRO, D.B.A.; OLIVER, J.A. - Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. **Circulation**, 95:1122-5, 1997.
- LASZLÓ, F.A.; VARGA, C.; DÓCZI, T. – Cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin. **Acta Neurochir. (Wien.)**, 133:122-33, 1995.
- LIM, A.T.; LOLAIT, S.J.; BARLOW, J.W.; AUTELITANO, D.J.; TOH, B.H.; BOUBIK, J.; ABRAHAM, J.; JOHNSTON, C.I.; FUNDER, J.W. – Immunoreactive arginine vasopressin in Brattleboro rat ovary. **Nature**, 310: 61-4, 1984.
- LINCOLN, J.; LOESCH, A.; BURNSTOCK, G. – Localization of vasopressin, serotonin, and angiotensin II in endothelial cells of the renal and mesenteric arteries of the rat. **Cell Tissue Res.**, 259:341-4, 1995.
- LINDOP, M.J. - Basic principles of donor management for multiorgan removal. **Transplant. Proc.**, 23:2463-4, 1991.

- LIARD, J.F. - Vasopressin in cardiovascular control: role of circulating vasopressin. *Clin. Sci.*, **67**:473-81, 1984.
- LUK, J.; WONG, V.; WONG, J.; CHANG, D.; CHOO, L.; REID, I.A. - Role of V<sub>1</sub> receptors in the action of vasopressin on the baroreflex control of heart. *Am. J. Physiol.*, **265** (3 pt. 2): R524 -9, 1993.
- MACIEL Jr., J.A. – **Síndrome de Shy-Drager. Protocolo de estudo funcional do sistema nervoso autônomo em três casos clínicos. Campinas, 1984.** Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- MARIOT, J.; SADONIC, I.O.; JACOB, F.; DOUSSET, B.; PERRIER, J.F.; JACOB, C.; STRUB, P.; VOLTZ, C. - Hormone levels, hemodynamics, and metabolism in brain dead organ donors. *Transplant. Proc.*, **27**:793-4, 1995.
- MASSON, F.; THICOIPE, M.; GIN, H; DE-MASCAREL, A.; ANGIBEAU, R.M.; FAVAREL-GARRIGUES, J.F.; EMY, P. - The endocrine pancreas in brain dead donors. *Transplantation*, **56**:363-7, 1993.
- MATHER, H.M.; ANG, V.; JENKINS, J.S. - Vasopressin in plasma and CSF of patients with subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, **44**:216-9, 1981.
- MERTES, M.P.; ABASSI, E.L.K.; JABOIN, Y.; BURTIN, P.; PINELLI, G.; CARTEAUX, J.P.; BURLET, C.; BOULANGE, M.; VILLEMOT, J.P. - Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation*, **58**:414-8, 1994.
- MÖHRING, J.; GLANZER, K.; MACIEL, J.A. Jr; DUSSING, R.; KRAMER, H.J.; ARBOGAST, R.; KOCH-WESER, J. - Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **2**:367-76, 1980.
- MONTANI, J.P.; LIARD, J. F.; SCHOUN, J.; MÖHRING, J. - Hemodynamic effect of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentration in conscious dog. *Circ. Res.*, **47**:346-55, 1980.

