

*ELIANE DE ARAUJO CINTRA*

**NÍVEIS SÉRICOS DE ARGININA VASOPRESSINA  
E DISTÚRBIOS DE SÓDIO E ÁGUA  
EM PACIENTES COM LESÃO CEREBRAL GRAVE**

*CAMPINAS*

*2006*

**ELIANE DE ARAUJO CINTRA**

**NÍVEIS SÉRICOS DE ARGININA VASOPRESSINA  
E DISTÚRBIOS DE SÓDIO E ÁGUA  
EM PACIENTES COM LESÃO CEREBRAL GRAVE**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para a obtenção do título de  
Doutor em Ciências Médicas, área de concentração  
em Ciências Biomédicas.*

***Orientador: Prof. Dr. Sebastião Araújo***

***Co-orientadora: Prof. Dra. Elizabeth M. A. B. Quagliato***

**CAMPINAS**

**2006**

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C493n Cintra, Eliane de Araújo  
Níveis séricos de arginina vasopressina e distúrbios de sódio e água em pacientes com lesão cerebral grave / Eliane de Araújo Cintra. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientadores : Sebastião Araújo, Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicus Quagliato  
Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Trauma craniocerebral. 2. Acidente Cerebrovascular. 3. Vasopressina. 4. Hiponatremia. 5. Hipernatremia. I. Araújo, Sebastião. II. Quagliato, Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicus. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

**Título em inglês : Vasopressin serum levels and disorders of sodium and water balance in patients with severe brain injury**

**Keywords:** • Craniocerebral trauma  
• Cerebrovascular accident  
• Vasopressin  
• Hyponatremia  
• Hypernatremia

**Área de concentração : Ciências Biomédicas**

**Titulação: Doutorado em Ciências Médicas**

**Banca examinadora: Prof Dr Sebastião Araújo**

**Prof Dr Antônio Capone Neto**

**Prof Dr José Francisco Kerr Saraiva**

**Prof Dr José Carlos Alberto Mantovani Guerreiro**

**Prof Dr Ivan Felizardo Contrera Toro**

**Data da defesa: 21-12-2006**

---

## **Banca examinadora da tese de Doutorado**

---

**Orientador(a): Prof. Dr. Sebastião Araújo**

---

---

---

### **Membros:**

---

**1. Prof. Dr. Sebastião Araújo**

**2. Prof. Dr. Antônio Capone Neto**

**3. Prof. Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

**4. Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro**

**5. Prof. Dr. Ivan Felizardo Contrera Toro**

---

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração Ciências Biomédicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 21/12/2006**

---

## **DEDICATÓRIA**

*Ao meu pai **Welton de Araujo Cintra** (in memorian):*

*A sua ausência física ensinou-me o quanto tu eras necessário, ensinou-me a ter esperança, motivação, capacidade de questionar, de superar obstáculos e de vencer fracassos.*

*À minha mãe **Martha Pereira de Araujo**:*

*Você deixou os seus sonhos para que eu sonhasse. Derramou lágrimas para que eu fosse feliz. Perdeu noites de sono para que eu dormisse tranqüila. Acreditou em mim apesar dos meus erros. Hoje, posso entender aquele provérbio judaico: “Como Deus não pode estar em todos os lugares, ele criou as mães.” Sem você eu não teria chegado a este momento. Agradecer é muito pouco.*

*Aos meus irmãos **Elisa de Araujo Cintra** e **Welton de Araujo Cintra Júnior**, pela amizade, carinho, cumplicidade e tolerância nas horas difíceis, e acima de tudo, pelo amor que sentimos uns pelos outros.*

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

*Pela sua alegria, inocência e sabedoria de criança nos momentos finais deste trabalho.*

## ***AGRADECIMENTOS ESPECIAIS***

---

Ao **Prof. Dr. Sebastião Araujo**, pela amizade, compreensão, paciência e dedicação na orientação deste trabalho e acima de tudo por ser um artesão da personalidade, um poeta da inteligência, um semeador de idéias.

À **Profa. Dra. Elizabeth M. A. B. Quagliato**, pela acolhida e incentivo na co-orientação deste trabalho.

À **Profa. Dra. Margareth 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.

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 **Maria José Ribeiro Cândido** por sua amizade, e sobretudo pelo carinho e amor que dedicou à minha filha Anna Martha durante os anos de elaboração deste trabalho.

***A MINHA ETERNA GRATIDÃO!***

À enfermeira **Adriana Camargo**, pelo apoio, estímulo, amizade e, sobretudo, pela colaboração na coleta de dados deste trabalho.

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.

Aos biólogos **Conceição Aparecida da Silva** e **Aglécio Luis de Souza**, do Laboratório da Unidade de Metabologia Clínica da FCM-Unicamp, pela imprescindível colaboração durante a coleta e manuseio do material para a dosagem de AVP.

À **Profa. Dra. Sarah Montealegre**, do Laboratório da Unidade de Metabologia Clínica da FCM-Unicamp, pela gentil cessão de seu equipamento para a realização de centrifugação do material coletado.

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.

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.

À fisioterapeuta e amiga **Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira**, pela paciência, compreensão, carinho e atenção durante a digitação final do trabalho, em um momento difícil da sua vida, demonstrando que na amizade todos os desejos, ideais e esperanças nascem e são partilhados sem palavras numa alegria silenciosa.

Ao biólogo **Airton Fernando de Paula**, do Laboratório de Bioquímica do HC-Unicamp, pela valiosa colaboração na mensuração das osmolalidades urinária e plasmática e do sódio urinário.

À enfermeira **Maria Clara Padoveze**, parceira de trabalho na Assessoria de Recursos Materiais - HC-Unicamp, pela valiosa colaboração, dividindo responsabilidades, quando de minha ausência na Assessoria, nos momentos finais de elaboração deste trabalho.

Aos coordenadores e professores do curso de enfermagem da Universidade Paulista de Campinas, pela colaboração na fase final de elaboração deste trabalho.

À bióloga **Maria Aparecida Selleghin** pela inestimável colaboração na realização dos exames de gasometria e procura dos resultados, quando da necessidade de confirmação dos mesmos.

À Secretária da Sub-Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia da FCM-Unicamp, **Cecília Yukie Hirata Godoy**, pelo incentivo e prestimosa colaboração.

À equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva 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!***

*“Toda crença é verdadeira, toda crença é falsa.  
A verdade é um espelho que se quebrou em mil pedaços;  
cada um, no entanto, crê que possuir um desses  
fragmentos é possuir toda a verdade”.*

***Sir Richard Francis Burton (1821-1890).***

***The Kasidah, 3<sup>rd</sup> edition, London Press, 1956.***

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xliii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xlvii</i>
<b>1-INTRODUÇÃO</b> .....	51
<b>1.1- Histórico</b> .....	53
1.1.1- Aspectos fisiológicos relacionados à vasopressina .....	54
1.1.2- Ações farmacológicas da vasopressina .....	56
1.1.3- Ações fisiológicas do peptídeo natriurético atrial .....	56
1.1.4- Aspectos fisiológicos e patológicos dos fluidos cerebrais .....	57
1.1.5- Aspectos fisiológicos e patológicos do metabolismo do sódio no cérebro .....	58
<b>1.2- Distúrbios do metabolismo de água e sódio</b> .....	60
1.2.1- Diabetes insípido.....	60
1.2.2- Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.....	61
1.2.3- Síndrome cerebral perdedora de sal .....	61
<b>1.3- Alterações da vasopressina e do metabolismo de água e sódio em         pacientes com lesão cerebral grave</b> .....	62
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	69
<b>3- SUJEITOS E MÉTODO</b> .....	73
<b>4- RESULTADOS</b> .....	83
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	113
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	139
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	143
<b>8- APÊNDICES</b> .....	159

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

ACO	anticoncepcional oral
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AMP	adenosina monofosfato
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
ATP	adenosina trifosfato
AVE	acidente vascular encefálico
AVEH	acidente vascular encefálico hemorrágico
AVEI	acidente vascular encefálico isquêmico
AVP	arginina-vasopressina
AVP1	arginina-vasopressina do primeiro dia
AVP2	arginina-vasopressina do segundo dia
AVP3	arginina-vasopressina do terceiro dia
AVP5	arginina-vasopressina do quinto dia
BalNa2	balanço de sódio do segundo dia
BalNa3	balanço de sódio do terceiro dia
BalNa5	balanço de sódio do quinto dia
BH	balanço hídrico
BHE	barreira hemato-encefálica
BS	balanço de sódio
Ca <sup>++</sup>	Cálcio
CACM	clipagem de aneurisma de artéria cerebral média
CD	craniectomia descompressiva

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFB	contusão frontal bilateral
Cl <sup>-</sup>	cloro
Cr	creatinina
CSWS	<i>cerebral salt wasting syndrome</i>
CTE	contusão temporal esquerda
CTRL	controle
D1	primeiro dia de observação
D2	segundo dia de observação
D3	terceiro dia de observação
D5	quinto dia de observação
DDAVP	desmovasopressina
Delta-Na <sup>+</sup>	delta-sódio
DH	drenagem de hematoma
DHE	drenagem de hematoma epidural
DHIP	drenagem de hematoma intraparenquimatoso
DHSD	drenagem de hematoma subdural
DI	diabete insípido
diur242	diurese de 24 horas do segundo dia
diur243	diurese de 24 horas do terceiro dia
diur245	diurese de 24 horas do quinto dia
DNa1	delta-sódio do primeiro dia
DNa2	delta-sódio do segundo dia

DNa3	delta-sódio do terceiro dia
DNa5	delta-sódio do quinto dia
Dosm1	delta-osmolalidade do primeiro dia
Dosm2	delta-osmolalidade do segundo dia
Dosm3	delta-osmolalidade do terceiro dia
Dosm5	delta-osmolalidade do quinto dia
DVE	derivação ventricular externa
EC	extracelular
ECG	escala de coma de Glasgow
EDC	edema cerebral
F	feminino
FC1	frequência cardíaca do primeiro dia
FC2	frequência cardíaca do segundo dia
FC3	frequência cardíaca do terceiro dia
FC5	frequência cardíaca do quinto dia
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FP	fronto-parietal
FTP	frontal-temporo-parietal
GEE	equações de estimação generalizada ( <i>generalized estimating equations</i> )
GL1	glicemia do primeiro dia
GL2	glicemia do segundo dia
GL3	glicemia do terceiro dia
GL5	glicemia do quinto dia

GLI	glicemia
H	hematoma
H <sup>+</sup>	hidrogênio
HAD	hormônio anti-diurético
Hb	hemoglobina.
HC	Hospital de Clínicas
HIC	hipertensão intracraniana
HIP	hemorragia intraparenquimatosa
HIPO Na <sup>+</sup>	hiponatremia
HSA	hemorragia subaracnoidea
HSA	hemorragia subaracnóidea
HT	hematócrito
I	idade
IC	intracelular
K <sup>+</sup>	potássio
LAC1	lactato sérico do primeiro dia
LAC2	lactato sérico do segundo dia
LAC3	lactato sérico do terceiro dia
LAC5	lactato sérico do quinto dia
LACT	lactato sérico
LAD	lobo anterior direito
LCG	lesão cerebral grave
LCR	líquido cefalorraquidiano

LT	lobo temporal
M	masculino
ME	morte encefálica
Mtl1	manitol no primeiro dia
M tl2	manitol no segundo dia
Mtl3	manitol no terceiro dia
Mtl5	manitol no quinto dia
Na <sup>+</sup>	sódio
Na <sup>+</sup> -K-ATPase	sódio- potássio-adenosina trifosfatase
Na1	sódio sérico do primeiro dia
Na2	sódio sérico do segundo dia
Na3	sódio sérico do terceiro dia
Na5	sódio sérico do quinto dia
Naur1	sódio urinário do primeiro dia
Naur2	sódio urinário do segundo dia
Naur3	sódio urinário do terceiro dia
Naur5	sódio urinário do quinto dia
NTCE	lesão cerebral não-traumática
OB	óbito
OsmS1	osmolalidade sérica do primeiro dia
OsmS2	osmolalidade sérica do segundo dia
OsmS3	osmolalidade sérica do terceiro dia
OmS5	osmolalidade sérica do quinto dia

PAM	pressão arterial média
PAM1	pressão arterial média do primeiro dia
PAM2	pressão arterial média do segundo dia
PAM3	pressão arterial média do terceiro dia
PAM5	pressão arterial média do quinto dia
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 1	índice de oxigenação do primeiro dia
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 2	índice de oxigenação do segundo dia
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 3	índice de oxigenação do terceiro dia
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 5	índice de oxigenação do quinto dia
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	relação de pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (índice de oxigenação)
PCP	pressão de capilar pulmonar
PIC	pressão intracraniana
PNA	peptídeo natriurético atrial
PNC	peptídeo natriurético cerebral
PNc	peptídeo natriurético tipo c
PO	pós-operatório
PVC	pressão venosa central
PVC1	pressão venosa central do primeiro dia
PVC2	pressão venosa central do segundo dia
PVC3	pressão venosa central do terceiro dia
PVC5	pressão venosa central do quinto dia
RAA	renina-angiotensina-aldosterona
RDV	regulação da diminuição do volume

S	sim
SBI	<i>severe brain injury</i>
SCPS	síndrome cerebral perdedora de sal
SDMO	síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
SIADH	<i>syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone</i>
SIHAD	síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético
SNC	sistema nervoso central
SW	<i>swelling</i>
SX	sexo
TCE	traumatismo craniencefálico
TI	tempo de internação
TIOB	tempo de internação-óbito
TP	têmporo-parietal
TRIS-AVP-RIA	tampão tris 0,05M com albumina 0,25%- vasopressina radioimunoensaio
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UTI-A	unidade de terapia intensiva adulto

	<i>Pág.</i>
<b>Tabela 1-</b> Características basais e valores iniciais (D1) de algumas variáveis de interesse no grupo total de pacientes com lesão cerebral grave (LCG; n = 37). Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	86
<b>Tabela 2-</b> Características basais e valores iniciais de algumas variáveis de interesse nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE), registradas no D1. Os valores estão expressos como: média (desvio-padrão) [mediana].....	87
<b>Tabela 3-</b> Níveis plasmáticos de AVP (pg/ml) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	89
<b>Tabela 4-</b> Níveis plasmáticos de AVP (pg/ml) no grupo total homogeneizado (LCG-72h) comparado ao grupo controle (CTRL). Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	89
<b>Tabela 5-</b> Níveis plasmáticos de AVP (pg/ml) nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB) de pacientes com lesão cerebral grave e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	91
<b>Tabela 6-</b> Valores das variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].....	93

<b>Tabela 7-</b>	Valores das variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC) nos pacientes com lesão cerebral grave, subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB), e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	94
<b>Tabela 8-</b>	Valores do sódio sérico, delta-sódio (delta-Na <sup>+</sup> ), osmolalidade plasmática (OsmSer) e delta-osmolalidade (delta-OsmSer) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].....	96
<b>Tabela 9-</b>	Valores do sódio sérico, delta-sódio (delta-Na <sup>+</sup> ), osmolalidade plasmática (OsmSer) e delta-osmolalidade (delta-OsmSer) em pacientes com LCG nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	98
<b>Tabela 10-</b>	Análise de correlações dos níveis plasmáticos de vasopressina (AVP) com os valores de sódio sérico e osmolalidade plasmática no período de observação no grupo total de pacientes com lesão cerebral grave (LCG) e nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não traumática (NTCE) .....	101
<b>Tabela 11-</b>	Valores da diurese de 24h (L), osmolalidade urinária (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O), sódio urinário (mEq/L) e balanço de sódio (mEq/24h) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].....	103
<b>Tabela 12-</b>	Valores da diurese de 24h (L), osmolalidade urinária (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O), sódio urinário (mEq/L) e balanço de sódio (mEq/24h) nos pacientes com lesão cerebral grave, nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB), e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana] .....	105

<b>Tabela 13-</b>	Análise descritiva e comparativa das alterações do sódio sérico [n (%)] nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não traumática (NTCE) e nos subgrupos óbitos (OB) e sobreviventes (S) durante o período de observação .....	109
<b>Tabela 14-</b>	Valores de variáveis metabólicas (glicemia e lactato sérico) e respiratórias (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) nos subgrupos de pacientes sobreviventes (S) e óbitos (OB) e suas evoluções durante o período de observação. Os dados são apresentados como: média (desvio-padrão) [mediana].....	111

	<i>Pág.</i>
<b>Figura 1-</b> Fluxograma do Estudo .....	81
<b>Figura 2-</b> Níveis séricos de vasopressina (AVP; pg/ml) nos subgrupos TCE (n = 20) e NTCE (n = 17) durante o período de observação (p = 0,035, D1 ≠ D5 para ambos os grupos) .....	90
<b>Figura 3-</b> Níveis plasmáticos de vasopressina (AVP; pg/ml) nos subgrupos sobreviventes (n = 21) e óbitos (n = 16) durante o período de observação (p = 0,049, D1 ≠ D5 para ambos os grupos) .....	91
<b>Figura 4-</b> Comparação evolutiva do delta sódio (delta-Na <sup>+</sup> ; mEq/L) nos subgrupos TCE (n = 20) e NTCE (n = 17) durante o período de observação. Diferenças significativas entre tempos: D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3 para ambos os grupos (p = 0,021) .....	97
<b>Figura 5-</b> Delta-sódio sérico nos subgrupos sobreviventes (n = 21) e óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre grupos Sobreviventes e Óbitos em D1, D2, D3 e D5 (p < 0,001) e diferenças significativas entre tempos: D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3 para ambos os grupos (p = 0,019) .....	99
<b>Figura 6-</b> Osmolalidade plasmática (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O) nos grupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre os grupos Sobreviventes e Óbitos em D2 (p = 0,013) .....	99

<b>Figura 7-</b>	Delta-osmolalidade plasmática (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo, com diferenças significativas entre grupos: Sobreviventes ≠ Óbitos em D2, D3 e D5 (p = 0,005); diferenças significativas entre tempos no grupo óbito: D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3 (p = 0,006) .....	100
<b>Figura 8-</b>	Balanço de sódio nos subgrupos TCE (n = 20) e NTCE (n = 17) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre tempos no grupo NTCE (D2 ≠ D3; p = 0,029) .....	106
<b>Figura 9-</b>	Sódio urinário (mEq/L) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre os grupos D2 e D3 (p = 0,033) .....	107
<b>Figura 10-</b>	Balanço de sódio nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre os grupos Sobreviventes ≠ Óbitos em D5 (p = 0,024) .....	107
<b>Figura 11-</b>	Índice de oxigenação (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ; mmHg) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre os grupos em D5 e diferenças significativas entre os tempos no grupo Óbitos: D1 ≠ D4 (p = 0,002) .....	112
<b>Figura 12-</b>	Lactato sérico (mMol/L) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre Sobreviventes ≠ Óbitos nos tempos D2, D3 e D5 (p = 0,014) .....	112



## ***RESUMO***

**Antecedentes.** Desordens do balanço de sódio e água, especialmente aqueles secundários ao diabetes insípido (DI), à síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético (SIHAD) e à síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS), são freqüentemente vistas em pacientes com lesão cerebral grave (LCG), tanto traumática quanto não-traumática, podendo comprometer seus prognósticos. Diversos autores têm sugerido que um aumento na secreção de vasopressina (AVP) pode ser responsável pela piora da lesão cerebral primária uma vez que ela afeta os mecanismos cerebrais de formação de edema. Contudo, as alterações fisiopatológicas anteriormente citadas continuam sendo focos de debates na literatura. **Objetivo.** Avaliar o comportamento dos níveis plasmáticos de vasopressina e a presença de desordens do balanço de sódio e água em pacientes com LCG. **Desenho.** Estudo prospectivo, observacional e aberto. **Local.** Unidade de terapia intensiva geral de adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. **Pacientes e Métodos.** Trinta e sete pacientes adultos, de ambos os sexos, com LCG (pontuação inicial na escala de coma de Glasgow  $\leq 8$ ) e tempo estimado de lesão  $\leq 72$  horas foram estudados. Dados clínicos e laboratoriais de interesse foram registrados e a AVP foi mensurada em amostras de sangue venoso colhidas no 1º, 2º, 3º e 5º dias após a inclusão. Dados laboratoriais de 29 voluntários adultos sadios, previamente relatados, serviram de controle (CTRL). **Resultados.** Os níveis plasmáticos médios de AVP permaneceram dentro da faixa de normalidade nos pacientes com LCG, sem diferenças significativas em relação ao grupo controle, mas mostraram-se proporcionalmente menores no 5º dia comparado ao 1º dia após a inclusão ( $1,5 \pm 1,6\text{pg/ml}$  vs  $2,3 \pm 2,8\text{pg/ml}$ ;  $p = 0,035$ ). Os níveis plasmáticos de AVP foram ligeiramente maiores nos pacientes que evoluíram para o óbito em relação aos sobreviventes ( $p = 0,062$ ), e mostraram uma queda do 1º em relação ao 5º dia de observação em ambos os grupos ( $p = 0,049$ ). O sódio sérico e a osmolalidade plasmática, assim como suas variações em relação à faixa de normalidade, foram maiores nos pacientes que evoluíram para o óbito em relação aos sobreviventes ( $p < 0,05$ ). **Conclusão.** Os níveis plasmáticos de AVP permaneceram dentro da faixa de normalidade nos pacientes com LCG, e estes tenderam a diminuir com o tempo de evolução, tanto nos sobreviventes quanto nos que evoluíram para o óbito. Contudo, o sódio sérico e a osmolalidade plasmática mostraram grandes variações nos pacientes com LCG, e os não sobreviventes apresentaram desvios mais amplos e mais significativos em relação à faixa de normalidade

que os sobreviventes, especialmente hipernatremia e hiperosmolalidade, compatíveis com a presença de disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário posterior, principalmente diabetes insípido. Contudo, estes resultados não nos permitem afirmar com segurança se esses distúrbios atuaram como agravantes da lesão primária ou se meramente foram um reflexo da gravidade da injúria cerebral.

**Palavras-chave:** Vasopressina; Lesão Cerebral Grave; Hiponatremia; Hipernatremia.



***ABSTRACT***

**Background.** Disorders of sodium and water balance, especially those secondary to diabetes insipidus (DI), syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone (SIADH) and cerebral salt wasting syndrome (CSWS), are frequently seen in patients with severe brain injury (SBI), either traumatic or non-traumatic, and may jeopardize their prognosis. Many authors have suggested that an increase in vasopressin (AVP) secretion may be responsible for the worsening of primary brain lesion as long as it affects the brain mechanisms of edema formation. However, this remains a focus of debate in the literature. **Objective.** To evaluate vasopressin plasma levels and sodium and water balance disorders in patients with SBI. **Design.** Prospective, observational, open label study. **Setting.** General adult intensive care unit, Hospital de Clínicas, Campinas State University. **Patients and Methods.** Thirty-seven adult patients, both sexes, with SBI (admission Glasgow Coma Scale score  $\leq 8$ ) and an estimated time of injury  $\leq 72$  hours were studied. Clinical and laboratory data were recorded and AVP was measured in venous blood samples collected on the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days following inclusion. Laboratory data from 29 healthy adult volunteers previously reported served as control. **Results.** Mean AVP serum levels remained inside the normal range in SBI patients, without significant differences in relation to control group, and were proportionally lower at 5<sup>th</sup> day compared to 1<sup>st</sup> day following inclusion ( $1.5 \pm 1.6$  pg/ml vs  $2.3 \pm 2.8$  pg/ml;  $p = 0.035$ ). AVP serum levels were slightly higher in patients who died compared to survivors, but this difference was not significant ( $p = 0.062$ ), and have shown a decrease from the 1<sup>st</sup> to 5<sup>th</sup> day of observation in both groups ( $p = 0.049$ ). Serum sodium and plasma osmolality, and long as their variability, were greater in non-survivor than in survivor patients ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** AVP plasma levels remained within normal range in SBI patients, and these levels tended to decrease over time, both in survivor and non-survivors. However, serum sodium and plasma osmolality have shown great variations in SBI patients, and non-survivor ones have shown greater and more significant deviations from normal values than those who survived, especially hypernatremia and hyperosmolality, consistent with the presence of posterior hypothalamus-hypophysial axis dysfunction, mainly diabetes insipidus. Nevertheless, these results do not allow us to clearly define whether these disturbances aggravate the primary lesion or if they are merely a reflex of the cerebral injury severity.

**Key-words:** Vasopressin; Severe Brain Injury; Hyponatremia; Hypernatremia.



## ***1- INTRODUÇÃO***

Pacientes com lesão cerebral grave (LCG) tais como traumatismo craniocéfálico (TCE), acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH) ou isquêmico (AVEI) e hemorragia subaracnóidea (HSA), apresentam, freqüentemente, distúrbios na secreção de arginina vasopressina AVP, cujos mecanismos fisiopatológicos não se encontram muito bem esclarecidos (Kamoi et al., 1999; Qu et al., 1995). Vários autores mensuraram os níveis de AVP plasmática e do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com LCG e os mesmos encontravam-se elevados, sugerindo que a secreção aumentada de AVP poderia contribuir para a piora da lesão (Mather et al., 1981; Sorensen et al., 1984). Outros autores sugerem que a mesma influenciaria os mecanismos de regulação cardiovascular no edema cerebral (Tenedieva et al., 1994).

O traumatismo craniocéfálico (TCE) é uma das principais causas de morte e incapacidade em adultos jovens (Kalsbeek et al., 1980; Van Baalen et al., 2003). Alterações do balanço de sódio e água, em particular o diabetes insípido (DI) e a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), são as complicações mais freqüentemente reconhecidas na fase aguda do TCE, parecendo contribuir para um aumento da morbidade precoce observada em tais pacientes (Espiner, 1994).

A síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS) é outra condição descrita em pacientes com LCG e os seus sinais e sintomas são similares aos da SIHAD. O mecanismo exato subjacente da SCPS é ainda desconhecido. No entanto, alguns dados sugerem que esta condição pode ser secundária ao aumento da secreção de peptídeo natriurético atrial (PNA) (Cort, 1954; Espiner, 1994).

## **1.1- Histórico**

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

Os primeiros estudos sobre lesão cerebral e função renal foram realizados por Jungmann e Meyer, em 1913 (Bracco et al., 2001). O termo síndrome cerebral perdedora de sal foi introduzido por Peters et al., em 1950. Sua hipótese foi confirmada por Ganong e Hume, em estudo experimental com animais, em 1956, definindo que a lesão cerebral provocava uma disfunção renal, impedindo o rim de reter sódio, explicando o mecanismo da perda renal de sódio e da contração do volume extracelular. Em 1957, Schwartz et al. descreveram o mecanismo da hiponatremia associada à SIHAD.

A hiponatremia foi relatada na década de 1950 em vários pacientes com diversas causas de LCG. A natriurese excessiva foi observada e o termo “perda cerebral de sal” foi introduzido para esta síndrome (Peters et al., 1950; Welt et al., 1952). A hipótese do fator natriurético não foi levantada, e após a descoberta do hormônio antidiurético a SIHAD foi mencionada como a causa principal das hiponatremias em pacientes com LCG (Dóczy et al., 1981).

A SIHAD seria decorrente de uma secreção inapropriada do hormônio antidiurético ou sensibilidade aumentada do rim ao mesmo. A SIHAD tornou-se então uma síndrome em evidência no quadro das patologias cerebrais, em particular as hipofisárias, e seu tratamento seria a restrição hídrica. A SIHAD provocou um eclipse total no conceito da SCPS, que passou a ser considerada uma forma de SIHAD, e a restrição hídrica tornou-se um tratamento muito utilizado, continuando, nos dias de hoje, a ser encorajado e praticado em um grande número de centros neurológicos. Contudo, alguns estudos têm demonstrado que a restrição hídrica pode trazer conseqüências deletérias e provocar infarto cerebral (Wijdicks et al., 1985).

#### 1.1.1- Aspectos fisiológicos relacionados à vasopressina

A vasopressina é um hormônio peptídeo sintetizado no pericário dos neurônios magnocelulares dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. Os longos axônios dos neurônios desses 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. O hormônio é liberado na circulação devido ao aumento da osmolaridade plasmática ou como uma resposta barorreflexa à diminuição aumento do volume sanguíneo ou pressão arterial (Schrier et al., 1979; Jackson, 1996).

Em várias espécies de mamíferos, Sofroniew e Weindl (1978) evidenciaram diversas vias vasopressinérgicas descendentes partindo da porção parvo-celular dos 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. Essas 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 osmorregulação, a regulação hemodinâmica da vasopressina ocorre de modo 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 nessas situações (Jackson, 1996).

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).

### 1.1.2- 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  $V_2$ . A AVP também é capaz de causar vasoconstricção e aumentar a pressão arterial. Esta ação é mediada pelos receptores  $V_1$  (Reid e Schwartz, 1984).

A vasopressina é também conhecida como hormônio antidiurético. Esses dois nomes revelam nosso atual conceito da importância das ações fisiológicas desse 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).

### 1.1.3- Ações fisiológicas do peptídeo natriurético atrial

A família dos peptídeos natriuréticos é composta de três elementos: peptídeo natriurético atrial (PNA), peptídeo natriurético cerebral (PNC) e peptídeo natriurético tipo C (PNC). Suas moléculas, quando presentes no cérebro, atuam principalmente nos centros responsáveis pela integridade cardiovascular e hidroeletrolítica. O PNA é produzido predominantemente nos átrios o PNC nos ventrículos cardíacos e o PNA do tipo C é produzido por células vasculares. O principal estímulo para a secreção desses peptídeos é a tensão das paredes atriais e ventriculares, mas há outros estímulos, incluindo os hormonais e os de neurotransmissores, tais como as catecolaminas (Zamir et al., 1987; Levin et al., 1998). O peptídeo natriurético atrial é um polipeptídeo composto por 28 aminoácidos, estando envolvido com a manutenção fisiológica da pressão arterial e do volume sanguíneo, provocando natriurese, diurese excessiva e vasodilatação secundária à supressão do eixo renina-angiotensina. O efeito natriurético é mediado por um aumento na taxa de filtração glomerular, efeito direto sobre os ductos coletores e a supressão do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Os efeitos sobre o SNC incluem uma diminuição da necessidade de sal e inibição do consumo de água (Burrell et al., 1991; Blackburn et al., 1995).

O papel dos peptídeos natriuréticos na lesão cerebral grave tem sido pouco investigado e, dentre esses poucos estudos, há relatos de hiponatremia associada a níveis elevados de PNA (Bracco et al., 2001; Betjes, 2002; Dietz, 2005; Sviri et al., 2006).

#### 1.1.4- Aspectos fisiológicos e patológicos da dinâmica dos fluidos cerebrais

As propriedades físico-químicas da água proporcionam a ação de sua capacidade como solvente para os eletrólitos, influencia a configuração molecular e, conseqüentemente, a função enzimática, em particular dos canais de peptídeos nos sistemas biológicos. A associação de água e eletrólitos determina a regulação osmótica do volume celular, permitindo a estabilização do gradiente iônico de membrana participante na excitação e condução do impulso nervoso (Go, 1997). Os fluidos no SNC estão distribuídos nos espaços intracelulares (IC) e extracelulares (EC) do parênquima cerebral, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no compartimento vascular dos capilares, veias e artérias. A regulação desse fluido entre os vários compartimentos é controlada pela barreira hematoencefálica (BHE), epêndima ventricular, plexo coróide e piamater (Lefauconnier e Hawan, 1984).

A BHE é relativamente permeável à água, mas sua permeabilidade aos íons é consideravelmente menor, incluindo os principais eletrólitos. A regulação dos fluidos cerebrais depende do controle dos fluidos sistêmicos, dependente da interação mútua dos osmorreceptores e receptores de pressão no hipotálamo, coração e rins, de hormônios tais como a vasopressina, renina, angiotensina, aldosterona, atriopeptinas, substância imunorreativa semelhante ao digital e seus respectivos sítios de ação. Evidências de uma capacidade de transporte específica do endotélio capilar, por exemplo, alta atividade da bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  e a presença na superfície de *antiporter* de  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}^+$ , sugerem que os microvasos cerebrais têm um importante papel na regulação do volume cerebral e na homeostase dos íons, mais que os capilares de outros leitos vasculares (Lefauconnier e Hawan, 1984). O líquido do espaço extracelular (EC) ocupa de 12 a 19% da quantidade do volume cerebral e está acentuadamente reduzido em situações de anóxia, isquemia, envenenamento metabólico, depressão extrema e procedimentos convencionais de fixação

histológica. A distribuição assimétrica de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  entre os espaços IC e EC é responsável pelo papel de excitação e condução nervosa e pelo sinal de transdução. O volume relativamente grande do LCR e sua importante capacidade de troca de muitas substâncias entre os espaços EC e IC aumentam a capacidade de homeostase dos íons do líquido extracelular. O plexo coróide, por sua vez, produz LCR através de mecanismos bioquímicos (há um pequeno componente adicional do líquido extracelular), transportando ativamente algumas substâncias do sangue (por exemplo, nucleotídeos e ácido ascórbico) e removendo ativamente outros do LCR. A reabsorção deste é realizada principalmente através de processos biomecânicos, dependente do gradiente de pressão no espaço subdural (Marmarou et al., 1980). O aumento patológico da água cerebral implica no desenvolvimento de uma fonte adicional de lesão intracraniana. A água adicional pode ser distribuída dentro do parênquima como edema, cisto ou aumento do volume ventricular caracterizando a hidrocefalia (Greitz, 1993).

O edema cerebral é classificado em quatro categorias: vasogênico, citotóxico, osmótico e hidrostático. As condições clínicas que levariam ao edema cerebral são tumores, isquemia e injúria cerebral (Boulard et al., 2003). O edema peri-tumoral é predominantemente vasogênico e está relacionado à disfunção da BHE. O edema relacionado aos eventos isquêmicos são inicialmente citotóxicos, com troca dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  do espaço EC para o IC e osmoticamente acompanhados pela água. Com a evolução da lesão isquêmica o edema torna-se vasogênico, com conseqüente rompimento da BHE. Recentes estudos de imagens em pacientes com injúria cerebral sugerem que o desenvolvimento do edema cerebral traumático tem um curso bifásico similar ao edema isquêmico. A hidrocefalia está associada na maioria dos casos com a obstrução da circulação ou drenagem do LCR ou, ainda, ocasionalmente, com a sua superprodução pelo plexo coróide (Unterberg et al., 2004).

#### 1.1.5- Aspectos fisiológicos e patológicos do metabolismo do sódio no cérebro

O ser humano é capaz de se adaptar a numerosas situações de alterações fisiológicas e/ou patológicas. Assim, no caso da supressão do aporte de sódio, a excreção renal deste reduz-se praticamente a zero em torno de quatro a cinco dias. Por outro lado,

quando ocorre o aumento do aporte de sódio, o rim aumenta a sua excreção no mesmo dia. A manutenção do conteúdo de água IC e EC é uma prioridade do organismo. Dessa forma, um paciente com déficit de água retém sódio em nível renal até o restabelecimento da homeostase do espaço extracelular.

A natriurese no paciente desidratado é inferior a 10mMol/L. O risco de desenvolvimento de um edema cerebral não depende exclusivamente da natremia ou da osmolaridade plasmática, mas igualmente do gradiente de tonicidade transmembrana (BHE e membrana celular). Esse gradiente permite o movimento passivo da água e a formação do edema cerebral. Portanto, o edema é definido como uma quantidade de água intersticial ou intracelular acima do normal (Bracco et al., 2001).

Os astrócitos são as células mais numerosas da glia, ocupam um terço da massa encefálica e estão envolvidos na manutenção da integridade da barreira hematoencefálica e na regulação da água e da homeostase dos íons (Sontheimer, 1992).

A manutenção de um ambiente osmótico interno estável é essencial para a atividade cerebral. Essas células são eletricamente excitáveis através dos canais de sódio e da bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , mantendo o sódio no meio extracelular e o potássio no intracelular (Sontheimer et al., 1996), gerando um gradiente osmótico e favorecendo o íon sódio, o qual, por sua vez, ativa os transportes secundários de outros íons como, por exemplo, a troca de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  (Rose e Deitmer, 1994). O paciente com lesão cerebral grave apresenta vários fatores que interferem no equilíbrio hidroeletrolítico. Na lesão cerebral, os mecanismos fisiológicos de manutenção de um ambiente osmótico estável sofrem relevantes modificações associadas a alterações dos potenciais de membrana, decorrentes de uma adaptação lenta à hiponatremia. As alterações dos gradientes transmembrana de sódio e potássio decorrentes de lesões da BHE envolvendo os astrócitos parece ser causa do sofrimento cerebral subjacente à hiponatremia (Simardi e Nedergaard, 2004). O paciente com lesão cerebral grave também apresenta outros fatores que interferem com o metabolismo hidroeletrolítico, tais como a perfusão de vários solutos, utilização de medicamentos e a resposta inflamatória, dificultando a estimativa clínica da volemia. Ademais, certos hormônios, em particular o HAD, esteróides e catecolaminas, aumentam sua produção na vigência de estresse, choque ou dor, e a dosagem sérica de tais hormônios

não é útil nos caso de reanimação. O diagnóstico diferencial entre SIHAD e SCPS seria a estimativa clínica da volemia. No entanto, na reanimação, uma série de fatores, como os citados acima, dificulta essa estimativa (Bracco et al., 2001).

## **1.2- Distúrbios do metabolismo de sódio e água**

### **1.2.1- Diabetes insípido**

O diabetes insípido (DI) é um distúrbio relacionado à conservação renal da água decorrente de uma secreção ineficiente de vasopressina pela neurohipófise (diabetes insípido central) ou ainda devido a uma resposta ineficiente do rim à vasopressina (DI nefrogênico). Muito raramente, o DI pode ser decorrente de uma acentuada degradação da AVP pelas vasopressinases ou de uma diminuição da sensibilidade das células renais à vasopressina (Durr et al., 1987). A gravidez pode acentuar ou revelar DI central ou nefrogênico devido ao aumento dos níveis circulantes de vasopressinases ou à diminuição de sensibilidade das células renais. O diabetes insípido caracteriza-se por um aumento excessivo do volume urinário ( $> 30\text{ml/kg/24h}$ ), hipoosmolalidade urinária ( $< 200\text{mOsm/kg.H}_2\text{O}$ ) e hipernatremia (aumento do sódio plasmático acima de  $145\text{ mEq/L}$ ).

Traumatismo craniencefálico, acidente vascular encefálico, neurocirurgias na região da pituitária ou do hipotálamo podem causar DI central, que pode ser transitória, permanente ou trifásica (recuperação seguida de uma recorrência transitória) (Seckl e Dunger, 1992). Há outras causas, incluindo tumores hipotalâmicos ou hipofisários, aneurismas cerebrais e infecções. A administração de peptídeos antidiuréticos é o tratamento primário para DI central, sendo a desmopressina (DDAVP) o peptídeo de escolha (Baylis e Thompson, 2001).

### 1.2.2- Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético

A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD) é definida clinicamente como uma retenção de água livre em função de uma secreção inapropriada de vasopressina ou devido a uma sensibilidade anormal do tubo coletor à mesma (Schwartz et al., 1957).

A SIHAD caracteriza-se pela presença simultânea de hiponatremia e concentração urinária aumentada. A dosagem da AVP é possível, mas apresenta limitações, e seus resultados devem ser interpretados com prudência, pois a sua secreção é acentuadamente estimulada pelo estresse da hipertensão intracraniana (HIC), freqüentemente encontrada em pacientes com lesão cerebral grave. Os pacientes com SIHAD são euvolêmicos ou hipervolêmicos (Bracco et al., 2001).

### 1.2.3- Síndrome cerebral perdedora de sal

A síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS) é definida como uma perda renal anormal de sódio decorrente de lesão cerebral. A acentuada perda renal de sódio pode levar à hiponatremia e a uma contração do volume extracelular. A principal alteração funcional nessa síndrome é a incapacidade do rim em reter sódio ao nível do túbulo contornado distal. Várias são as hipóteses fisiopatológicas para explicar essa anormalidade, e, dentre elas, destacam-se principalmente as de origem neuronal ou humoral. Há uma excessiva perda de sódio pela urina, com aumento da osmolaridade urinária e uma concentração aumentada de sódio urinário, que freqüentemente excede o sódio plasmático (Bracco et al., 2001). A normocalcemia, e algumas vezes a hipercalemia, está presente, indicando que a reabsorção de sódio na SCPS é um distúrbio primário do ducto coletor.

Os peptídeos natriuréticos têm sido objetos de estudo na hiponatremia durante a lesão cerebral aguda e a observação de suas ações revelou que o candidato mais apropriado proposto para explicar a SCPS seria o fator natriurético atrial (Levin et al., 1998).

Vários estudos têm sido realizados mensurando a concentração plasmática de PNA em pacientes com LCG com ou sem hiponatremia, e, na maioria deles, os níveis séricos de PNA encontram-se elevados após a hemorragia subaracnóidea, podendo se manter assim mais que duas semanas após o evento, além de haver uma correlação linear entre os níveis de PNA e a natriuresse (Kurokawa et al., 1996; Berendes et al., 1997). A origem dos níveis elevados de peptídeos natriuréticos é desconhecida, podendo ser derivada do coração ou do cérebro. A origem cardíaca parece ser a mais provável, uma vez que a expressão do PNA é maior no coração comparada ao cérebro.

### **1.3- Alterações da vasopressina e do metabolismo de água e sódio em pacientes com lesão cerebral grave**

Mather et al. (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 et al. (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 desse hormônio, sugerindo que o mesmo influenciaria os mecanismos de regulação cardiovascular no edema cerebral (Tenedieva et al., 1994).

Um outro grupo estudou a concentração de AVP na neurohipófise em nove pacientes com AVEI, 11 pacientes com hemorragia intra-parenquimatosa (HIP), cinco pacientes com HSA e um grupo controle de cinco pacientes. Os resultados mostraram altas concentrações de AVP nos casos de AVEI (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).

Outros estudos avaliando a osmorregulação e a secreção de AVP verificaram que pacientes com distúrbios do SNC podem apresentar secreção persistente de AVP e correlação negativa entre os níveis séricos de vasopressina e a natremia, sugerindo a presença de SIHAD (Kamoi et al., 1999; Cintra et al., 2004).

A hiponatremia e hipernatremia são freqüentemente observadas no período agudo da HSA. Qureshi et al. (2002) realizaram um estudo com 298 pacientes com HSA e verificaram que 19% desenvolveram hipernatremia e 30% hiponatremia. Nesses pacientes, a hipernatremia, mas não a hiponatremia, esteve associada a uma pior evolução, com maiores taxas de mortalidade. No entanto, nesse estudo, não foi possível estabelecer se a hipernatremia contribuiu diretamente para o aumento da mortalidade ou se apenas refletiu uma maior gravidade da lesão neurológica nesses pacientes.

A permeabilidade do sódio através da BHE intacta é muito lenta. O sódio atravessa a barreira, por transporte ativo, através dos canais das células endoteliais ou via junções paracelulares, obedecendo a um gradiente osmótico (Betz, 1983; Smith e Rapoport, 1986). Quando há uma lesão na BHE, o sódio pode se acumular no espaço intersticial e promover aumento do seu volume. Portanto, alterações nos níveis de sódio plasmático podem agravar o edema cerebral através dos mecanismos mencionados anteriormente (Qureshi et al., 2002). Os mesmos autores sugerem que um melhor entendimento dos valores prognósticos da hiper ou hiponatremia poderia influenciar decisões a respeito do tempo de monitorização e de permanência do paciente na unidade de terapia intensiva, bem como que medidas terapêuticas corretivas influenciariam na evolução desses pacientes.

A hipernatremia é definida como níveis plasmáticos de sódio acima de 145mEq/L. O organismo possui duas formas de proteção contra a hipernatremia: a capacidade renal de concentrar a urina diminuindo a excreção de água livre e o mecanismo da sede. A liberação do HAD ocorre quando a osmolalidade plasmática excede o limite de 275-280mOsm/kg.H<sub>2</sub>O, resultando em urina maximamente concentrada quando a osmolalidade excede 295mOsm/kg.H<sub>2</sub>O. A hipernatremia na unidade de terapia intensiva é um problema particularmente comum em pacientes intubados e com restrição hídrica, ou naqueles que recebem grandes quantidades de soluções intravenosas ricas em sódio, como derivados sangüíneos e soluções fisiológicas (Moritz e Ayus, 1999).

A hipernatremia é causada por uma grande perda de água ou por um ganho excessivo de sódio, e, na grande maioria dos casos, a hipernatremia resulta da administração insuficiente de água livre a pacientes incapazes de cuidarem de si mesmos e com restrição hídrica (Moritz e Ayus, 1999).

Pacientes com hipernatremia encontram-se geralmente agitados, irritados e podem progredir para estados letárgicos e coma. Quando avaliados fisicamente apresentam: aumento do tônus muscular, rigidez de nuca e movimentos involuntários, tais como mioclonias, asterix e corea. Crises convulsivas tônico-clônicas também podem surgir (Moritz e Ayus, 1999).

A hipernatremia associada à presença de poliúria hipotônica é característica do diabetes insípido. O DI pós-traumático pode resultar de edema ao redor do hipotálamo ou da hipófise posterior, ou ainda de dano direto aos neurônios dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares, da haste da pituitária e dos axônios terminais da pituitária posterior (Yuan e Wade, 1991).

A hipernatremia pós-lesão cerebral grave, na maioria das situações, é decorrente do diabetes insípido. Durante a fase aguda de trauma craniocéfálico a incidência de DI grave é de 2,9%, e as formas de menor gravidade apresentam uma incidência variando de 21,6% a 26%. O desenvolvimento do DI correlaciona-se com a gravidade do trauma e em muitas situações pode ser transitório, mas a forma permanente pode se desenvolver em cerca de 6,9 a 7,5% dos casos de pacientes vítimas de trauma craniocéfálico (Tsagarakis et al., 2005).

O hipopituitarismo pós-traumático é reconhecido há mais de 80 anos (Cyran, 1918 *apud* Bondanelli et al., 2005). No entanto, era visto como uma rara ocorrência nesta situação. Atualmente, estudos e evidências clínicas têm demonstrado que o TCE pode freqüentemente causar disfunção hipotálamo-hipofisiária, contribuindo para uma recuperação mais lenta pós-trauma (Bondanelli et al., 2005; Elovic, 2003).

A real incidência de DI pós-traumático ainda é desconhecida, sendo considerada uma complicação rara (< 1 %) por alguns autores, geralmente observada nos primeiros cinco a 10 dias pós-TCE, sendo também relatados casos de início mais tardio (Griffin et al., 1976; Alaca et al., 2002). Contrariamente, outros autores (Agha et al., 2004, 2005), estudando alterações neuroendócrinas na fase aguda pós-TCE, demonstraram uma incidência relativamente alta de DI em pacientes admitidos em um centro de neurocirurgia (22 - 26%).

A hiponatremia está freqüentemente associada com doenças neurológicas, procedimentos neurocirúrgicos e utilização de drogas psicoativas. A AVP é o principal regulador fisiológico da água e do equilíbrio hidroeletrólítico, e alterações na resposta da AVP ao estímulo osmótico é comum na hiponatremia dilucional nos distúrbios neurológicos. A hiponatremia estimula a entrada da água do extracelular para o intracelular, piorando o edema cerebral e causando danos neurológicos graves (Bhardwaj, 2006).

A hiponatremia é um distúrbio freqüente em desordens intracranianas (Narotam et al., 1994; Kurokawa et al., 1996), tendo sido relatada em cerca de 30% dos pacientes na fase aguda de HSA num estudo de Kurokawa et al., em 1994.

A hiponatremia é caracterizada por um excesso de água extracelular em relação à quantidade de sódio no mesmo compartimento (Diringuer, 1992; Miller, 2001).

A hiponatremia dilucional associada à hipotonicidade é o tipo mais comum de distúrbio em pacientes graves, especialmente naqueles com injúria cerebral (Rabinstein e Wijdicks, 2003). Esse tipo de hiponatremia tem como conseqüência uma inversão do gradiente osmótico, levando a um deslocamento da água extracelular para o intracelular. Apesar dos sintomas de hiponatremia estarem relacionados à magnitude da redução do sódio sérico, esses seriam mais influenciados pela rapidez da instalação do distúrbio. Em pacientes com sódio sérico maior que 120 ou 125mEq/L, a hiponatremia é usualmente assintomática. No entanto, a hiponatremia de instalação aguda (em um tempo < 48 horas) parece estar associada a uma significativa morbidade neurológica, mesmo quando a queda do sódio não é acentuada. Contrariamente, quando a hiponatremia se desenvolve lentamente (tempo de instalação  $\geq$  48 horas), os mecanismos de adaptação de redução do volume cerebral podem prevenir o edema e os sintomas neurológicos que a acompanham, mesmo se o sódio estiver muito baixo (Rabinstein e Wijdicks, 2003; Palmer et al., 2003).

A secreção de AVP na ausência de osmolaridade plasmática elevada inibe a excreção renal de água, causando diluição dos eletrólitos. O sódio é o principal cátion do fluido extracelular e o determinante primário da osmolalidade plasmática. A liberação não osmótica da AVP é tipicamente manifestada por hiponatremia (Diringer, 1992).

A SIHAD é a causa mais comum de hiponatremia dilucional e está associada a uma variedade de doenças, procedimentos cirúrgicos e drogas. Ela é caracterizada pela liberação de AVP na ausência de hiperosmolalidade ou reconhecimento dos estímulos não osmóticos, tais como hipotensão ou hipovolemia (Flear et al., 1981; Anderson et al., 1985; Rabinstein e Wijdicks, 2003).

O edema cerebral é controlado por um processo adaptativo conhecido como regulação da diminuição do volume (RDV) que normaliza o volume celular (McManus et al., 1995). O primeiro evento na regulação do volume celular é a movimentação do fluido do espaço intersticial para o espaço cerebrospinal e daí para a circulação sistêmica, processo controlado pela pressão hidrostática, seguida da saída de solutos inorgânicos osmoticamente ativos das células encefálicas, tais como: sódio, potássio e cloro. O sistema de transporte de íons responsável pelo movimento desses eletrólitos é ativado em um curto espaço de tempo após o início da hiponatremia, e o processo essencial é completado em cerca de três horas. O retorno lento dos elementos inorgânicos para o cérebro, principalmente os aminoácidos, durante as 48 horas seguintes contribui para a diminuição do volume de água celular. Assim, se a queda do sódio é lenta e gradual, ou seja, em um tempo  $\geq 48$  horas, o edema cerebral e os sintomas decorrentes podem ser minimizados pela RDV, a despeito da redução acentuada do sódio. No entanto, na hiponatremia aguda o rápido declínio do sódio plasmático pode inibir esse mecanismo de proteção, permitindo o acúmulo de água e resultando em instalação do edema antes que ocorra a adaptação (Rabinstein e Wijdicks, 2003; Gullans e Verbalis, 1993).

A fisiopatologia da secreção e liberação de AVP, bem como os mecanismos envolvidos nos distúrbios de sal e água, em pacientes com lesão cerebral aguda (TCE, AVC, HSA) ainda não se encontram adequadamente elucidados. Em diversos estudos foram encontrados níveis elevados de AVP e alguns autores (Laszló et al., 1995) sugerem que esse aumento, nos estágios precoces das lesões, tem um significado fisiopatogênico no desenvolvimento do edema cerebral.

Também, em relação aos distúrbios de água e sódio, incluindo o DI, a SIHAD e a SCPS, os exatos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na suas gênese e as suas reais incidências nos pacientes com lesão cerebral grave não se encontram bem estabelecidos, apesar da contribuição de inúmeros autores no estudo desses distúrbios.

Dessa forma, o objetivo principal deste trabalho foi avaliar o comportamento dos níveis plasmáticos de AVP na primeira semana de evolução em pacientes com lesão cerebral aguda grave e os principais distúrbios do sódio e de água que ocorrem nos mesmos, e, secundariamente, avaliar o comportamento de algumas variáveis clínicas, cardiocirculatórias e laboratoriais de interesse em tais pacientes.



## ***2- OBJETIVOS***

## **2.1- Primários**

- Avaliar o comportamento dos níveis plasmáticos de vasopressina em pacientes com lesão cerebral grave (LCG) na primeira semana de evolução
- Avaliar a incidência de distúrbios de sódio e água nestes pacientes.
- Correlacionar os níveis plasmáticos de vasopressina com as alterações de sódio e água nestes pacientes no período de observação.

## **2.2- Secundários**

- Avaliar comparativamente os níveis plasmáticos de vasopressina nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral grave traumática (TCE) e não-traumática (NTCE).
- Avaliar comparativamente a incidência de distúrbios de sódio e água nestes subgrupos de pacientes.
- Documentar a evolução de parâmetros clínicos, cardiocirculatórios e laboratoriais de interesse em pacientes com lesão cerebral grave, traumática e não-traumática, na primeira semana de evolução.



### ***3- SUJEITOS E MÉTODO***

## **Local de realização da pesquisa**

O presente estudo foi conduzido na unidade de terapia intensiva adulto (UTI-A) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), com a coleta de dados realizada entre janeiro de 2003 e março de 2005.

## **Aspectos éticos da pesquisa**

O projeto de investigação científica foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas sob parecer de número 211/2002 (Apêndice 1). O termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, para o grupo LCG, foi obtido dos familiares ou responsáveis após entrevista e esclarecimento destes a respeito dos procedimentos a que os pacientes seriam submetidos durante a realização da pesquisa (Apêndice 2). 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. Esses indivíduos haviam sido incluídos em estudo anterior aprovado pelo CEP-FCM-Unicamp (P.CEP: 062/98).

## **População**

**Grupo controle histórico (apêndice 4) (CTRL):** foram utilizados os dados laboratoriais obtidos em 29 voluntários sadios, de ambos os sexos, idade igual ou maior que 18 anos e ausência de gravidez. Esses indivíduos haviam sido incluídos em estudo anterior, já concluído e publicado (Cintra et al., 2004)

**Grupo estudo (LCG):** composto por 37 pacientes com lesão cerebral grave, de ambos os sexos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

***Critérios de inclusão:*** pacientes de ambos os sexos com LCG aguda, traumática ou não, de etiologia bem definida; pontuação na escala de coma de Glasgow (ECG)  $\leq 8$  no momento da avaliação inicial para inclusão no estudo; idade  $\geq 18$  anos tempo estimado do início da lesão  $\leq 72$  horas.

***Critérios de exclusão:*** pacientes com idade < 18 anos; antecedentes de uso crônico e prolongado de diuréticos ou terapia de reposição hormonal (corticosteróides, hormônios tireoideanos ou desmopressina); cirurgia hipofisária atual ou prévia; traumatismos torácico, abdominal ou pélvico associados; infecção do sistema nervoso central; sinais indicativos de sepse ou de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas no momento da inclusão; choque circulatório refratário às medidas terapêuticas habituais; sinais indicativos de morte encefálica na avaliação inicial para a inclusão; óbito por qualquer causa dentro do período de estudo; presença de sintomas ou sinais clínicos de gravidez e/ou lactação; e recusa dos familiares em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Procedimentos**

***Grupo controle (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 07:00h e 08:00h). O voluntário havia sido 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 osmolalidade plasmática, uréia, creatinina, leucograma, glicose, lactato sérico, 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 Lesão Cerebral Grave (LCG).*** Neste grupo foram colhidas amostras sangüíneas (10ml) no 1<sup>o</sup> (D1), 2<sup>o</sup> (D2), 3<sup>o</sup> (D3) e 5<sup>o</sup> (D5) dias pós-inclusão, para a dosagem de AVP e osmolalidade plasmáticas. Tais amostras foram colhidas através de um cateter venoso previamente posicionado. Uma amostra sangüínea arterial (3ml) também foi colhida para a dosagem de gases sangüíneos, eletrólitos, hemoglobina, hematócrito, lactato e glicose, através de um cateter arterial previamente posicionado.

Uma amostra de urina para as medidas de osmolalidade e da concentração de sódio foi colhida através de um cateter vesical no D1 de inclusão. A diurese de 24 horas foi coletada e armazenada para as medidas de osmolalidade e do sódio no D2, D3 e D5. Amostras sanguíneas (10ml) para as dosagens de uréia, creatinina e a realização do leucograma foram colhidas somente uma vez, no 1º dia após a inclusão do paciente no estudo (D1). Esses materiais foram enviados diretamente aos laboratórios específicos para análises, 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>

Nos momentos das coletas, foram mensurados e/ou registrados os seguintes parâmetros clínicos: pressão arterial sistêmica (PA), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), débito urinário, temperatura axilar (Tax) e a quantidade e tipo de fluídos administrados, para a realização do balanço de água e sódio. A pontuação na ECG considerada para análise foi aquela anotada no D1.

### **Balanço de sódio**

Durante a coleta de dados foram anotados as quantidades e os tipos de líquidos infundidos nos pacientes nas 24 horas precedentes, para o cálculo da quantidade de sódio administrada. A diurese dessas mesmas 24 horas foi coletada e armazenada em um refrigerador a 4°C, sendo então encaminhada ao laboratório de bioquímica para a dosagem do sódio urinário. O balanço de sódio foi então calculado no D2, D3 e D5.

### **Coleta e armazenamento da amostra sanguínea para as dosagens de AVP**

As amostras sanguíneas (10ml) para as dosagens de AVP foram colhidas no D1, D2, D3 e D5 por meio de um 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 a 4°C, 2500rpm, pipetado e colocado em dois tubos (12 x 100mm) de polipropileno (amostra em duplicata) e armazenado a -20°C, por 24 horas. A seguir, as amostras foram removidas e armazenadas em *freezer* apropriado, à temperatura de -80°C, até a dosagem da AVP.

## **Determinação da vasopressina plasmática**

### *1. Extração*

As alíquotas de plasma foram descongeladas no mesmo dia da extração, conforme a técnica descrita por Moreira (1995). Após centrifugação a 1310xg (2500rpm) por 5 minutos, a 4°C, 1ml de plasma foi colocado em tubo contendo 2ml de acetona gelada, sendo que o mesmo era agitado por 20 segundos e centrifugado a 4°C, a 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 a 4°C, a 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, e, em seguida, foi centrifugado novamente a 2500rpm, a 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, a 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 acetona gelada e reiofilizado. 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 ressuspensos 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* <sup>125</sup>I (NEX-128 *DuPont*). Para a separação da fração ligada da fração livre, utilizou-se um segundo anticorpo anti-gamaglobulina de coelho produzido em cabra, seguido de solução de polietilenoglicol 6000 a 12,5%. A dosagem mínima detectada pelo método foi de 0,14pg/ml. Nos ensaios realizados os erros intra e entre ensaios foram 7,37% e 16,8%, respectivamente.

#### **Análise estatística**

Para a análise estatística, os pacientes foram avaliados como um grupo único (LCG) e também estratificados em subgrupos, a saber: 1) pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e 2) sobreviventes (S) e óbitos (OB). As variáveis de interesse foram comparadas conforme suas evoluções temporais no período de observação dentro do grupo total (LCG). Entre os subgrupos (TCE *versus* NTCE e S *versus* OB), as variáveis de interesse foram comparadas em cada tempo (D1, D2, D3 e D5 de inclusão), bem como suas evoluções no tempo dentro de cada grupo (intra-grupo).

Para a comparação dos valores da AVP dos pacientes com aqueles do grupo CTRL, o grupo LCG foi homogeneizado conforme o tempo estimado de lesão. Neste caso, utilizaram-se para comparação os valores da AVP obtidos num tempo estimado de 72 horas pós-lesão em todos os pacientes.

Para efeitos de análise estatística, em relação aos valores do sódio sérico e da osmolalidade plasmática anotados em cada dia protocolado para a coleta, também foram calculados os desvios absolutos da faixa de normalidade de cada um desses parâmetros laboratoriais, segundo as fórmulas:

$$[\text{Delta Na}^+] = [\text{Na}^+ \text{ observado} - \text{Na}^+ \text{ normal (135-145)}] \text{ mEq/L, e}$$

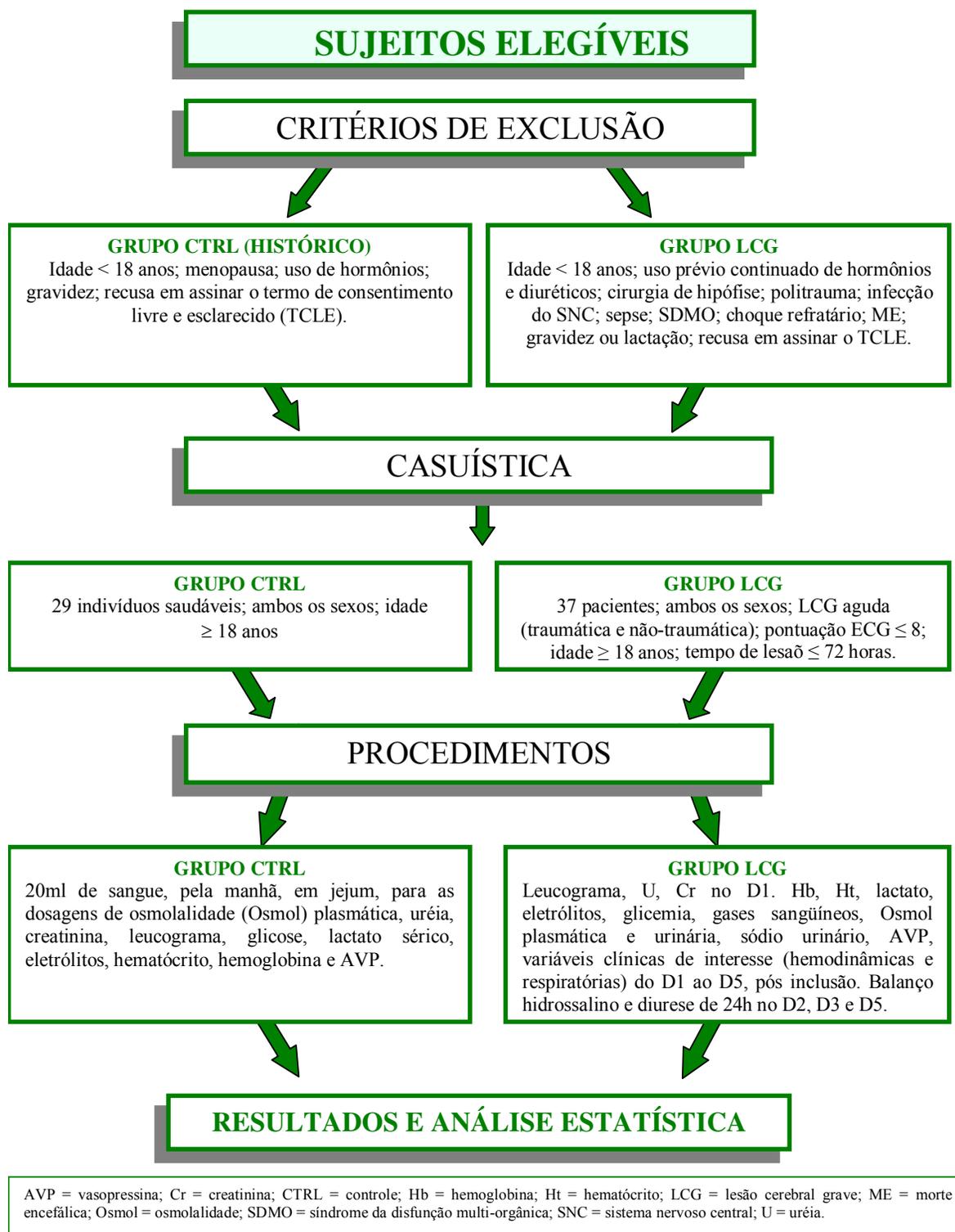
[Delta Osmser] = [Osmser observada – Osmser normal (275-295)]  
mOsm/kg.H<sub>2</sub>O.

O perfil das amostras segundo as variáveis em estudo foi realizado através de tabelas de frequência para as variáveis categóricas, com os valores de frequência absoluta e percentual. A análise estatística das variáveis contínuas foi descrita com valores de média, desvio padrão e mediana. As variáveis categóricas entre os grupos foram avaliadas através do teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparar as medidas iniciais entre os grupos foi utilizada a análise de variância simples (ANOVA *one way*). As comparações múltiplas foram feitas pelo teste *pos-hoc* de Tukey. Para analisar a relação entre variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman e para estudar a relação entre as variáveis de interesse e os níveis longitudinais de AVP foi utilizada a análise GEE (*Generalized Estimating Equations*).

Para analisar e comparar a evolução das medidas entre os subgrupos (NTCE *versus* TCE e S *versus* OB), nos quatro tempos de coleta, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste *post-hoc* de Tukey e a comparação entre os tempos foram feitas através do teste perfil de contrastes. Devido à ausência de distribuição normal, as variáveis foram transformadas em *ranks* ou postos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação entre o grupo CRTL e LCG [Fleiss, 1981; Milliken e Johnson, 1984; Liang e Zeger, 1986; Montgomery, 1991; Fonseca e Martins, 1994; *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, 1989- 1996].

O nível de significância esperado adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

Segue, adiante, um fluxograma do estudo (figura 1).



**Figura 1-** Fluxograma do Estudo.



## ***4- RESULTADOS***

Os dados individuais dos 37 pacientes do estudo encontram-se no apêndice 3.

#### **4.1- Sexo, idade, tempo entre a lesão neurológica e a inclusão no estudo, pontuação na escala de coma de Glasgow e dados clínicos e laboratoriais iniciais (tabelas 1 e 2).**

No grupo LCG houve uma prevalência do sexo masculino (32/37; 86%). Esta prevalência manteve-se nos subgrupos TCE (18/20; 90%) e NTCE (14/17; 82%), sem diferenças entre eles.

Com relação à idade, no grupo LCG foi de  $37 \pm 13$  anos. No subgrupo TCE, os pacientes mostraram idade ligeiramente inferior àqueles do grupo NTCE ( $33 \pm 10$  vs  $41 \pm 15$  anos, respectivamente), porém sem diferença estatisticamente significativa.

A média de tempo entre o início da lesão neurológica e a inclusão no estudo (momento da primeira coleta de dados) no grupo LCG foi de  $39 \pm 18$  horas, sendo semelhante em ambos os subgrupos (TCE =  $42 \pm 21$  horas e NTCE =  $36 \pm 15$  horas;  $p = 0,498$ ).

A pontuação inicial na escala de coma de Glasgow no grupo total foi de  $5,3 \pm 2,0$ , sem diferenças entre os subgrupos TCE e NTCE ( $5,5 \pm 2,0$  vs  $5,2 \pm 2,1$ , respectivamente;  $p = 0,478$ ).

Os dados clínicos e laboratoriais iniciais de interesse dos pacientes com lesão cerebral grave e os de ambos os subgrupos estão representados nas tabelas 1 e 2. Excetuando-se um menor valor do hematócrito no grupo TCE (27% vs 32%;  $p = 0,026$ ), não foram observadas diferenças significativas entre os subgrupos. Os valores médios iniciais de AVP do grupo LCG estiveram dentro da faixa de normalidade anteriormente relatada em voluntários sadios por Cintra et al. (2004) ( $2,2 \pm 2,8$  vs  $2,2 \pm 1,1$ pg/ml, respectivamente;  $p = \text{NS}$ ). Também nos dois subgrupos (TCE e NTCE) os valores iniciais de AVP estiveram dentro da faixa de normalidade, sem diferenças entre eles ( $2,3 \pm 3,7$  vs  $2,2 \pm 1,4$ pg/ml, respectivamente;  $p = 0,414$ ).

**Tabela 1-** Características basais e valores iniciais (D1) de algumas variáveis de interesse no grupo total de pacientes com lesão cerebral grave (LCG; n = 37). Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

<b>Variáveis</b>	<b>Valores</b>
Idade (anos)	37 (13) [35]
Sexo (masculino/feminino)	32/5
Tempo de lesão (horas)	39 (18) [37]
Pontuação inicial na ECG	5,3 (2) [5,5]
Leucócitos ( $10^3$ .cels/mm <sup>3</sup> )	13,7 (6,4) (12,2)
Creatinina sérica (mg%)	0,85 (0,38) [0,81]
Pressão arterial média (PAM; mmHg)	100 (15) [102]
Frequência cardíaca (bpm)	91 (19) [94]
Pressão venosa central (PVC; cmH <sub>2</sub> O)	12 (4) [11]
Temperatura axilar (Tax; °C)	36,9 (0,8) [37,0]
Hematócrito (%)	31 (6) [31]
Potássio sérico (K <sup>+</sup> ; mEq/L)	3,8 (0,5) [3,7]
Glicemia (mg%)	157 (48) [146]
Lactato sérico (mMol/L)	2,1 (1,1) [1,7]
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	285 (94) [295]
Sódio sérico (Na <sup>+</sup> ; mEq/L)	140 (6) [139]
Osmolalidade plasmática (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)	299 (14) [296]
Vasopressina plasmática (AVP; pg/ml)	2,3 (2,8) [1,5]
Sódio urinário (mEq/L)	104 (73) [80]
Osmolalidade urinária (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)	431 (227) [442]

**Tabela 2-** Características basais e valores iniciais de algumas variáveis de interesse nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE), registradas no D1. Os valores estão expressos como: média (desvio-padrão) [mediana].

Características	TCE (n = 20)	NTCE (n = 17)	p-valor
Idade (anos)	33 (10) [31]	41 (15) [37]	NS
Sexo (M/F)	18 / 2	14 / 3	NS
Tempo de AH (horas)	42 (21) [40]	36 (15) [36]	0,498
ECG de admissão	5,5 (2,0) [5,5]	5,2 (2,1) [6]	0,478
PAM (mmHg)	97 (14) [93]	104 (16) [104]	0,055
FC (bpm)	95 (15) [96]	86 (22) [82]	0,063
PVC (cmH <sub>2</sub> O)	12 (5) [11]	11 (4) [10]	0,328
Tax (°C)	37,1 (0,9) [37,4]	36,9 (0,8) [37]	0,133
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	292 (69) [306]	278 (119) [267]	0,599
Leucócitos (10 <sup>3</sup> .cels/mm <sup>3</sup> )	13,3 (6,9) [11,5]	14,2 (5,9) [12,9]	0,352
Hematócrito (%)	29 (6) [27]	33 (5) [32]	<b>0,026</b>
Creatinina sérica (mg%)	0,85 (0,43) [0,78]	0,86 (0,33) [0,85]	0,580
Sódio sérico (Na <sup>+</sup> ; mEq/L)	141 (7) [139]	139 (5) [138]	0,930
Potássio sérico (K <sup>+</sup> ; mEq/L)	3,8 (0,4) [3,7]	3,7 (0,7) [3,6]	0,125
Glicemia (mg%)	143 (32) [137]	172 (59) [153]	0,177
Lactato sérico (mMol/L)	1,9 (1,0) [1,6]	2,3 (1,2) [2,96]	0,846
OsmSer (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)	300 (16) [294]	299 (12) [296]	0,633
AVP (pg/ml)	2,3 (3,7) [1,3]	2,2 (1,4) [2,0]	0,414
Sódio urinário (mEq/L)	101 (71) [80]	107 (78) [75]	0,902
OsmUr (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)	388 (203) [340]	483 (248) [497]	0,134

AVP = arginina-vasopressina; ECG = escala de coma de Glasgow; F = feminino; FC = frequência cardíaca; M = masculino; OsmSer = osmolalidade plasmática; OsmUr = osmolalidade urinária; PAM = pressão arterial sistêmica média; PVC = pressão venosa central; Tax = temperatura axilar.

#### **4.2- Níveis plasmáticos de arginina vasopressina no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação.**

A AVP mostrou valores médios dentro da faixa de normalidade nestes pacientes. Analisando-se os valores individuais da AVP nos pacientes do grupo LCG, embora tenham sido observados alguns picos acima da faixa de normalidade, não foram constatadas diferenças significativas em relação ao grupo controle. Os desvios padrões foram mais amplos no grupo LCG, porém com medianas muito semelhantes ao CTRL. Os níveis plasmáticos de AVP apresentaram-se mais elevados no D1 (0-72 horas pós-injúria) em relação ao D5 (72-144 horas pós-injúria), tanto no grupo total (LCG) e como nos subgrupos TCE e NTCE ( $p = 0,047$  e  $p = 0,035$ , respectivamente). Estes dados podem ser apreciados na tabela 3. Na figura 2 estão representados graficamente os dados referentes aos subgrupos TCE e NTCE.

A análise descritiva e comparativa entre o grupo LCG homogeneizado (amostras coincidentes no tempo, ou seja, todos os pacientes com 72h de admissão hospitalar) e o grupo controle mostrou níveis de AVP significativamente menores no primeiro, porém ainda dentro da faixa de normalidade ( $1,5 \pm 0,9$  vs  $2,2 \pm 1,15$ pg/ml;  $p = 0,005$ ) (tabela 4).

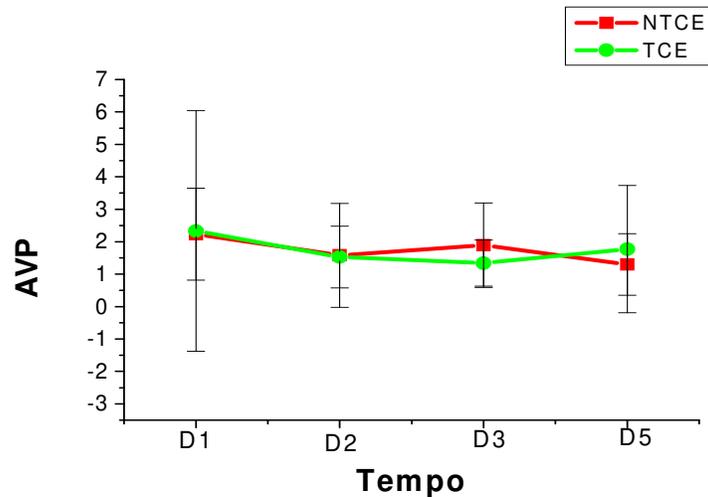
**Tabela 3-** Níveis plasmáticos de AVP (pg/ml) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

<b>Grupos</b>	<b>LCG (n = 37)</b>	<b>TCE (n = 20)</b>	<b>NTCE (n = 17)</b>
D1	2,3 (2,8) [1,5]	2,3 (3,7) [1,3]	2,2 (1,4) [2,0]
D2	1,8 (1,2) [1,6]	1,5 (0,9) [1,5]	2,1 (1,5) [1,5]
D3	1,6 (1,0) [1,4]	1,3 (0,7) [1,3]	1,9 (1,3) [1,5]
D5	1,5 (1,6) [1,1]	1,8 (2,0) [1,1]	1,3 (0,9) [1,2]
p-valor *	<b>0,047</b>	<b>0,035</b>	<b>0,035</b>

(\*) Diferenças significativas entre tempos: D1  $\neq$  D5 para todos os grupos. Não houve diferenças entre os grupos TCE e NTCE em qualquer tempo.

**Tabela 4-** Níveis plasmáticos de AVP (pg/ml) no grupo total homogeneizado (LCG-72h) comparado ao grupo controle (CTRL). Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

<b>Grupos</b>	<b>LCG-72h (n = 37)</b>	<b>CTRL (n = 20)</b>	<b>p-valor</b>
AVP (pg/ml)	1,5 (0,9) [1,4]	2,2 (1,1) [2,0]	<b>0,005</b>



**Figura 2-** Níveis séricos de vasopressina (AVP; pg/ml) nos subgrupos TCE (n = 20) e NTCE (n = 17) durante o período de observação (p = 0,035; D1 ≠ D5 para ambos os grupos).

#### **4.3- Níveis plasmáticos de AVP nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB) e suas evoluções no período de observação.**

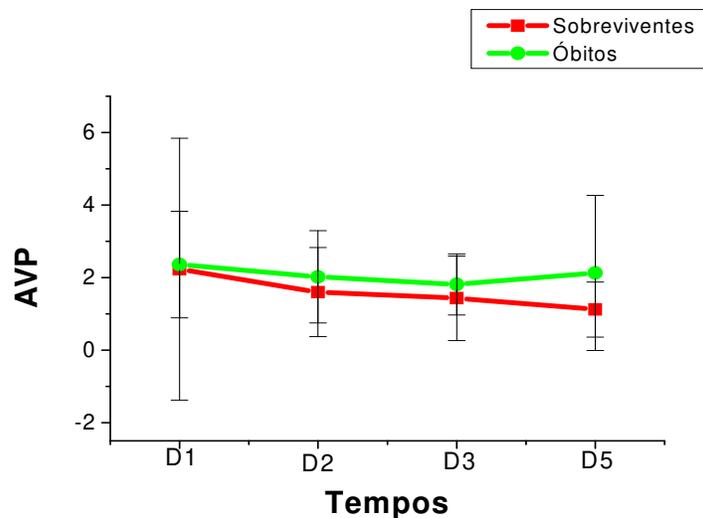
A mortalidade hospitalar geral foi de 43% (16/37) e a distribuição do número de óbitos foi equilibrada entre os dois subgrupos [TCE = 8/20 (40%) *vs* NTCE = 8/17 (47%); p = 0,666]. O tempo médio entre a admissão hospitalar e o óbito no grupo total foi de 23 ± 26 dias (mediana = 10,5 dias). No subgrupo TCE este tempo foi de 21 ± 26 dias (mediana = 11 dias) e no NTCE de 24 ± 29 dias (mediana = 10 dias) (p = 0,960).

Os níveis de AVP mantiveram-se dentro da faixa de normalidade e foram discretamente mais elevados nos pacientes que evoluíram para óbito em relação aos sobreviventes, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,062). Em ambos os subgrupos houve uma discreta diminuição dos valores medianos da AVP plasmática, sendo menores no D5 que no D1 (p = 0,049). Estes dados estão representados na tabela 5 e na figura 3.

**Tabela 5-** Níveis plasmáticos de AVP (pg/ml) nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB) de pacientes com lesão cerebral grave e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

Grupos	Sobreviventes (n = 21)	Óbitos (n = 16)
D1	2,2 (3,6) [1,3]	2,4 (1,5) [2,2]
D2	1,6 (1,2) [1,3]	2,0 (1,3) [2,0]
D3	1,4 (1,2) [1,3]	1,8 (0,8) [1,7]
D5	1,1 (0,8) [1,1]	2,1 (2,1) [1,2]
p-valor *	<b>0,049</b>	<b>0,049</b>

(\*) Diferenças significativas entre tempos: D1  $\neq$  D5 para ambos os grupos. Não houve diferenças entre os grupos ( $p = 0,062$ ).



**Figura 3-** Níveis plasmáticos de vasopressina (AVP; pg/ml) nos subgrupos sobreviventes (n = 21) e óbitos (n = 16) durante o período de observação ( $p = 0,049$ ; D1  $\neq$  D5 para ambos os grupos).

#### **4.4- Variáveis hemodinâmicas e suas evoluções**

No grupo total (LCG), as variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC) não mostraram alterações significativas no período de observação ( $p > 0,05$ ). Os subgrupos NTCE e TCE também foram comparáveis quanto a essas variáveis, tanto em relação a seus valores iniciais como evolutivos. O mesmo comportamento foi observado entre os subgrupos sobreviventes e não sobreviventes. Estes dados encontram-se nas tabelas 6 e 7.

**Tabela 6-** Valores das variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

<b>Grupos</b>	<b>LCG (n = 37)</b>	<b>TCE (n = 20)</b>	<b>NTCE (n = 17)</b>
<b>Variável</b>			
<b>Pressão arterial média (PAM; mmHg)</b>			
D1	105 (15) [102]	97 (14) [93]	104 (16) [104]
D2	97 (14) [97]	96 (14) [96]	97 (13) [97]
D3	106 (20) [100]	102 (20) [96]	111 (20) [113]
D5	99 (19) [101]	93 (19) [98]	106 (15) [106]
p-valor	0,133 (tempos)	0,055 (grupos)	0,116 (tempos)
<b>Frequência cardíaca (FC; bpm)</b>			
D1	91 (19) [94]	95 (15) [96]	86 (22) [82]
D2	90 (22) [89]	94 (19) [90]	84 (24) [89]
D3	95 (25) [95]	98 (18) [100]	92 (23) [89]
D5	96 (22) [92]	98 (21) [93]	94 (23) [87]
p-valor	0,435 (tempos)	0,063 (grupos)	0,431 (tempos)
<b>Pressão venosa central (PVC; cmH<sub>2</sub>O)</b>			
D1	12 (4) [11]	12 (5) [11]	11 (4) [10]
D2	13 (4) [12]	13 (4) [12]	12 (3) [12]
D3	13 (4) [12]	13 (4) [12]	12 (4) [12]
D5	13 (4) [12]	14 (5) [13]	12 (3) [12]
p-valor	0,314 (tempos)	0,328 (grupos)	0,312 (tempos)

**Tabela 7-** Valores das variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC) nos pacientes com lesão cerebral grave, subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB), e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

<b>Grupos</b>	<b>Sobreviventes (n = 21)</b>	<b>Óbitos (n = 16)</b>
<b>Variável</b>		
Pressão arterial média (PAM; mmHg)		
D1	99 (15) [94]	101 (16) [104]
D2	99 (12) [101]	94 (16) [87]
D3	107 (19) [105]	106 (22) [98]
D5	99 (12) [102]	100 (25) [99]
p-valor	0,778 (grupos)	0,122 (tempos)
Frequência cardíaca (FC; bpm)		
D1	88 (17) [90]	94 (20) [100]
D2	85 (22) [86]	95 (21) [92]
D3	97 (20) [100]	93 (22) [88]
D5	94 (18) [91]	99 (26) [93]
p-valor	0,527 (grupos)	0,564 (tempos)
Pressão venosa central (PVC; cmH <sub>2</sub> O)		
D1	12 (4) [11]	12 (5) [10]
D2	13 (3) [12]	13 (4) [13]
D3	12 (4) [12]	13 (4) [12]
D5	11 (4) [13]	15 (4) [15]
p-valor	0,249 (grupos)	0,221 (tempos)

#### **4.5- Comportamento do sódio sérico e da osmolalidade plasmática.**

No grupo total (LCG; n = 37), apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas nos valores evolutivos das concentrações médias do Na<sup>+</sup> sérico (p = 0,851), foram evidenciadas importantes flutuações nos valores absolutos dos seus níveis (delta-Na<sup>+</sup>) em relação à faixa de normalidade (aqui estabelecida como 135 – 145 mEq/L), com predomínio de hipernatremia. Também, na análise comparativa e evolutiva entre os subgrupos TCE e NTCE, este comportamento do Na<sup>+</sup> sérico foi encontrado, sem diferenças entre eles. Diferenças significativas no delta-Na<sup>+</sup> foram evidenciadas comparando-se os tempos D1 com D2 e D3, sendo menor no D1 para os dois subgrupos (p = 0,021) (tabela 8 e figura 4).

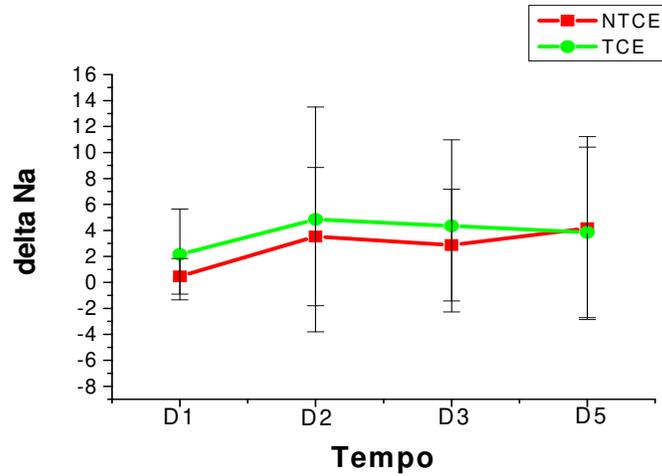
As análises comparativas e evolutivas dos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB) revelaram níveis mais elevados de Na<sup>+</sup> sérico no grupo OB no D2 (138 ± 5 vs 148 ± 14mEq/L; p = 0,028). Estes dados são mostrados na tabela 9 e figura 5. Os desvios da normalidade do Na<sup>+</sup> sérico (delta-Na<sup>+</sup>) foram mais acentuadas no grupo OB em todos os tempos (p = 0,001) (figura 5).

O comportamento da osmolalidade plasmática acompanhou aquele do sódio, tanto no grupo total como nos subgrupos, sendo evidenciadas importantes flutuações nos valores absolutos dos seus níveis (delta-OsmSer) em relação à faixa de normalidade (aqui estabelecida como 275 – 295mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), com predomínio de hiperosmolalidade. Da mesma forma que o sódio sérico, as alterações desta variável foram mais expressivas nos pacientes que evoluíram para óbito (tabela 9 e figuras 6 e 7).

**Tabela 8-** Valores do sódio sérico, delta-sódio (delta- Na<sup>+</sup>), osmolalidade plasmática (OsmSer) e delta-osmolalidade (delta-OsmSer) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

Grupos	LCG (n = 37)	TCE (n = 20)	NTCE (n = 17)
Variável			
Sódio sérico (mEq/L)			
D1	140 (6) [139]	141 (7) [139]	139 (5) [138]
D2	143 (11) [141]	142 (13) [139]	143 (9) [142]
D3	142 (10) [139]	143 (11) [140]	141 (9) [139]
D5	142 (11) [138]	142 (10) [138]	142 (11) [137]
p-valor	0,851 (tempos)	0,930 (grupos)	0,818 (tempos)
Delta sódio (mEq/L)			
D1	1,4 (2,8) [0,0]	2,1 (3,5) [0,0]	0,5 (1,4) [0,0]
D2	4,2 (7,2) [1,0]	4,8 (8,6) [1,5]	3,5 (5,3) [0,0]
D3	3,7 (5,6) [0,0]	4,3 (6,6) [0,5]	2,9 (4,3) [0,0]
D5	4,0 (6,7) [0,0]	3,8 (6,6) [0,0]	4,2 (7,0) [0,0]
p-valor	<b>0,028 (tempos)<sup>a</sup></b>	0,424 (grupos)	<b>0,021 (tempos)<sup>b</sup></b>
Osmolalidade plasmática (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)			
D1	299 (14) [296]	300 (16) [294]	299 (12) [296]
D2	303 (22) [296]	302 (25) [292]	304 (20) [303]
D3	303 (21) [299]	305 (23) [300]	301 (20) [298]
D5	303 (23) [295]	302 (23) [295]	304 (24) [295]
p-valor	0,897 (tempos)	0,851 (grupos)	<b>0,035 (tempos)<sup>c</sup></b>
Delta osmolalidade (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)			
D1	8 (11) [1]	9 (13) [0]	6 (9) [1]
D2	13 (18) [6]	13 (20) [0]	13 (15) [8]
D3	13 (17) [5]	15 (19) [6]	11 (15) [3]
D5	12 (19) [1]	11 (20) [0]	14 (19) [1]
p-valor	0,463 (tempos)	0,921 (grupos)	0,488 (tempos)

(<sup>a</sup>) D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3; (<sup>b</sup>) D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3; (<sup>c</sup>) D1 ≠ D4 para TCE e NTCE.

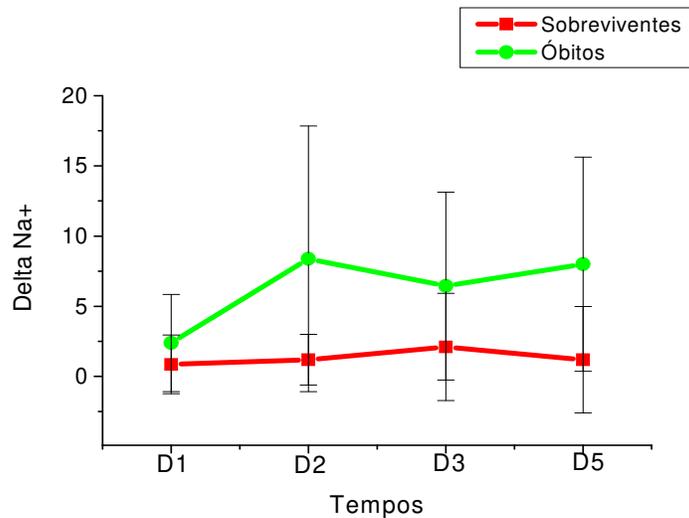


**Figura 4-** Comparação evolutiva do delta sódio (delta-Na<sup>+</sup>, mEq/L) nos subgrupos TCE (n = 20) e NTCE (n = 17) durante o período de observação. Diferenças significativas entre tempos: D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3 para ambos os grupos (p = 0,021).

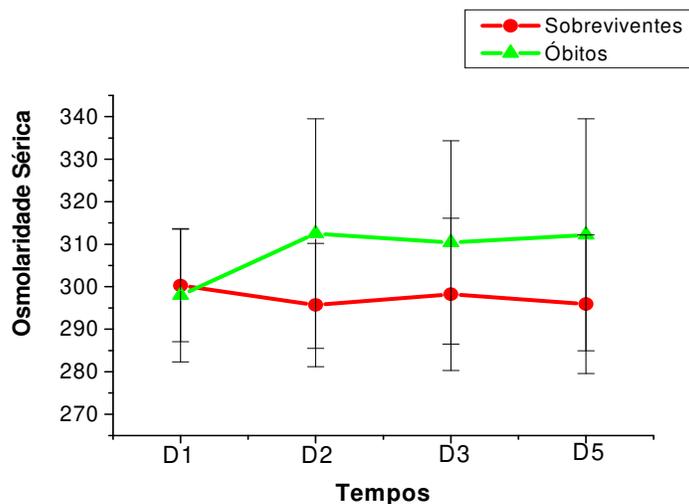
**Tabela 9-** Valores do sódio sérico, delta-sódio (delta- Na<sup>+</sup>), osmolalidade plasmática (OsmSer) e delta-osmolalidade (delta-OsmSer) em pacientes com LCG nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

Grupos	Sobreviventes (n = 21)	Óbitos (n = 16)	
Variável			
Sódio sérico (mEq/L)			
D1	140 (5) [139]	139 (8) [137]	
D2	139 (6) [138]	147 (15) [148]	
D3	140 (8) [137]	145 (25) [144]	
D5	139 (6) [138]	146 (13) [147]	
p-valor	0,222 (grupos)	0,636 (grupos)	<b>0,028</b> (grupo vs tempo) <sup>a</sup>
Delta sódio (mEq/L)			
D1	0,6 (2,0) [0,0]	2,4 (3,5) [0,0]	
D2	1,1 (1,8) [1,0]	8,3 (3,5) [0,0]	
D3	1,8 (3,9) [0,0]	6,1 (6,7) [6,0]	
D5	1,1 (3,8) [0,0]	7,7 (7,8) [6,0]	
p-valor	<b>&lt;0,001</b> (grupos) <sup>b</sup>	<b>0,019</b> (tempos) <sup>b</sup>	
Osmolalidade plasmática (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)			
D1	300 (13) [296]	298 (16) [295]	
D2	296 (14) [293]	312 (27) [316]	
D3	298 (18) [295]	310 (24) [309]	
D5	296 (16) [292]	312 (27) [314]	
p-valor	0,090 (grupos)	0,685 (tempos)	<b>0,013</b> (grupo vs tempo) <sup>c</sup>
Delta osmolalidade (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)			
D1	8 (11) [1]	8 (12) [0]	
D2	6 (11) [0]	22 (12) [0]	
D3	8 (15) [0]	20 (19) [20]	
D5	5 (14) [0]	22 (22) [19]	
p-valor	<b>0,005</b> (grupos) <sup>d</sup>	0,264 (tempos)	<b>0,006</b> (grupo vs tempo) <sup>d</sup>

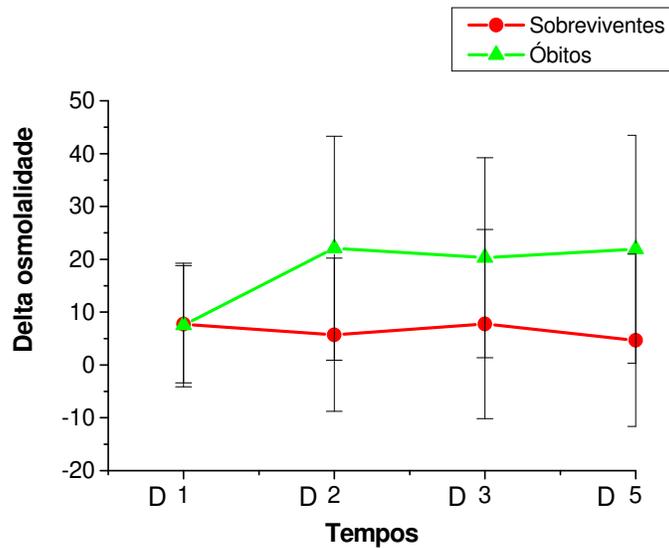
(a) Efeito significativo da interação grupo vs tempo, com diferenças significativas entre grupos (Tukey): D2 (S ≠ OB); diferenças significativas entre tempos (contrastes): S (nenhuma diferença) e OB (nenhuma diferença); (b) diferenças significativas entre grupos (Tukey): S ≠ OB (D1, D2, D3 e D5); diferenças significativas entre tempos: D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3 para ambos os grupos; (c) efeito significativo da interação grupo vs tempo, com diferenças significativas entre grupos (Tukey): D2 (S ≠ OB); diferenças significativas entre tempos (contrastes): S (nenhuma diferença) e OB (D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3); (d) efeito significativo da interação grupo vs tempo, com diferenças significativas entre grupos (Tukey): D5 (S ≠ OB); diferenças significativas entre tempos (contrastes): S (nenhuma diferença) e OB (D1 ≠ D5).



**Figura 5-** Delta-sódio sérico (mEq/L) nos subgrupos sobreviventes (n = 21) e óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre grupos Sobreviventes e Óbitos em D1, D2, D3 e D5 ( $p < 0,001$ ) e diferenças significativas entre tempos: D1  $\neq$  D2 e D1  $\neq$  D3 para ambos os grupos ( $p = 0,019$ ).



**Figura 6-** Osmolaridade plasmática (mOsm/kg.H<sub>2</sub>O) nos grupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre os grupos Sobreviventes e Óbitos em D2 ( $p = 0,013$ ).



**Figura 7-** Delta-osmolalidade plasmática (mOsm/kg.H<sub>2</sub>O) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e óbitos (n = 16) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo, com diferenças significativas entre grupos: Sobreviventes ≠ Óbitos em D2, D3 e D5 (p = 0,005); diferenças significativas entre tempos no grupo óbito: D1 ≠ D2 e D1 ≠ D3 (p = 0,006).

#### **4.6- Análise de correlações dos níveis plasmáticos de AVP com os valores de sódio sérico e osmolalidade plasmática durante o período de observação dos pacientes com lesão cerebral grave.**

A análise de correlações dos níveis plasmáticos de vasopressina com os valores de sódio sérico e osmolalidade plasmática durante o período de observação no grupo total (LCG) e nos subgrupos (TCE e NTCE) encontra-se na tabela 10. Não houve correlações expressivas entre essas variáveis, exceto por uma discreta correlação negativa entre a AVP e o sódio sérico no grupo LCG no D1 (r = -0,326; p = 0,049).

**Tabela 10-** Análise de correlações dos níveis plasmáticos de vasopressina (AVP) com os valores de sódio sérico e osmolalidade plasmática no período de observação no grupo total de pacientes com lesão cerebral grave (LCG) e nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não traumática (NTCE).

Grupo	Variável	Tempo	Correlação (*)	p-valor
LCG (n = 37)	Sódio sérico	D1	r = -0,326	<b>0,049</b>
		D2	r = -0,156	0,358
		D3	r = -0,125	0,462
		D5	r = 0,073	0,669
LCG (n = 37)	Osmolalidade plasmática	D1	r = -0,190	0,261
		D2	r = 0,023	0,892
		D3	r = -0,020	0,906
		D5	r = 0,099	0,559
TCE (n = 20)	Sódio sérico	D1	r = -0,290	0,215
		D2	r = -0,347	0,134
		D3	r = -0,064	0,788
		D5	r = 0,009	0,970
TCE (n = 20)	Osmolalidade plasmática	D1	r = -0,369	0,110
		D2	r = 0,018	0,939
		D3	r = 0,039	0,871
		D5	r = 0,137	0,566
NTCE (n = 37)	Sódio sérico	D1	r = -0,298	0,245
		D2	r = 0,010	0,970
		D3	r = -0,037	0,888
		D5	r = 0,101	0,699
NTCE (n = 37)	Osmolalidade plasmática	D1	r = -0,038	0,885
		D2	r = -0,001	0,996
		D3	r = 0,047	0,859
		D5	r = 0,117	0,655

(\*) r = coeficiente de correlação de Spearman.

#### **4.7- Comportamento da diurese de 24 horas, osmolalidade urinária, sódio urinário e balanço de sódio.**

O volume urinário de 24h foi relativamente elevado em todos os pacientes com LCG (em torno de 5L), e não foram observadas diferenças significativas entre os tempos. Comportamentos semelhantes foram observados nos subgrupos (TCE *vs* NTCE e Sobreviventes *vs* Óbitos), sem diferenças entre eles (tabelas 11 e 12).

A osmolalidade urinária dos pacientes mostrou-se relativamente baixa (em torno de 400 – 450mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), mas não foram observadas diferenças significativas entre os tempos. Comportamentos semelhantes foram observados nos subgrupos (TCE *vs* NTCE e Sobreviventes *vs* Óbitos), sem diferenças entre eles (tabelas 11 e 12).

A concentração de sódio urinário esteve em média dentro de valores da normalidade, porém com ampla variação entre os pacientes. Não foram observadas diferenças significativas em sua evolução temporal no grupo total (LCG), nem nos subgrupos TCE *vs* NTCE (tabela 11).

Com relação ao balanço de sódio, no subgrupo NTCE houve uma diferença significativa quando foi analisada a interação grupo *vs* tempo, mostrando uma tendência a balanço positivo do íon no D2 em relação ao D3 ( $p = 0,029$ ) (tabela 11 e figura 8).

**Tabela 11-** Valores da diurese de 24h (L), osmolalidade urinária (mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), sódio urinário (mEq/L) e balanço de sódio (mEq/24h) no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

Grupos	LCG (n = 37)	TCE (n=20)	NTCE (n = 17)
Volume urinário (L/24h)			
D2	5,1 (2,4) [5,0]	5,0 (1,7) [5,5]	5,3 (3,1) [4,2]
D3	5,2 (2,7) [4,7]	5,0 (2,3) [4,7]	5,4 (3,1) [4,7]
D5	4,8 (2,6) [4,1]	4,9 (2,8) [4,1]	4,8 (2,3) [11,9]
p-valor	0,665 (tempos)	0,949 (grupos)	0,688 (tempos)
Osmolalidade urinária (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)			
D1	431 (227) [442]	388 (203) [340]	482 (248) [497]
D2	475 (215) [406]	444 (186) [382]	511 (246) [513]
D3	450 (173) [485]	421 (170) [430]	485 (174) [511]
D5	390 (146) [375]	384 (144) [355]	398 (152) [378]
p-valor	0,198 (tempos)	0,134 (grupos)	0,199 (tempos)
Sódio urinário (mEq/L)			
D1	104 (73) [80]	101 (71) [80]	107 (78) [75]
D2	104 (66) [98]	102 (45) [104]	106 (86) [78]
D3	119 (52) [126]	112 (47) [110]	127 (57) [134]
D5	126 (60) [120]	131 (48) [127]	121 (73) [114]
p-valor	0,070 (tempos)	0,902 (grupos)	0,075 (tempos)
Balanço de sódio (mEq/24h)			
D2	-43 (402) [-87]	-144 (327) [-166]	75 (457) [70]
D3	-109 (354) [-120]	-19 (332) [-66]	-215 (359) [-283]
D5	-135 (278) [-103]	-118 (290) [-127]	-156 (272) [-90]
p-valor	0,697 (tempos)	0,907 (grupos)	0,577 (tempos)
			<b>0,029</b> (grupo vs tempo) <sup>a</sup>

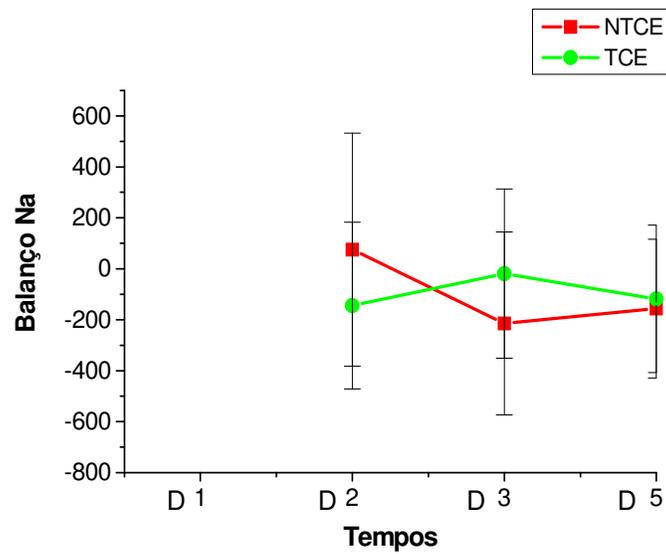
(a) efeito significativo da interação grupo vs tempo, com diferenças significativas entre grupos (Tukey): nenhuma diferença; diferenças significativas entre tempos (contrastes): TCE: nenhuma diferença; NTCE: D2 ≠ D3.

Quando o subgrupo de pacientes sobreviventes (S) foi comparado àquele dos óbitos (OB), o volume e a osmolalidade urinária não se mostraram diferentes, porém os pacientes que faleceram mostraram uma menor concentração de sódio urinário no D2 e no D3 ( $p = 0,033$ ) e um balanço mais positivo de sódio no D5. Estes dados estão na tabela 12 e figuras 9 e 10.

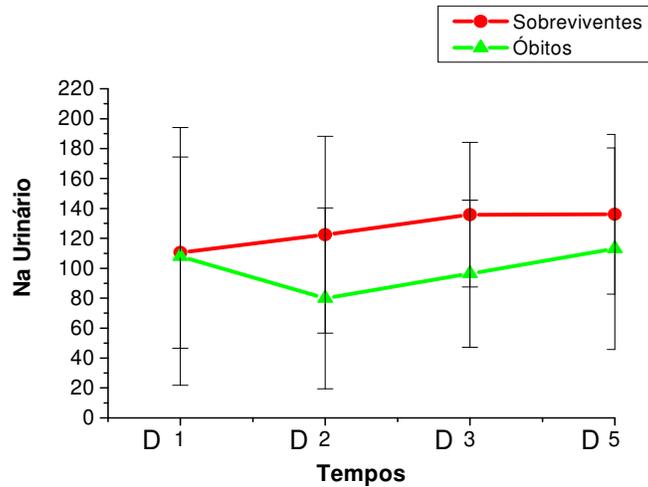
**Tabela 12-** Valores da diurese de 24h (L), osmolalidade urinária (mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), sódio urinário (mEq/L) e balanço de sódio (mEq/24h) nos pacientes com lesão cerebral grave, nos subgrupos sobreviventes (S) e óbitos (OB), e suas evoluções no período de observação. Os valores estão expressos como: média (desvio padrão) [mediana].

<b>Grupos</b>	<b>Sobreviventes (S) (n = 21)</b>	<b>Óbitos (OB) (n = 16)</b>
Volume urinário (L/24h)		
D2	4,6 (1,8) [4,3]	5,8 (2,9) [5,6]
D3	4,4 (1,6) [4,3]	6,2 (3,4) [5,2]
D5	5,0 (2,3) [4,9]	4,6 (2,9) [3,5]
p-valor	0,462 (grupos)	0,514 (tempos)
Osmolalidade urinária (mOsm/kg.H <sub>2</sub> O)		
D1	506 (201) [497]	322 (226) [272]
D2	472 (203) [406]	478 (237) [458]
D3	455 (142) [485]	443 (211) [461]
D5	418 (118) [385]	354 (178) [305]
p-valor	0,129 (grupos)	0,126 (tempos)
Sódio urinário (mEq/L)		
D1	100 (64) [75]	108 (86) [80]
D2	122 (66) [105]	80 (60) [68]
D3	136 (48) [143]	96 (49) [92]
D5	136 (53) [136]	113 (67) [102]
p-valor	<b>0,033</b> (grupos) <sup>a</sup>	0,089 (tempos)
Balanço de sódio (mEq/24h)		
D2	-127 (371) [-97]	66 (427) [48]
D3	-122 (312) [-125]	-93 (412) [-30]
D5	-232 (286) [-279]	-9 (216) [-8]
p-valor	0,024 (grupos) <sup>b</sup>	0,714 (tempos)

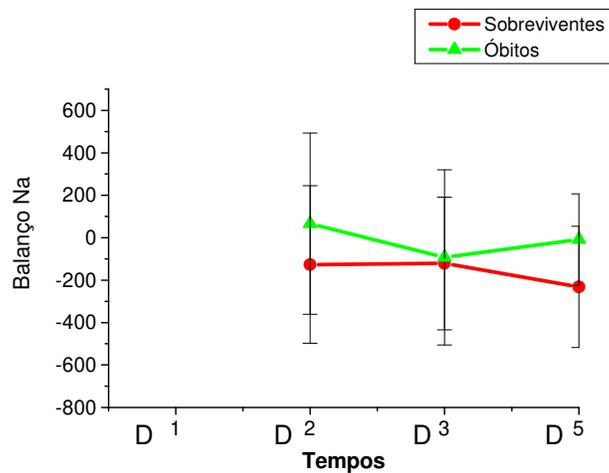
(<sup>a</sup>) Diferenças significativas entre grupos (Tukey): S ≠ OB em D2 e D3; (<sup>b</sup>) diferenças significativas entre grupos (Tukey): S ≠ OB em D5.



**Figura 8-** Balanço de sódio (mEq/24h) nos subgrupos TCE (n = 20) e NTCE (n = 17) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre tempos no grupo NTCE (D2 ≠ D3; p = 0,029).



**Figura 9-** Sódio urinário (mEq/L) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre os grupos D2 e D3 ( $p = 0,033$ ).



**Figura 10-** Balanço de sódio (mEq/24h) nos subgrupos Sobreviventes (n = 21) e Óbitos (n = 16) durante o período de observação. Diferenças significativas entre os grupos Sobreviventes  $\neq$  Óbitos em D5 ( $p = 0,024$ ).

#### **4.8- Incidência de distúrbios do sódio nos pacientes durante o período de observação**

Houve uma maior incidência de hipernatremia ( $\text{Na}^+ > 145\text{mEq/L}$ ) que de hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 135\text{mEq/L}$ ) durante o período de observação dos pacientes, em todos os tempos. Nenhum paciente apresentou hiponatremia grave (aqui considerado como  $\text{Na}^+ < 120\text{mEq/L}$ ) em qualquer dia de observação. Nos tempos D2 e D3 houve um maior número de pacientes apresentando distúrbios da concentração de sódio sérico (hipernatremia: 32% e 37%, respectivamente; hiponatremia: 27% nos dois tempos). A incidência de hipernatremia foi maior que a de hiponatremia no subgrupo Óbitos em todos os tempos, porém com diferenças estatisticamente significativas apenas no D2 e D5 (56% vs 18%,  $p = 0,026$ ; 56% vs 31%,  $p < 0,001$ ). Estes dados são apresentados na tabela 13.

**Tabela 13-** Análise descritiva e comparativa das alterações do sódio sérico [n (%)] nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) e não traumática (NTCE) e nos subgrupos óbitos (OB) e sobreviventes (S) durante o período de observação.

Grupos		TCE	NTCE	Óbitos	Sobreviventes
		(n = 20)	(n = 17)	(n = 16)	(n = 21)
Dia	Alterações				
	Hiponatremia	4 (20%)	1 (6%)	4 (25%)	1 (5%)
D1	Nomonatremia	11 (55%)	14 (82%)	9 (56%)	16 (76%)
	Hipernatremia	5 (25%)	2 (12%)	3 (20%)	4 (19%)
p-valor = 0,225					
	Hiponatremia	6 (20%)	4 (24%)	2 (19%)	7 (33%)
D2	Nomonatremia	7 (25%)	8 (47%)	4 (25%)	11 (53%)
	Hipernatremia	7 (25%)	5 (29%)	9 (56%)	3 (14%)
p-valor = <b>0,026</b>					
	Hiponatremia	5 (25%)	5 (29,4%)	4 (25%)	6 (28,6%)
D3	Nomonatremia	6 (30%)	8 (41,2%)	4 (25%)	9 (42,8%)
	Hipernatremia	9 (45%)	5 (29,4%)	8 (50%)	6 (28,6%)
p-valor = 0,374					
	Hiponatremia	4 (20%)	4 (23,5%)	5 (31,2%)	3 (14,3%)
D5	Nomonatremia	11 (55%)	7 (41,2%)	2 (12,5%)	16 (76,2%)
	Hipernatremia	5 (25%)	6 (35,3%)	9 (56,3%)	2 (9,5%)
p-valor < <b>0,001</b>					

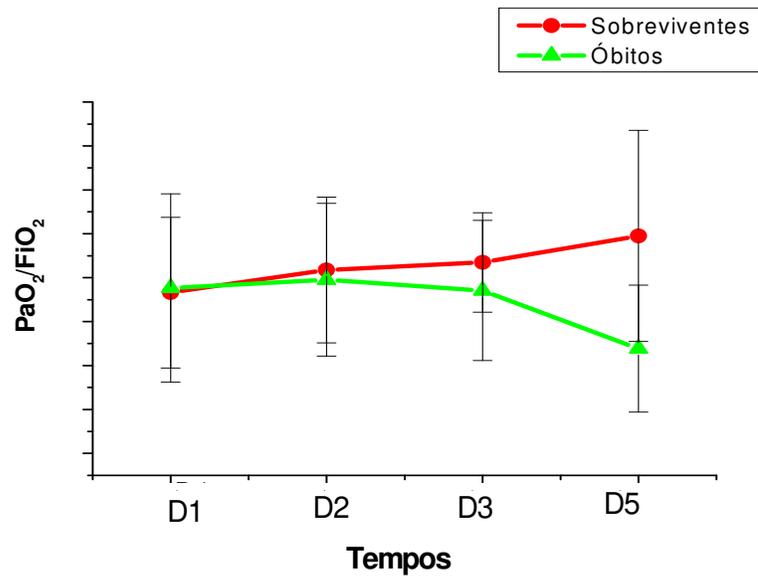
#### **4.9- Outras variáveis de interesse e seus comportamentos durante o período de observação: hematócrito, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, glicemia e lactato sérico.**

No grupo total (LCG; n = 37) o hematócrito (p = 0,585), a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p = 0,661), a glicemia (p = 0,146) e o lactato sérico (p = 0,353), muito embora alterados em relação à faixa de normalidade, não apresentaram modificações significativas durante o período de observação, o mesmo ocorrendo em relação aos subgrupos TCE e NTCE. No entanto, os pacientes que evoluíram para o óbito apresentaram níveis mais elevados de lactato sérico nos tempos D2, D3 e D5 em comparação aos sobreviventes (p = 0,014). Também o índice de oxigenação (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) mostrou-se mais comprometido nos pacientes que evoluíram para o óbito (p = 0,002). Estes dados estão representados na tabela 14 e nas figuras 11 e 12.

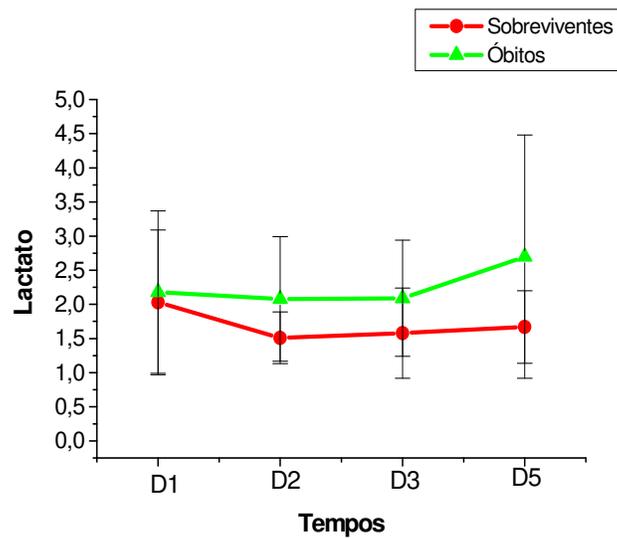
**Tabela 14-** Valores de variáveis metabólicas (glicemia e lactato sérico) e respiratórias ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) nos subgrupos de pacientes sobreviventes (S) e óbitos (OB) e suas evoluções durante o período de observação. Os dados são apresentados como: média (desvio-padrão) [mediana].

Grupos	Sobreviventes (n = 21)	Óbitos (n = 16)
Variável / dia		
Glicemia (mg%)		
D1	149 (48) [133]	167 (47) [151]
D2	142 (29) [136]	142 (42) [129]
D3	146 (40) [142]	147 (32) [139]
D5	135 (42) [125]	148 (49) [134]
p-valor	0,242 (grupos)	0,126 (tempos)
Lactato (mMol/L)		
D1	2,0 (1,0) [1,6]	2,1 (1,1) [1,9]
D2	1,5 (0,3) [1,5]	2,0 (0,9) [2,0]
D3	1,5 (0,6) [1,4]	2,0 (0,8) [2,0]
D5	1,6 (0,5) [1,5]	2,7 (0,7) [1,8]
p-valor	<b>0,014</b> (grupos) <sup>a</sup>	0,430 (tempos)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)		
D1	283 (86) [295]	288 (107) [315]
D2	309 (83) [305]	298 (87) [258]
D3	317 (57) [315]	285 (80) [293]
D5	348 (120) [342]	219 (72) [215]
p-valor	0,062 (grupos)	0,0476 (tempos)
		<b>0,002</b> ( grupo vs tempo) <sup>b</sup>

(<sup>a</sup>) Diferenças significativas entre grupos (Tukey): S  $\neq$  OB em D2, D3 e D5; (<sup>b</sup>) efeito significativo da interação grupo vs tempo, com diferenças significativas entre grupos (Tukey): S  $\neq$  OB em D5; diferenças significativas entre tempos (contrastes): S = nenhuma diferença; OB = D1  $\neq$  D4.



**Figura 11-** Índice de oxigenação ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , mmHg) nos subgrupos Sobreviventes ( $n = 21$ ) e Óbitos ( $n = 16$ ) durante o período de observação. Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre os grupos em D5 e diferenças significativas entre os tempos no grupo Óbitos:  $\text{D1} \neq \text{D4}$  ( $p = 0,002$ ).



**Figura 12-** Lactato sérico (mMol/L) nos subgrupos Sobreviventes ( $n = 21$ ) e Óbitos ( $n = 16$ ) durante o período de observação. Diferenças significativas entre Sobreviventes  $\neq$  Óbitos nos tempos D2, D3 e D5 ( $p = 0,014$ ).



## ***5- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS***

A prevalência do sexo masculino e a idade relativamente jovem no grupo TCE são achados compatíveis com dados de literatura internacional (Tagliaferri et al., 2006), pois este é o segmento da população mais vulnerável à violência urbana. Em nosso meio, este também é um achado freqüente. Assim, na região de metropolitana de Campinas, em que o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas insere-se como um dos centros de referência no atendimento de trauma, Dantas Filho et al. (2004), em estudo incluindo 206 pacientes vítimas TCE, demonstraram a prevalência do sexo masculino e de pacientes jovens.

Nos pacientes com lesão cerebral não-traumática houve uma maior variação da faixa etária e também uma maior prevalência do sexo masculino. No entanto, tais achados devem ser interpretados com restrições, pois a casuística do estudo é pequena e foi composta por uma amostra de conveniência, o que certamente não reflete a epidemiologia dos acidentes vasculares encefálicos na população geral. Ademais, dois pacientes com lesão cerebral grave pós-procedimentos neurocirúrgicos (lesão cerebral isquêmica) foram incluídos neste grupo (NTCE). A literatura relata uma maior incidência de AVE entre os homens numa faixa etária mais jovem, porém, em idosos, a incidência em ambos os sexos tende a ser semelhante (Kuller, 1999).

A opção pela utilização da escala de coma de Glasgow (ECG), introduzida por Teasdale e Jennett em 1974 e validada pela *World Health Organization* em 1980, como critério para a inclusão de pacientes justifica-se pelo desenho do estudo, que pretendia estudar pacientes com lesão cerebral grave, independente da causa ser traumática ou não. Assim, uma pontuação na ECG  $\leq 8$  tem sido utilizada como critério clínico de gravidade da injúria por diversos autores em estudos avaliando pacientes com lesão cerebral grave (Huang et al., 2001; Yang et al., 2002; Cintra et al., 2004; Boto et al., 2006).

**Níveis plasmáticos de arginina vasopressina no grupo total (LCG) e nos subgrupos com lesão cerebral traumática (TCE) e não-traumática (NTCE), sobreviventes (S) e óbitos (OB) e suas evoluções no período de observação.**

Os valores plasmáticos de AVP, nos indivíduos normais, em repouso, são muito baixos. Chen et al. (1999) relataram níveis plasmáticos de AVP variando de 2,2 a 8,0pg/ml em pacientes com volemia normal, normotensos e com osmolaridade sérica  $\leq 290\text{mOsm/L}$ . Gramm et al. (1992), em trabalho onde avaliaram a falência endócrina após ME, utilizaram valores de 0,3 a 4,7pg/ml como referência de normalidade para a AVP plasmática. Huang et al. (2001) encontraram valores ligeiramente mais elevados, de  $5,06 \pm 4,12\text{pg/ml}$ , como representativos da faixa de normalidade em sua publicação. No presente estudo, os valores plasmáticos de AVP nos indivíduos sadios (grupo controle) também foram muito baixos (0,4 a 5,2pg/ml).

Comparados aos valores normais de referência, os níveis médios de AVP plasmática nos pacientes incluídos no presente estudo mantiveram-se dentro da faixa de normalidade, tanto no grupo total quanto nos subgrupos avaliados em separado. Uma certa variabilidade dos níveis de AVP em alguns pacientes, sejam pertencentes ao grupo TCE ou NTCE, evidenciada por picos plasmáticos, já havia sido demonstrada em um estudo comparativo dos níveis de AVP entre pacientes com LCG, morte encefálica (ME) e um grupo controle (Cintra et al., 2004).

Níveis mais elevados de AVP plasmática foram encontrados por Tenedieva et al. (1994) num estudo em que avaliaram pacientes com edema cerebral. Os autores afirmam que essa alteração estaria relacionada à regulação dos mecanismos cardiovasculares e o desenvolvimento do edema cerebral. Sorensen et al. (1984), num estudo procurando correlacionar os níveis de AVP plasmática e líquórica com o aumento da pressão intracraniana (PIC), em que foram incluídos 52 pacientes com diversas etiologias de lesão cerebral, tais como pseudo-tumor cerebral (n = 16), tumor intracraniano (n = 9), hidrocefalia (n = 18) e hemorragia intracraniana (n = 9), verificaram que a AVP esteve elevada acima da faixa de normalidade nos pacientes com pseudo-tumores, tumor intracraniano e hemorragia. Houve também uma correlação positiva entre PIC elevada e

elevação dos níveis de AVP no LCR. Já os níveis de AVP plasmática estiveram elevados nos pacientes com hemorragia intracraniana. Outros pacientes desse estudo apresentaram níveis de AVP inapropriadamente altos ou baixos quando correlacionados com a osmolalidade plasmática mensurada simultaneamente, e isto foi evidenciado em pacientes com PIC elevada e normal. Não houve correlação entre os valores de PIC e aqueles da AVP plasmática. Os níveis de vasopressina plasmática e do LCR estiveram aumentados em pacientes com pseudo-tumor. Com base em seus achados, os autores sugerem que o aumento da PIC é um estímulo para a liberação central de AVP, e que a secreção de AVP plasmática e do LCR parece ser controlada por diferentes mecanismos.

Um outro grupo (Qu et al., 1995) estudou a concentração de AVP na neurohipófise em nove pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI) e 11 pacientes com hemorragia intra-parenquimatosa (HIP), cinco pacientes com hemorragia subaracnóidea (HSA) e um grupo controle de cinco pacientes. Os resultados mostraram altas concentrações de AVP nos casos de AVEI (225,8% maiores comparados ao grupo controle;  $p < 0,05$ ). No entanto, os pacientes com HSA e HIP não apresentaram alterações significativas dos níveis plasmáticos de AVP (Qu et al., 1995).

Múltiplas anormalidades endócrinas têm sido relatadas em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), e, nos últimos anos, algumas delas têm sido responsabilizadas como detentoras de um importante papel no agravamento do déficit neurológico. Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar essas alterações, incluindo o efeito direto da morte neuronal, vasoespasma e edema cerebral. Aparentemente, a AVP tem um importante papel na patogênese dessas alterações observadas frequentemente nos pacientes com AVE (Franceschini et al., 2001).

A função normal da pituitária posterior é crucial para a homeostase da água. A disfunção da pituitária posterior é uma complicação bem reconhecida do TCE. O déficit na secreção do hormônio antidiurético resulta em DI (Baylis e Thompson, 2001).

Muitos casos de DI na fase aguda da lesão cerebral grave são considerados transitórios e a DI permanente após o TCE raramente é mencionada (Yuan & Wade, 1991). No entanto, pacientes com déficit parcial de AVP podem ser facilmente confundidos, pois

apresentam sintomas mais leves, e o curso clínico da injúria pós-traumática é freqüentemente complicado por alterações significativas de habilidades cognitivas e neurológicas (Agha et al., 2004).

O aumento da osmolalidade plasmática é o principal estímulo fisiológico para a secreção de AVP. O limite de osmolalidade plasmática necessário para o estímulo da secreção de vasopressina é aproximadamente 280mOsm/kg.H<sub>2</sub>O). A elevação da osmolalidade plasmática em cerca de 2% acima dos limites de normalidade num indivíduo sadio dobra os níveis circulantes de AVP.

No presente estudo, no grupo LCG homogeneizado (pacientes cujas amostras consideradas para comparação foram aquelas colhidas num tempo correspondente a 72 horas pós-lesão) os níveis plasmáticos de AVP foram menores em relação ao grupo CTRL ( $p < 0,005$ ), muito embora ainda se mantendo dentro da faixa de normalidade. Nos pacientes dos subgrupos TCE e NTCE estes valores foram semelhantes, estando dentro da faixa de normalidade na maioria dos pacientes, a algumas poucas exceções em que os valores estiveram abaixo do normal ou praticamente não detectável. Os pacientes, de um modo geral, em sua grande maioria, apresentaram uma osmolalidade sérica proporcionalmente elevada (acima de 295mOs/kg.H<sub>2</sub>O) em relação aos baixos níveis de AVP plasmática, sugerindo que um dos mais importantes estímulos para a secreção de AVP possa ter falhado, o que seria compatível com uma disfunção hipotálamo-hipofisária posterior nesta grave condição clínica.

O hipopituitarismo pós-traumático tem sido reconhecido há mais de 80 anos (Cyrán, 1918 *apud* Bondanelli et al., 2005). No entanto, era considerado como de rara ocorrência nesta situação. Atualmente, estudos e evidências clínicas têm demonstrado que o TCE pode freqüentemente causar disfunção hipotálamo-hipofisária, contribuindo para um retardo da recuperação pós-traumatismo (Bondanelli et al., 2005; Elovic, 2003).

Boughey et al. (2004), em uma revisão retrospectiva de todos os pacientes vítimas de traumatismo admitidos em uma unidade de terapia intensiva durante um período de quatro anos, e que desenvolveram distúrbios do balanço de água e sódio, verificaram que a incidência de DI foi de 1,3% nos pacientes com trauma sem lesão cerebral e de 2,9% em

pacientes com lesão cerebral. No entanto, os autores excluíram desta revisão pacientes com dados incompletos para o diagnóstico, mas não relataram quantos. A média dos níveis plasmáticos de sódio nos pacientes do referido estudo foi de 161mEq/L, sugerindo que os casos identificados foram graves. Ademais, neste mesmo estudo, manifestações moderadas do DI também foram confundidas, pois a hipotonicidade da urina foi definida arbitrariamente em valores limítrofes de 300mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), os quais também têm sido sugeridos por outros autores (Seckl e Dunguer, 1989). No entanto, quando os níveis séricos de sódio excedem 145mEq/L há um aumento na secreção de AVP, resultando em uma concentração urinária máxima (Baylis e Thompson, 2001). Portanto, a osmolalidade urinária entre 300-600mOsm/kg.H<sub>2</sub>O, sob condições de hipernatremia, pode estar inapropriadamente baixa e consistente com o diagnóstico de DI.

A DI pós-traumática pode resultar de um edema inflamatório ao redor dos neurônios do hipotálamo ou da pituitária posterior que podem se recuperar quando há resolução do *swelling*. Também pode ser resultado de danos nos neurônios hipotalâmicos de regiões supraóticas e paraventriculares ou dos axônios terminais da pituitária posterior. Essas anormalidades podem ser transitórias, quando os neurônios fazem novas conexões, ou se tornarem permanentes se ocorrer gliose (Yuan e Wade, 1991).

A disfunção da pituitária após o evento traumático pode ser dividida em: a) alterações funcionais durante a fase aguda pós-TCE, que podem resultar em aumento ou diminuição temporária nos níveis circulantes dos hormônios hipofisários; e b) alterações na secreção dos hormônios hipofisários que podem ocorrer em qualquer tempo após a lesão cerebral, o que resultaria em hipopituitarismo permanente causado por danos no sistema hipotálamo-hipofisário (Bondanelli et al., 2005).

A associação entre DI e TCE tem sido reconhecida por muitos anos, porém a sua real incidência é desconhecida (Notman et al., 1980). Alguns autores relatam o DI como uma complicação rara (< 1%) (Griffin et al., 1976), enquanto outros (Agha et al., 2004, 2005) estudando alterações neuroendócrinas na fase aguda pós-TCE demonstraram uma alta incidência de DI em pacientes admitidos em um centro de neurocirurgia (22-26%). Nessa mesma linha de investigação, Hassan et al. (2002) demonstraram que pacientes com lesão no quiasma apresentam elevada incidência de DI (37%).

Alguns autores relatam que a DI é freqüentemente transitória em pacientes com lesão cerebral grave, e pode desaparecer em poucos dias ou em cerca de um mês após o evento agudo. Isso tem sido confirmado em pacientes avaliados por tempos relativamente mais prolongado (de um mês a um ano) pós-TCE, revelando uma prevalência de 0 a 6,9% de disfunção neurohipofisária (Agha et al., 2004; Bondanelli et al., 2005; Aimaretti et al., 2005).

No presente estudo, verificou-se uma significativa diferença nos níveis plasmáticos de AVP entre o tempo D1 (0-72 horas pós-lesão) e D5 (72-144 horas pós-lesão), sendo mais elevados, em todos os grupos, no D1, ou seja, na fase mais aguda da injúria cerebral, momento em que sua liberação poderia ser estimulada pelo estresse e/ou hipertensão intracraniana.

Infelizmente, há poucos estudos na literatura avaliando o comportamento precoce da resposta neurohormonal pós-lesão cerebral. Dentro dessa linha, Huang et al. (2001), em estudo avaliando as alterações da vasopressina em pacientes idosos nas primeiras seis horas pós-lesão, verificaram que os níveis de AVP estiveram significativamente mais elevados no período precoce da lesão, quando comparados aos pacientes com lesões traumáticas com e sem comprometimento cerebral. O mesmo grupo de pesquisadores, avaliando as alterações precoces na secreção de endotelina, óxido nítrico e AVP, evidenciou níveis de vasopressina significativamente mais elevados em pacientes com lesão cerebral grave (pontuação na ECG  $\leq 8$ ), quando comparados aos pacientes com lesão cerebral moderada (pontuação na ECG  $> 8$ ) (Yang et al., 2002), sugerindo que níveis elevados de AVP, nos estágios precoces, estão relacionados diretamente com a gravidade da lesão.

Espiner et al. (2002), em um estudo avaliando a resposta neuroendócrina de pacientes com HSA, verificaram que os níveis de AVP estavam significativamente elevados no momento da admissão ( $10,9 \pm 3,0$ pg/ml), evoluindo com queda e atingindo níveis normais ( $1,4 \pm 0,1$ pg/ml) em dois dias após a hemorragia.

A literatura enfatiza que a permeabilidade aumentada dos capilares cerebrais é o principal ponto de ataque, sendo 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 et al., 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 et al., 1987). O aumento dos níveis circulantes de AVP nos estágios precoces da HSA tem 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 (Lazló et al., 1995).

No presente estudo, o tempo médio estimado entre a lesão e a inclusão dos pacientes foi relativamente longo ( $39 \pm 18$  horas), de tal forma que os baixos níveis de AVP plasmática documentados no D1 e seu comportamento no período de observação (D1 ao D5) reforçam o fato de que esses níveis devem ser avaliados o mais precocemente possível (dentro das primeiras horas após a ocorrência do evento causal) e por um período mais prolongado pós-LCG.

Recentes estudos têm examinado a incidência e o tipo de deficiências hormonais, nos tempos precoces e tardios, em pacientes com lesão cerebral grave. Tais estudos sugerem que indivíduos com LCG frequentemente desenvolvem disfunção hipofisária, e o tempo de duração das alterações não está muito bem esclarecido. Uma possibilidade seria que essas alterações ocorreriam nos estágios precoces da lesão, e outra seria a de que estas surgiriam progressivamente após o evento agudo (Dimopoulou e Tsagarakis, 2005). No entanto, esses autores, após uma revisão sobre o assunto, verificaram que a disfunção que ocorre na fase precoce da lesão consiste de uma mistura de diferentes alterações fisiopatológicas. Ademais, as disfunções observadas nesta fase seguem o mesmo curso em quase todos os pacientes em estado grave, o que dificulta discernir os efeitos atribuídos aos danos estruturais neuroendócrinos, e, mesmo que estes pacientes apresentem alteração hipotálamo-hipofisárias durante a fase aguda, não há como verificar se as alterações são transitórias ou permanentes.

A hipótese possui hormônios reguladores de uma série de respostas adaptativas que permitem a sobrevivência durante fase aguda e grave da lesão (Dimopoulou e Tsagarakis, 2005). Estudos anatomo-patológicos revelam que mais de dois terços de pacientes com LCG que evoluíram para óbito apresentavam anormalidades estruturais no eixo hipotálamo-hipofisário (Crompton, 1971).

Em nosso estudo, os níveis de AVP mantiveram-se dentro da faixa de normalidade e mostraram-se discretamente mais elevados nos pacientes que evoluíram para óbito em relação aos sobreviventes, porém sem diferenças significativas ( $p = 0,062$ ). Houve também uma redução discreta, mas estatisticamente significativa ( $p = 0,049$ ), dos valores de AVP anotados no D1 em relação ao D5. No entanto, tal comportamento também foi observado nos pacientes que sobreviveram. De qualquer forma, os níveis circulantes de AVP não permitiram diferenciar, em nenhum momento da evolução, o nível de gravidade dos pacientes e nem serviu de indicador prognóstico para os mesmos.

O índice de mortalidade hospitalar geral verificado na presente investigação foi menor do que aqueles relatados na literatura (Wong et al., 1998; Wartenberg et al., 2006). No entanto, a análise deste achado necessita cautela, pois a casuística é pequena e o grupo de pacientes incluídos é relativamente heterogêneo, tendo sido, sobretudo, constituída por uma amostra de conveniência.

Wong et al. (1998), em um estudo retrospectivo avaliando a incidência, perfil e resultados prognósticos de pacientes admitidos em uma unidade neurocirúrgica intensiva, verificaram que o desenvolvimento de DI esteve freqüentemente associado aos pacientes com HSA e lesão cerebral grave, e que estes pacientes apresentaram um elevado índice de mortalidade.

Distúrbios do balanço de sódio e água são as complicações mais reconhecidas no período agudo do trauma craniocéfálico, contribuindo para um aumento da morbidade precoce observada nesses pacientes (Kaufman et al., 1993).

Os níveis discretamente elevados de AVP no grupo óbito, porém dentro dos limites da normalidade, teoricamente aumentariam o risco de hiponatremia dilucional, e a hiponatremia está sabidamente associada com um significativo aumento do risco de morbidade e mortalidade, particularmente quando sua instalação é aguda (Arieff e Guisado, 1976).

Agha et al. (2004, 2005) investigaram a função da pituitária posterior em sobreviventes de TCE demonstrando que ocorre uma significativa alteração funcional da glândula, tanto precoce como tardiamente, sugerindo que o tratamento dessas anormalidades é de vital importância para maximizar o potencial de recuperação dos sobreviventes e diminuir a morbidade.

**Alterações do balanço de sódio e água: evoluções do sódio sérico, osmolalidade plasmática, delta-sódio, delta-osmolalidade sérica, diurese de 24h, osmolalidade urinária, sódio urinário e balanço de sódio.**

A hipernatremia e a hiponatremia são freqüentemente observadas na fase aguda da lesão cerebral grave. A permeabilidade ao sódio através da BHE intacta é muito baixa. O sódio passa para os capilares cerebrais através de canais que estão dentro das células endoteliais ou através da junção para-celulares (Betz, 1983).

O sódio transporta os fluidos para o espaço intersticial do cérebro através da BHE, criando um gradiente osmótico. Quando a BHE é rompida, como ocorre, por exemplo, na LCG, o sódio pode se acumular no espaço intersticial e promover aumento do líquido intersticial. Flutuações nos níveis de sódio sérico podem piorar o edema cerebral, agravando o seu efeito de massa, através do mecanismo anteriormente citado (Qureshi et al., 1998).

No presente estudo, no grupo total de pacientes com LCG houve uma significativa flutuação dos valores do sódio sérico ( $\Delta\text{Na}^+$ ) em relação à faixa de normalidade. Adicionalmente, nos pacientes que evoluíram para óbito esses desvios foram bem mais expressivos que nos sobreviventes, o que vai de encontro aos achados de

literatura, de que pacientes com alterações significativas do sódio sérico (hipo ou hipernatremia) podem apresentar lesões encefálicas mais graves e maiores taxas de mortalidade (Qureshi et al., 2002; Miller, 2006; Wartenberg et al., 2006).

Com relação ao tipo de distúrbio, a hipernatremia foi mais expressiva em todos os tempos, tanto no grupo geral como nos subgrupos TCE e NTCE. Porém, sua incidência foi significativamente maior nos pacientes que evoluíram para óbito quando comparada aos sobreviventes. Hiponatremia grave ( $\text{Na}^+ < 120\text{mEq/L}$ ) não foi registrada em nenhum momento durante o período de observação destes pacientes.

Takaku et al. (1979) sugerem que a presença de hematoma intra-cerebral, edema cerebral ou vasoespasmos resultam em destruição do núcleo hipotalâmico, com conseqüente redução da secreção de AVP e desenvolvimento da hipernatremia. Dessa forma, na presença de lesão cerebral grave (pontuação na ECG  $\leq 8$ ), os pacientes estariam mais propensos a lesões estruturais no eixo hipotálamo-hipofisário e a uma incidência mais elevada de DI, manifestada por hipernatremia, como no presente estudo.

Num estudo realizado em 1000 pacientes com HSA foi relatada uma taxa de mortalidade de 43% em 21 pacientes com hipernatremia ( $\text{Na}^+ > 150 \text{ mEq/L}$ ) comparado a 14% de mortalidade em 50 pacientes com hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ ) (Takaku et al., 1979).

Mais recentemente, Qureshi et al. (2002), numa análise *post-hoc*, estudaram retrospectivamente 298 pacientes avaliando a significância prognóstica da hipernatremia e hiponatremia, relatando que 19% dos pacientes desenvolveram hipernatremia e 30% hiponatremia em algum momento durante a fase aguda. Os autores verificaram que a ocorrência da hipernatremia esteve associada a piores resultados evolutivos dos pacientes em um período de três meses pós-lesão (avaliados pela aplicação da escala de resultados de Glasgow). Também, um achado bastante provocativo foi o fato de que a hipernatremia esteve associada a maiores taxas de mortalidade. No entanto, pelo seu caráter retrospectivo, não foi possível estabelecer nesse estudo se a hipernatremia contribuiu diretamente para o aumento da mortalidade ou se apenas refletiu uma maior gravidade da lesão neurológica nesses pacientes. No entanto, Diringer (1992) acredita que a hipernatremia pode contribuir diretamente para a piora da lesão neurológica, uma vez que aumenta a osmolalidade e o fluido extracelular, com subseqüente redução do volume intracelular.

Wartenberg et al. (2006), em uma análise retrospectiva de 408 pacientes incluídos no *Columbia University SAH Outcomes Project*, de julho de 1996 a maio de 2002, avaliando o impacto das complicações sobre os resultados após HSA, constataram uma incidência de 22% de hipernatremia ( $\text{Na}^+ > 150\text{mMol/L}$ ). Os autores sugeriram que esta hipernatremia poderia ser decorrente do tratamento do edema cerebral com manitol ou soluções salinas hipertônicas, sendo, portanto, de origem iatrogênica. Nesse mesmo estudo, somente 4% dos pacientes apresentaram DI. Também, os autores sugerem que a hipernatremia grave estaria correlacionada com piores resultados quando analisada como variável isolada, mas seria excluída da análise multifatorial, porque provavelmente reflete mais um impacto adverso de complicações neurológicas (edema cerebral e hipertensão intracraniana) do que uma complicação *per se*.

A hipernatremia grave resulta em uma redução do volume cerebral, podendo ser seguido por rompimento dos vasos sangüíneos e hemorragia subaracnóidea (Geheb, 1987). A exposição à hipernatremia por horas resulta na formação de osmoles idiogênicos e aumento da concentração de sódio intracelular (Cserr et al., 1987). Este fenômeno aumenta a susceptibilidade do cérebro ao edema celular se forem administrados fluidos isotônicos de modo rápido e intempestivo.

Moritz e Ayus (2005), em uma revisão sobre alterações do sódio e suas complicações na faixa etária pediátrica, afirmam que a maioria das crianças com hipernatremia devido a uma doença aguda ou crônica tem danos neurológicos, está gravemente enferma ou é prematura. Os mesmos autores verificaram que a hipernatremia é um problema comum nas unidades de terapia intensiva e que os pacientes que apresentam este problema estão intubados ou moribundos e, freqüentemente, com restrição de volumes, recebendo grandes quantidades de sódio advindos de derivados sangüíneos e/ou podem apresentar alterações na concentração urinária devido ao uso de diuréticos ou secundárias à própria disfunção renal, sugerindo que a maioria das hipernatremias resulta da falência em administrar, suficientemente, água livre a pacientes que são incapazes de cuidar de si mesmos e têm acesso restrito aos líquidos (Mocharla et al., 1997).

A hiponatremia é um distúrbio comumente relatado em doenças intracranianas (Isotani et al., 1994; Sane et al., 1994; Narotam et al., 1994; Kurokawa et al., 1996), sendo definida quando os níveis séricos de sódio são menores que 135mEq/L. A principal consequência fisiológica da hiponatremia é a redução da tonicidade do líquido extracelular, com deslocamento de água para o espaço intracelular, resultando em aumento do volume das células, que pode redundar em edema cerebral e encefalopatia, com risco acentuado de morte ou dano neurológico permanente (Moritz e Ayus, 2005). A encefalopatia hiponatrêmica está freqüentemente associada à SIHAD, causada por uma inadequada secreção de HAD na ausência de estímulo hipovolêmico ou osmótico (Bartter e Schwartz, 1967).

No presente estudo, verificamos que a hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 135\text{mEq/L}$ ), apesar de incidência relativamente freqüente, não se manifestou de forma grave, sendo que apenas em um paciente os níveis de sódio sérico estiveram entre 120 e 125mEq/L durante o período de observação.

A análise de correlações dos níveis plasmáticos de vasopressina com os valores de sódio sérico e osmolalidade plasmática durante o período de observação no grupo total (LCG) e nos subgrupos (TCE e NTCE) não revelou correlações expressivas entre essas variáveis, exceto por uma discreta correlação negativa entre a AVP e o sódio sérico no grupo LCG no D1 ( $r = -0,326$  e  $p = 0,049$ ). No entanto, considerando-se que os níveis médios de  $\text{Na}^+$  séricos estavam dentro da faixa de normalidade, assim como os valores da AVP circulante, não se pode valorizar este achado como sendo clinicamente relevante no sentido de caracterizá-lo como indicativo da presença de SIHAD.

A hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 130\text{mEq/L}$ ) tem sido demonstrada em cerca de 30 a 40 % dos pacientes com LCG (Qureshi et al., 2002). Wartenberg et al. (2006), em recente revisão sobre complicações associadas à HSA, relataram uma freqüência de 14% de hiponatremia, sugerindo que tal fato se deve provavelmente à administração de soluções hipotônicas e água livre, o que já havia sido evidenciado por outros autores (Mayer, 1995). Também, Wartenberg et al. (2006) afirmam que a hiponatremia não teve qualquer significado prognóstico nos pacientes incluídos na revisão, como já relatado anteriormente por outros autores (Qureshi et al., 2002).

A hiponatremia, frequentemente observada em pacientes neurológicos graves, pode ser decorrente da retenção de água livre, como ocorre na SIHAD, ou de uma perda excessiva de sódio de origem central na SCPS (Bracco et al., 2001). Clinicamente, a primeira condição manifesta-se com normo ou hipervolemia e a segunda com hipovolemia (Bracco et al., 2001).

Estudos sobre a prevalência de SIHAD em pacientes pós-TCE apresentam, ainda, dados conflitantes, com incidência variando em torno de 2,3% a 36,6% (Vingerhoets e de Tribolet, 1988). Os dados conflitantes de literatura refletem diferentes critérios de seleção para os pacientes estudados.

A SIHAD é causada por uma liberação inadequada de AVP, resultante de danos na pituitária posterior (Verbalis, 2001). A alteração da regulação da secreção do hormônio antidiurético é o principal fator do desenvolvimento de várias formas de hiponatremia. O reconhecimento e o tratamento da hiponatremia aguda são de vital importância, pois esse distúrbio, em pacientes hospitalizados, associa-se com uma elevada morbidade e mortalidade (Arieff e Guisado, 1976; Anderson et al., 1985). Isso tem uma grande relevância em pacientes com lesão neurológica grave, como TCE, uma vez que a hiponatremia aumenta o risco de edema cerebral, o qual exacerba a injúria neurológica e aumenta o risco de convulsões. Tem sido relatado que 29% de pacientes com HSA desenvolveram hiponatremia na fase aguda da lesão (Kurokawa et al., 1996) e que a hiponatremia ocorre em 35% de pacientes após cirurgia trans-esfenoidal para tumores da pituitária (Sane et al., 1994).

Kamoi et al. (1999) observaram esta síndrome (SIHAD) em pacientes com diferentes desordens do SNC: hematoma subdural, traumatismo craniencefálico fechado, epilepsia e AVEI. Esses 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 AVEI). 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 osmolalidade plasmática. Esse 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 (Kamoi et al., 1999).

Laszló et al. (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, osmolaridades 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 134mEq/L, osmolaridade sérica abaixo de 280mOsm/L, sódio urinário abaixo de 30mEq/L e osmolaridade urinária mais elevada que a sérica. A SIHAD foi diagnosticada em 27 pacientes (9,3%). Esses autores enfatizam que não ocorre dificuldade no diagnóstico da SIHAD, mas que o tratamento adequado dessa síndrome é um problema, uma vez que várias medidas têm sido relatadas sem que nenhuma delas possa ser considerada como ideal. Diante disso, os mesmos autores desenvolveram um modelo experimental de HSA em ratos para investigar a resposta dessa 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 15 minutos 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 desse estudo experimental sugeriram que substâncias vasoativas secretadas após a HSA, principalmente a AVP, têm um papel importante no desenvolvimento do edema cerebral (Laszló et al., 1995).

Cintra et al. (2004), em um estudo realizado comparando os níveis de AVP em indivíduos sadios (grupo controle; uma única amostra colhida pela manhã, em repouso) com aqueles de pacientes com LCG na fase aguda (pontuação na ECG  $\leq 8$ ; tempo estimado de lesão  $\leq 72$ h; amostras sangüíneas para a dosagem de AVP colhidas de 8/8h num único dia) e de pacientes em morte encefálica (ME; diagnóstico confirmado; amostras sangüíneas para a dosagem de AVP colhidas de 8/8h num único dia), encontraram uma grande variabilidade dos valores de AVP no grupo com LCG, manifestada por picos isolados em

alguns pacientes. No entanto, não foram documentadas diferenças significativas dos níveis médios de AVP plasmática entre os três grupos. Nesse mesmo estudo, os autores verificaram que houve uma correlação negativa entre os níveis séricos de vasopressina e a natremia em pacientes com LCG, sugerindo, pelo menos na fase aguda da injúria cerebral, a presença de SIHAD. No entanto, também nestes pacientes não foi documentada a presença de hiponatremia grave (Cintra et al., 2004).

A SCPS tem sido proposta como uma alternativa para a explicação da hiponatremia em pacientes com desordens intracranianas. Nessa síndrome, há uma natriurese primária conduzindo a um balanço negativo de sódio e redução do volume extracelular. Para corrigir o volume circulante, são ativados os reguladores do volume plasmático: o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a estimulação da secreção de AVP. Nessa síndrome, a despeito da hipoosmolalidade, os níveis circulantes de AVP não são suprimidos (Shimoda et al., 1989; Isotani et al., 1994; Narotam et al., 1994; Berendes et al., 1997). Esta secreção “inapropriada” de AVP é de fato apropriada com relação à redução do volume circulatório, e, conseqüentemente, a regulação do volume prevalece sobre a osmorregulação, o que pode agravar a hiponatremia.

Nos últimos anos, evidências têm sido acumuladas sugerindo que muitos pacientes com doenças do SNC apresentam a SCPS como originalmente descrita. Isto tem uma importante implicação clínica, uma vez que o tratamento proposto para a SCPS é o oposto ao tratamento da SIHAD (Harrigan, 1996).

Donati-Genet et al. (2001) relataram um caso de paciente com síndrome cerebral perdedora de sal acentuada após lesão cerebral grave. O paciente apresentou inicialmente uma depleção de volume e um aumento dos níveis plasmáticos de proteínas, e o débito urinário e a exceção urinária de sódio foram significativamente maiores do que comumente observado na SIHAD. O diagnóstico foi confirmado pela evidência de níveis acentuadamente elevados de PNA durante todo o período de natriurese. Os níveis de AVP estavam elevados no início do quadro e os autores sugerem que isto seria decorrente do déficit de volume, mas estes níveis normalizaram-se rapidamente, sugerindo que esta queda ocorreu em resposta à reidratação e ao efeito inibitório do PNA sobre a secreção de AVP.

O exato mecanismo subjacente à SCPS é desconhecido. No entanto, estudos sugerem que esta condição pode ser secundária a um aumento da secreção de peptídeos natriuréticos (Espiner et al., 1994). O papel dos peptídeos natriuréticos na LCG aguda tem sido pouco estudado, e são escassos os relatos de hiponatremia associada a elevadas concentrações de peptídeo natriurético atrial. A causa da SCPS ainda é controversa, e alguns autores têm aventado a hipótese de que o aumento da secreção do PNA pode ser a causa da hiponatremia (Wijdicks et al., 1991), enquanto outros têm sugerido que esta classe de peptídeos não está envolvida (Diringer et al., 1992). Outros autores têm sugerido que investigações envolvendo os peptídeos natriuréticos e seus papéis no desenvolvimento na hiponatremia decorrente da LCG devem ser realizadas (Tomida et al., 1998; Sviri et al., 2006).

Tomida et al. (1998), em estudo avaliando os níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral em 18 pacientes com HSA, verificaram que os pacientes com hiponatremia e natriurese excessiva apresentaram níveis plasmáticos de PNC significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle, sugerindo que os peptídeos natriuréticos podem estar relacionados à hiponatremia associada à natriurese pós-HSA. Sviri et al. (2006), em outro estudo, avaliando os níveis de PNC em 30 pacientes pós-lesões cerebrais graves em quatro períodos (T1: primeiro e segundo dias; T2: quarto e quinto dias; T3: sétimo e oitavo dias e T4: décimo e décimo primeiro dias), verificaram que os níveis iniciais de PNC estavam elevados e assim permaneceram na fase aguda em todos os pacientes com HSA grave e com PIC elevada. Também, houve uma correlação positiva entre os níveis de PNC e a evolução com resultados pobres, sugerindo que futuros estudos devem ser realizados para avaliar mais detalhadamente o papel dos peptídeos natriuréticos na fisiopatologia da lesão cerebral grave (Sviri et al., 2006).

A SCPS e a SIHAD são síndromes com hipoosmolalidade plasmática e aumento da diurese. No entanto, pacientes com SCPS têm volume intravascular efetivo baixo decorrente de uma acentuada natriurese e aumento do volume urinário por efeito osmótico. Em contraste, pacientes com SIHAD são geralmente euvolêmicos ou têm volume extracelular aumentado. A SCPS pode ser diagnosticada utilizando-se parâmetros clínicos e laboratoriais que definem diminuição do volume extracelular, como hipotensão ortostática,

diminuição da pressão venosa central, taquicardia, aumento dos níveis séricos de uréia e da creatinina e aumento do hematócrito (Miller, 2006).

Na prática, há uma grande importância em determinar a causa da hiponatremia em pacientes com distúrbios intracranianos, e a SCPS deve ser claramente distinguida da SIHAD, uma vez que suas bases terapêuticas são praticamente opostas.

No presente estudo, como já discutido anteriormente, não se evidenciou hiponatremia grave em nenhum paciente. Com relação ao volume urinário, praticamente todos os pacientes mostraram-se poliúricos, com grandes variações individuais no balanço de sódio, porém com valores médios considerados como dentro da faixa de normalidade. Na média, os pacientes apresentaram-se normo ou hipernatrêmicos, e não foi documentada a presença de hipovolemia, conforme se pode deduzir da análise das variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC), que não apresentaram alterações significativas. Dessa forma, também a presença de SCPS, pelo menos clinicamente relevante, não pôde ser caracterizada nestes pacientes.

No presente estudo, mais do que os níveis absolutos de  $\text{Na}^+$  sérico, seja hipo ou hipernatremia, observou-se que os pacientes com lesão cerebral grave (de causa traumática ou não) que apresentaram maiores desvios da normalidade desses valores (maiores  $\Delta\text{Na}^+$ ) tiveram uma maior taxa de óbito, reforçando a importância de se monitorizar estreitamente os níveis desse eletrólito durante a evolução do paciente e tentar definir claramente a causa dessas alterações, com a finalidade de se propor terapêuticas e correções no sentido de minimizar o risco de agravamento da lesão cerebral secundária, ou mesmo estimar prognóstico.

Os pacientes do grupo LCG apresentaram uma osmolaridade sérica relativamente elevada em comparação com os limites superiores da faixa de normalidade. Este fato também foi mais expressivo no grupo de pacientes que evoluiu para óbito, contrastando, todavia, com uma osmolaridade urinária proporcionalmente baixa, hipernatremia e tendência a níveis baixos de AVP plasmática, revelando, mais uma vez, que um dos principais estímulos para a secreção de AVP falhou neste grupo. Assim, a presença deste conjunto de achados sugere que eles estejam de fato associados a uma maior

gravidade da lesão cerebral, podendo ser indicativos de mau prognóstico. De fato, Fiser et al. (1987), em um estudo realizado em crianças com LCG que evoluíram para ME, já haviam observado uma incidência de 38% de diabetes insípido.

Não houve correlação entre a osmolalidade sérica e a AVP no presente estudo. Teoricamente, devido à prevalência de osmolalidade sérica elevada, isto deveria estimular a secreção de AVP, como já foi discutido anteriormente, o que levaria a uma correlação positiva entre essas variáveis. O fato de não se observar uma elevação dos níveis circulantes de AVP nestes pacientes sugere uma falência do sistema hipotálamo-hipofisário.

Qureshi et al. (2002) enfatizam que um adequado entendimento do valor prognóstico da hiponatremia e hipernatremia podem influenciar decisões com respeito ao tempo de monitorização dos parâmetros encefálicos na unidade de terapia intensiva e a agressividade de medidas corretivas que poderiam afetar o paciente.

Há uma relevante evidência na literatura de que os distúrbios do sódio e água associados à LCG podem agravar a lesão secundária e conduzir a um dano neuronal irreversível (Agha et al., 2004, 2005; Coenraad et al., 2001; Bracco et al., 2001). Entretanto, há muitas dúvidas relacionadas à distinção das síndromes envolvendo tais distúrbios, particularmente entre a SIHAD e a SCPS.

Os astrócitos, células da glia, ocupam um terço da massa encefálica e estão envolvidos na manutenção da integridade da barreira hematoencefálica e na regulação da água e da homeostase dos íons, e na lesão cerebral grave há um rompimento da BHE e comprometimento do tecido cerebral. A literatura enfatiza que o aumento da permeabilidade dos capilares cerebrais é um dos mais importantes mecanismos responsáveis pela manutenção do edema cerebral em pacientes com LCG e que as alterações do sódio e AVP podem contribuir acentuadamente para a manutenção desta homeostase (Sontheimer, 1992; Coenraad et al., 2001; Agha et al., 2004).

Há um consenso na literatura de que estudos relacionados a este tema devem continuar para um reconhecimento precoce dessas alterações e conseqüente prevenção dos distúrbios que podem provocar a piora da lesão cerebral grave (Agha et al., 2004, 2005; Coenraad et al., 2001; Bracco et al., 2001; Cintra et al., 2004).

No subgrupo NTCE, o balanço de sódio apresentou uma diferença significativa quando foi analisada a interação grupo *vs* tempo, mostrando uma tendência a balanço positivo do íon no D2 em relação ao D3, e a concentração de sódio urinário esteve dentro de valores da normalidade, porém com ampla variação entre os pacientes e sem alterações em sua evolução temporal no grupo total (LCG), nem nos subgrupos TCE *vs* NTCE, como já discutido anteriormente.

Teoricamente, no caso de supressão do aporte de sódio deveria ocorrer redução da excreção renal a valores próximos de zero em torno de 4 a 5 dias e, no caso de aumento do aporte, a excreção renal deveria aumentar (Bracco et al., 2001). Portanto, em situações de hipernatremia deveria ocorrer aumento do sódio urinário e, na hiponatremia, diminuição, o que não foi verificado nos pacientes deste estudo, evidenciando a importância de se monitorizar estreitamente os níveis desses eletrólitos no plasma e na urina desde um momento mais precoce pós-lesão como por um período maior de evolução, no sentido de se obter dados adicionais para um maior esclarecimento do comportamento e eventualmente das possíveis causas dessas alterações.

Os níveis de osmolalidade urinária estiveram baixos durante todo o tempo de avaliação e não houve diferença significativa entre os grupos.

Baylis e Thompson (2001) alegam que quando os níveis plasmáticos de sódio excedem 145mEq/L há um aumento na secreção de AVP, resultando em uma concentração urinária máxima. Dessa forma, a osmolalidade urinária baixa sob condições de hipernatremia pode estar inapropriadamente baixa e consistente com o diagnóstico de DI.

Jackson (1996) afirma que um pequeno aumento da osmolaridade sérica leva a um aumento da secreção de AVP, a qual, por sua vez, aumenta a reabsorção de água livre, o que é evidenciado por uma elevação da osmolaridade urinária, fato que não ocorreu em nosso estudo, evidenciando a prevalência de DI.

No presente estudo o volume urinário esteve relativamente alto. Como já se discutiu anteriormente, a hiperosmolalidade e a hipernatremia são os principais estímulos para a liberação de AVP, que resultaria em retenção de água livre com conseqüente queda da diurese, o que não ocorreu na presente investigação, reforçando a hipótese de disfunção hipotálamo-hipofisária em pacientes com lesão cerebral grave.

**Outras variáveis de interesse e seus comportamentos durante o período de observação: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, glicemia, lactato sérico e variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC).**

As profundas alterações observadas nessas variáveis, especialmente nos pacientes que evoluíram para óbito, revelam uma clara deterioração da função pulmonar e metabólica, expressas pela queda da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e aumentos da glicemia e do lactato sérico neste subgrupo, contrastando com uma estabilização, e até mesmo melhora, nos pacientes que sobreviveram. Tais achados reforçam a hipótese de uma maior gravidade da lesão neurológica nestes pacientes, conforme já sugerido anteriormente pela análise das alterações do balanço de sódio e água.

Delmonico e Reese (1998) afirmam que pacientes com lesão cerebral grave traumática podem apresentar quadros variáveis de disfunção pulmonar, e, às vezes, franco edema pulmonar. Esses pacientes desenvolvem uma permeabilidade capilar anormal, com alterações das forças que governam o fluxo transcapilar de fluidos, com passagem do líquido 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 é controversa em pacientes neurológicos graves, e não parece estar associada apenas a uma combinação de permeabilidade capilar alterada e pressão pulmonar hidrostática elevada (Kramer e Tuynman, 1967). Geralmente, a insuficiência pulmonar é também devida à síndrome do desconforto respiratório agudo (Scheinkestel et al., 1995; Delmonico e Reese, 1998). Esses

dois mecanismos promovem as alterações citadas acima, as quais se manifestam clinicamente com piora dos níveis de gases arteriais, da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e de imagem bilaterais de congestão alveolar na radiografia de tórax.

Também o aparecimento de quadros infecciosos pulmonares, especialmente quando de início precoce, podem afetar profundamente a função pulmonar, prejudicando a oxigenação sanguínea, resultando em injúria cerebral secundária em pacientes com lesão grave do SNC, e medidas preventivas devem ser tomadas para evitar esta complicação (Bronchard, 2004).

Em pacientes com afecções neurológicas centrais graves, há evidências de que o metabolismo celular torna-se anormal, e que isto se deve especialmente às anormalidades endocrinológicas secundárias à perda da função hipotalâmico-hipofisária. Esse déficit polihormonal induziria uma lesão hipóxica metabólica generalizada. Isto viria contribuir também para a perda da capacidade de manutenção do equilíbrio ácido-básico (Nygaard et al., 1990; Jonas e Oduro, 1997; Araújo et al., 2000). Em nosso estudo, os níveis de lactato estiveram mais alterados no grupo que evoluiu para óbito, demonstrando que os pacientes mais graves desenvolvem alterações relevantes no metabolismo celular. Alterações semelhantes, porém mais acentuadas, foram também evidenciadas em pacientes com morte encefálica em nosso estudo anterior (Cintra et al., 2004).

Wartenberg et al. (2006), em um estudo avaliando o impacto de complicações sobre os resultados após HSA, verificaram que a hiperglicemia ocorreu em 30% dos pacientes estudados.

Os níveis de glicemia apresentaram-se substancialmente mais elevados no grupo que evoluiu para óbito. Isto pode ser decorrente de um maior grau de resposta fisiológica ao estresse decorrente de uma maior gravidade da lesão encefálica. De fato, Masson et al. (1993) acreditam que a hiperglicemia parece ser de causa multifatorial, provavelmente relacionada à resistência à insulina, como consequência do estresse, da infusão de catecolaminas e da rápida infusão de soluções contendo glicose.

Níveis elevados de glicose têm um efeito adverso sobre bons resultados para pacientes com AVE (Leigh et al., 2004). Um rigoroso controle dos níveis glicêmicos tem sido associado a uma redução da PIC, do tempo de ventilação mecânica e de convulsões em pacientes neurológicos graves (Van den Berg et al., 2001).

Marmarou et al. (2005), em um estudo avaliando a pressão intracraniana alta e a hipotensão como fatores redutores da pressão de perfusão cerebral em pacientes com lesão neurológica grave, verificaram que a hipertensão intracraniana ( $> 20\text{mmHg}$ ) e a hipotensão arterial (PAM  $< 80\text{mmHg}$ ) foram fatores determinantes para a redução de pressão de perfusão cerebral, mas o fator predominante foi a hipotensão.

A hipotensão é um fator de risco para a mortalidade tanto em pacientes com lesão cerebral grave quanto em outros pacientes com traumas graves admitidos em terapia intensiva (Shafi e Gentilello, 2005).

Alguns estudos têm demonstrado que a hipotensão em pacientes com lesão cerebral grave está associada a pobres resultados. A hipotensão pode ocorrer em qualquer período da lesão cerebral, mas se ocorrer durante o período de ressuscitação a taxa de mortalidade é duplicada. A hipotensão tem sido correlacionada com resultados fatais em adultos com politrauma, incluindo os pacientes com lesão cerebral grave, e medidas para a redução de episódios hipotensivos têm levado a melhores resultados (Coates, 2005).

No presente estudo, as variáveis hemodinâmicas (PAM, FC e PVC) mantiveram-se dentro da faixa de normalidade no grupo total e nos subgrupos, não se observando diferenças significativas entre eles durante o período de observação. Deve-se destacar que hipotensão ou hipovolemia não foi constatada nestes pacientes.

### **Limitações do presente estudo e considerações finais**

Algumas das principais limitações da presente investigação são destacadas a seguir.

1. O desenho do estudo: apesar de prospectivo, foi aberto, sem controles contemporâneos e com amostragem de conveniência, o que impossibilita a extrapolação dos achados aqui obtidos para toda e potencial população alvo da investigação.

2. A amostra de pacientes: devido especialmente à dificuldade de se conseguir vaga para internação em leitos de UTI, esta acabou sendo relativamente heterogênea, havendo a necessidade de inclusão até mesmo de pacientes com complicações pós-procedimentos neurocirúrgicos eletivos para que se conseguisse uma casuística mínima para análise estatística.
3. O tempo estimado entre o início da lesão e a inclusão no estudo: foi relativamente longo, também devido à dificuldade de se conseguir leitos na UTI prontamente, de tal forma que uma importante lacuna (o que acontece na fase hiperaguda da lesão cerebral grave) deixou de ser preenchida.
4. O tempo de observação: foi limitado em cinco dias, o que não reflete com precisão todos os possíveis distúrbios de água e sódio que podem ocorrer em pacientes com lesão cerebral grave durante sua evolução intra-hospitalar, uma vez que há diversos relatos de que estas alterações podem ocorrer precocemente ou em períodos mais tardios da lesão.

Na literatura são freqüentes os relatos de hiponatremia possivelmente secundários à SIHAD e ou à SCPS em pacientes com lesão cerebral grave. A maioria dos estudos incluiu um número consideravelmente maior de pacientes e, alguns, também, períodos maiores de observação, o que não foi possível na presente investigação por uma série de motivos, especialmente por dificuldades de ordem estrutural. Em nosso estudo evidenciamos a ocorrência de hiponatremia, porém não tão expressiva quanto a de hipernatremia. Todos os pacientes apresentaram-se euvolêmicos considerando-se os valores de PVC, os níveis circulantes de AVP permaneceram dentro de valores normais e em nenhum deles foi verificada a ocorrência de hiponatremia grave ( $\text{Na}^+ < 120\text{mEq/L}$ ) no período de observação, não sendo possível o diagnóstico de SIADH ou SCPS neste grupo de pacientes.

Dessa forma, novos estudos prospectivos são necessários para um maior esclarecimento acerca da incidência, fisiopatologia e importância clínica dos distúrbios da água e do sódio em pacientes com lesão cerebral grave. Uma casuística maior e mais uniforme, a aplicação de protocolos rígidos de manuseio dos pacientes desde o resgate até a

unidade de terapia intensiva, a utilização de controles contemporâneos, a inclusão dos pacientes num tempo mais precoce (nas primeiras horas subsequentes ao início da lesão) e a sua observação por um tempo mais longo (de pelo menos duas semanas), além da dosagem seriada de outros hormônios além da AVP, são pré-requisitos essenciais para se atingir estes objetivos.



## ***6- CONCLUSÕES***

- 6.1 - Os níveis plasmáticos de AVP em pacientes com LCG mostraram discretas variações individuais, mas permaneceram dentro da faixa de normalidade na primeira semana de evolução, com valores menores no D5 de observação em relação ao D1. Este comportamento foi semelhante nos sobreviventes em relação aos que foram a óbito.
- 6.2 - A incidência de distúrbios do sódio e da água foi freqüente nestes pacientes, com predomínio de hipernatremia e hiperosmolaridade, alterações estas mais evidentes nos que evoluíram para o óbito, compatíveis com a presença de disfunção hipotálamo-hipofisária posterior nestes pacientes. Hiponatremia grave não foi observada.
- 6.3 - Não houve correlações significativas entre os níveis plasmáticos de AVP e as alterações do sódio e da água nos pacientes com LCG, à exceção de uma fraca correlação negativa com os valores de sódio no primeiro dia de observação.
- 6.4 - O comportamento evolutivo dos níveis plasmáticos de AVP foi semelhante nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral grave traumática (TCE) e não-traumática (NTCE) durante o período de observação.
- 6.5 - A incidência de distúrbios do sódio e da água, com predomínio de hipernatremia e hiperosmolaridade, foi semelhante nos subgrupos de pacientes com lesão cerebral grave traumática (TCE) e não-traumática (NTCE), sugerindo que estas alterações sejam mais decorrentes da gravidade da lesão que de sua causa propriamente dita.
- 6.6 - Alterações importantes da glicemia, da oxigenação sangüínea e do lactato sérico foram observadas nos pacientes com LCG. Nos pacientes que evoluíram para o óbito, houve uma maior tendência à hiperglicemia, uma maior deterioração da relação  $PaO_2/FiO_2$  e um aumento nos níveis de lactato sérico em relação aos sobreviventes durante o período de observação, reforçando a hipótese de uma maior gravidade da lesão, independentemente da causa, neste subgrupo.



## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 371-7.

Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5987-92.

Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gaspero M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6085-92.

Alaca R, Yilmaz B, Gunduz S. Anterior hypopituitarism with unusual delayed onset of diabetes insipidus after penetrating head injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 788-91.

Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-8.

Araújo S, Cintra EA, Bachega EB. Manutenção do potencial doador de órgãos. In: Cintra EA, Nishide VM, Nunes WA. Assistência de enfermagem ao paciente crítico. São Paulo: Atheneu; 2000. p.443-56.

Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976; 10: 104-16.

Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.

Bhardwaj A. Neurological impact of vasopressin dysregulation and hyponatremia. *Ann Neurol* 2006; 59: 229-36.

Baylis PH, Thompson CJ. Diabetes insipidus and hyperosmolar syndromes. In: Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p.285-93.

Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349: 245-9.

Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome *Eur J Intern Med* 2002; 13: 9-14.

Betz AL. Sodium transport in capillaries isolated from rat brain. *J Neurochem* 1983; 41: 1150-7.

Blackburn RE, Samson WK, Fulton RJ, Stricker EM, Verbalis JG. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am J Physiol* 1995; 269(2pt2): R245-51.

Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 679-91.

Boto GR, Gomez PA, De La Cruz J, Lobato RD. Severe head injury and the risk of early death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1054-9.

Boughey JC, Yost MJ, Bynoe RP. Diabetes insipidus in the head-injured patient. *Am Surg* 2004; 70: 500-3.

Boulard G, Marguinaud E, Sesay M. Osmotic cerebral edema: the role of plasma osmolarity and blood brain barrier. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 215-9.

Bracco D, Favre JB, Ravussin P. Les hyponatremies en neuroréanimation: syndrome de perte de sel et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20: 203-12.

Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004; 100: 234-9.

Burrell LM, Lambert HJ, Baylis PH. Effect of natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 1991; 260(3pt2): R475-9.

Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NM, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999; 100(suppl): II244-6.

Cintra EA, Maciel JA Jr, Araújo S, Castro M, Martins EF, Falcão ALE, et al. Vasopressin serum levels in patients with severe brain lesions and in brain-dead patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2A): 226-32.

Coates BM, Vavilala MS, Mack CD, Muangman S, Suz P, Sharar SR, et al. Influence of definition and location of hypotension on outcome following severe pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 2645-50.

Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC, Bolk JH. Hyponatremia in intracranial disorders. *Neth J Med* 2001; 58: 123-7.

Cort JH. Cerebral salt wasting. *Lancet* 1954; 1: 752-4.

Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971; 94: 165-72.

Cserr HF, De Pasquale M, Patlack CS. Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolality in rats. *Am J Physiol* 1987; 253(suppl 3): F522-9.

Dantas Filho VP, Falcão ALE, Sardinha LAC, Facure JJ, Araújo S, Terzi RGG. Fatores que influenciaram a evolução de 206 pacientes com traumatismo craneencefálico grave. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2-A): 313-8.

Delmonico FL, Reese JC. Organ donor issues for the intensive care physician. *J Intensive Care Med* 1998; 13: 269-78.

Dietz JR. Mechanism of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 8-17.

Dimopoulou I, Tsagarakis S. Hypothalamic-pituitary dysfunction in critically ill patients with traumatic and non-traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1020-8.

Diringuer MN. Management of sodium abnormalities in patients with CNS disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 427-47.

Dóczy T, Bende J, Huszka E, Kiss J. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1981; 9: 394-7.

Donati-Genet PC, Dubuis JM, Girardin E, Rimensberger PC. Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury: an important clinical entity. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1094-7.

Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med* 1987; 316: 1070-4.

Elovic EP. Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. Part I. *J Head Trauma Rehabil* 2003; 18: 541-3.

Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994; 235: 527-41.

Espiner EA, Leiks R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton MC, et al. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 629-35.

Fiser DH, Jimenez JF, Wrape V, Woody R. Diabetes insipidus in children with brain death. *Crit Care Med* 1987; 15: 551-3.

Flear CT, Gill GV, Burn J. Hyponatremia: mechanism and management. *Lancet* 1981; 2: 26-31.

Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2<sup>nd</sup> ed., New York: J. Wiley & Sons; 1981. 321p.

Fonseca JS, Martins GA. *Curso de Estatística*. 5<sup>a</sup> ed., São Paulo: Editora Atlas; 1994. 317p.

Franceschini R, Tenconi GL, Zoppoli F, Barreca T. Endocrine abnormalities and outcome of ischaemic stroke. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 458-65.

Ganong WF, Hume DM. The effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal, and adrenocortical function in the dog. *Endocrinology* 1956; 59: 293-301.

Geheb MA. Clinical approach to the hyperosmolar patient. *Crit Care Clin* 1987; 3: 797-815.

Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1997; 23: 47-142.

Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 1992; 54: 851-7.

Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol* 1993; 386(Suppl): 1-23.

Griffin JM, Hartley JH Jr, Crow RW, Schatten WE. Diabetes insipidus caused by craniofacial trauma. *J Trauma* 1976; 16: 979-84.

Gullans SR, Verbalis JG. Control of brain volume during hyperosmolar e hypoosmolar conditions. *Annu Rev Med* 1993; 44: 289-301.

Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurg* 1996; 38: 152-60.

Hassan A, Crompton JL, Sandhu A. Traumatic chiasmal syndrome: a series of 19 patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 273-80.

Huang W, Yang Y, Wu S, Jin Z, Bao D, Gan H. Early changes of arginine vasopressin and angiotensin II in patients with acute cerebral injury. *Chin J Traumatol* 2001; 4: 161-3.

Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, et al. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 2198-203.

Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> ed., New York: McGraw Hill; 1996. p.715-31.

Jonas M, Oduro A. Management of the multi-organ donor. In: Higgins RS, Sanches JA, Lorber MI, Baldwin JC. The multiorgan donor selection and management. Tokyo: Malden, Blackwell Science; 1997. p.123-39.

Jóo F, Rakonczay YZ, Wollemann M. cAMP-mediated regulation of the permeability in the brain capillaries. *Experientia* 1975; 31: 582-4.

Kamoi K, Toyama M, Takagi M, Koizume T, Niishiyama K, Takahashi K, et al. Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders. *Endocr J* 1999; 46: 269-77.

Kaufman HH, Timberlake G, Voelker J, Pait TG. Medical complications of head injury. *Med Clin North Am* 1993; 77: 43-60.

Kalsbeek WD, McLaurin RL, Harris BS 3<sup>rd</sup>, Miller JD. The national head and spinal cord injury: major survey findings. *J Neurosurg* 1980; 53(suppl): S19-31.

Kramer W, Tuynman JA. Acute intracranial hypertension – an experimental investigation. *Brain Res* 1967; 6: 686-705.

Kuller LH. Epidemiology and prevention of stroke, now and in the future. *Epidemiol Rev* 1999; 22: 14-7.

Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, et al. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol* 1996; 46: 500-8.

Laszló FA, Varga C, Dóczy T. Cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 133: 122-33.

Lefauconier JM, Hawan JJ. The blood-brain barrier. II. Physiological data. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140: 3-13.

Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004; 35: 1903-7.

Levin ER, Gardner DG, Samson WQ. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.

Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13-22.

Marmarou A, Saad A, Aygok G, Rigsbee M. Contribution of raised ICP and hypotension to CPP reduction in severe brain injury: correlation to outcome. *Acta Neurochir* 2005; 95 (Suppl): 277-80.

Marmarou A, Takagi H, Shulman K. Biomechanics of brain edema and effects on local cerebral blood flow. *Adv Neurol* 1980; 28: 345-58.

Masson F, Thicoipe M, Gin H, de Mascarel A, Angibeau RM, Favarel-Garrigues JF, et al. The endocrine pancreas in brain dead donors. A prospective study in 25 patients. *Transplantation* 1993; 56: 363-7.

Mather HM, Ang V, Jenkins JS. Vasopressin in plasma and CSF of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 216-9.

Mayer SA. Fluid management in subarachnoid hemorrhage. *Neurologist* 1995; 1:71-85.

McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-6.

Miller M. Syndromes of excess antidiuretic hormones release. *Crit Care Clin* 2001; 17: 11-23.

Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 345-53.

Milliken GA, Johnson DE. Analysis of messy data. Volume I: designed experiments. New York: van Nostrand Reinhold Co, 1984. 473p.

Mocharla R, Schexnayder SM, Glasier CM. Fatal cerebral edema and intracranial hemorrhage associated with hypernatremic dehydration. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 785-7.

Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 3<sup>rd</sup> ed., New York: John Wiley & Sons; 1991. 649p.

Moreira, AC. Radioimunoensaio da vasopressina: montagem e padronização. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1995; 39: 54.

Morel F, Imbert-Teboul M, Chabardes D. Receptors to vasopressin and others hormones in the mammalian kidney. *Kidney Int* 1987; 31: 512-20.

Moritz ML, Ayus JC. The changing pattern of hypernatremia in hospitalized children. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 435-9.

Moritz ML, Ayus JC. Hospital-induced hyponatremia. *J Pediatr* 2005; 147: 273-4; author reply 274-5.

Narotam P, Kemp M, Buck R, Gouws E, van Dellen JR, Bhoola KD. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; 34: 982-8.

Notman DD, Morteck MA, Moses AM. Permanent diabetes insipidus following head trauma: observations on ten patients and an approach to diagnosis. *J Trauma* 1980; 20: 599-602.

Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and outcome: a 6-year review from a level-1 trauma center. *J Trauma* 