- MOREL F.; IMBERT-TEBOUL, .M.; CHABARDES, D. - Receptors to vasopressin and others hormones in the mammalian kidney. **Kidney Int.**, 31:512-20, 1987.
- MOREIRA, AC - "Radioimunoensaio da vasopressina: montagem e padronização". Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 39:54, 1995.
- NELSON, R.F. - Determination of brain death. Guidelines for the diagnosis of brain death. **Can. J. Neurol. Sci.**,13:355-8, 1986.
- NOVITSKY, D. & COOPER, D.K.C. - Results of hormonal therapy in human brain dead organ donors. **Transplant. Proc.**, 20(suppl.7):59-62, 1988.
- NOVITSKY, D.; COOPER, D.K.C.; REICHART, B. - A tri-iodotyronine therapy for heart donor and recipient. **J. Heart Transplant.**, 7:370-6, 1988.
- NOVITZKY, D.; COOPER, D.K.C.; REICHART, B. - Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain dead potential organ donors. **Transplantation**, 43: 452, 1987.
- NOVITZKY, D.; COOPER, D.K.C.; WICOMB, W.N. - Electrocardiographic, hemodynamic, and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. **J. Heart Transplant.**, 4:63-9, 1984.
- NOVITZKY, D.; COOPER, D.K.C.; WICOMB, W.N. - Pathophysiology of brain death in the experimental animal. Extracranial aspects: endocrine changes and metabolic responses. **Tranplant. Proc.**, 20(suppl 7): 33-8, 1988.
- NYGAARD, C.E.; TOWNSEND, R.N.; DIAMOND, D.L. - Organ donor management and outcome: a 6 years review from a level-1 trauma center. **J. Trauma**, 30::728-32, 1990.
- OUTWATER, K.M. & ROCKOFF, M.A. - Diabetes Insipidus accompanying brain death in children. **Neurology**, 34:1243-6, 1984.

- PALLIS, C. - Diabetes Insipidus with brain death. **Neurology**, **35**:1086-7, 1985. [letter]
- POWNER, D.J.; HENDRICH, A.; LAGLER, R.G.; NG, H.R.; MADDEN, R.L. – Hormonal changes in brain dead patients. **Crit. Care Med.**, **18**:702-8, 1990.
- QU, F.; HE, X.; LU, W.; WANG, Y. - Neurohypophyseal AVP concentrations in stroke patients. **Chin. Med. J.**, **108**:259-61, 1995.
- REID, I.A. & SCHWARTZ, I. Role of vasopressin in the control of blood pressure. In: MARTINI, F. & GANONG, W.F., ed. - **Frontiers in neuroendocrinology**. New York, Raven Press, 1984. p.171-97.
- REID, I.A. - Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. **Circulation**, **95**:1108-10, 1997. [editorial]
- REULER, J.B. - Hypothermia: pathophysiology, clinical settings and management. **Ann. Intern. Med.**, **89**: 519-27, 1978.
- ROBERTSON, G. Regulation of vasopressin secretion. In: Seldin, D.W. & Giebisch, G., ed. - **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2<sup>nd</sup> ed., New York, Raven Press, 1992. p.1595-613.
- ROBERTSON, K.M. & COOK, O.R. - Perioperative management of the multiorgan donor. **Anesth. Analg.**, **70**:546-56, 1990.
- SAZONTSEVA, I.E.; KOSLOV, I.A.; MOISUC, Y.G.; ERMOKENKO, A.E.; AFONIN, V.V.; IINITSKIY, V.V. - Hormonal response to brain death. **Transplant Proc.**, **23**:2467, 1991.
- SCHRADER, H.; KROGNESS, K.; AAKVAAG, A.; SORTLAND, O.; PURVIS, K. – Changes of pituitary hormones in brain death. **Acta Neurochirur.**, **52**:239-48, 1980.
- SCHEINKESTEL, C.D.; TUXEN, D.V.; COOPER, D.J.; BOOT, W. - Medical management of the (potential) organ donor. **Anaesth. Intens. Care**, **23**:51-9, 1995.

- SCHRIER, R.N.; BERL, T.; ANDERSEN, R.J. - Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. **Am. J. Physiol.**, **236**:321-32, 1979.
- SHARE, L. - Role of vasopressin in cardiovascular regulation. **Physiological Reviews**, **68**:1248-84, 1988.
- SHARE, L. & CROFTON, J.T. - The role of vasopressin in hypertension. **Fed. Proc.**, **43**:103-6, 1984.
- SNYDER, H.M.; NOLAND, T.D.; BREYER, M.D. - cAMP-dependent protein-kinase mediate hydrosmotic effect of vasopressin in collecting duct. **Am. J. Physiol.**, **263**:C147-53, 1992.
- SOFRONIEW, M.K. & WEINDL, A. - Projections from the parvocellular vasopressin and neurophysin-containing neurons of the suprachiasmatic nucleus. **Am. J. Anat.**, **153**:391-429, 1978.
- SOIFER, B.E. & GELB, A.W. - The multiple organ donor: identification and management. **Ann. Intern. Med.**, **110**:814-23, 1989.
- SORENSEN, P.S.; GJERRIS, F.; HAMMER, M. - Cerebrospinal fluid vasopressin and increased intracranial pressure. **Ann. Neurol.**, **15**:435-40, 1984.
- SUGIMOTO, T.; SAKANO, T.; KINOSHITA, Y.; MASSUI, M.; YOSHIOKA, T. - Morphological and functional alterations of the hypothalamic-pituitary system in brain death with long term bodily living. **Acta Neurochir. (Wien.)**, **115** (1pt.2):31-6, 1992.
- TENEDIEVA, V.D.; LYAMIN, P.V.; NEPOMNYASHI, V.P. - The plasma and CSF vasopressin levels in brain tumors with brain edema. **Acta Neurochir. (Wien.)**, **60** (suppl.):387-9, 1994.
- TROPPEMAN, C. & ABRAMS, H.G. - Parameters in brain dead pigs. **Transplantation**, **60**:111-4, 1995. [letter]

- UNDESSER, K.P.; HASSER, E.M.; HAYWOOD, J.R.; JOHNSON, A.K.; BISHOP, H.S. – Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex functions in conscious rabbits. *Circ. Res.*, **56**:410-7, 1985.
- VALERO, R.; CABRER, C.A. ; MANYALICH, M.; GARCÍA-FAGÈS, L.C. – Mantenimiento del donante de órganos. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, **39**:293-300, 1992.
- VOKER, T.J. & ROBERTSON, G.L. - Disorders of antidiuretic hormone. *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.*, **17**:281-99, 1988.
- WALKER, A.E.; DIAMOND, E.L.; MOSELEY, J. - The neuropathological findings in irreversible coma. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, **34**:295-323, 1975.
- WEINDL, A. & SOFRONIEW, M. – Neuroanatomical pathways related to vasopressin. In: GANTEN, D. & PFAFF, D., ed. - *Neurobiology of vasopressin: current topics in neuroendocrinology, Vol4.*, Berlin-Heildlberg-New York, Springer-Verlag, 1985. p.138-95.
- YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, H.; UENISHI, M.; SAKAMOTO, T.; SADAMATSU, D.; SAKANO, T.; SUGIMOTO, T. - Prolonged hemodynamic mantainance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurgery*, **18**:565-7, 1986.

## **9. ANEXOS**



UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

☒ Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas-S.P.  
☎ (019) 289.3749 ou 7232  
(019) 289.3114 fax  
☒ [barbie@turing.unicamp.br](mailto:barbie@turing.unicamp.br)

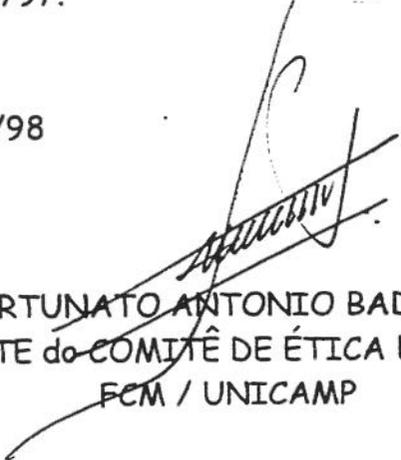
PARECER: Nº 062/98

PESQUISA: NÍVEIS DE ARGININA VASOPRESSINA EM PACIENTES COM  
MORTE ENCEFÁLICA

PESQUISADOR: Eliane de Araújo Cintra

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores, aprova a pesquisa supracitada bem como o Consentimento Pós-Informação por estarem contempladas as Resoluções 196/96 e 251/97.

CEP/FCM, 13/07/98



Prof. Dr. FORTUNATO ANTONIO BADAN PALHARES  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP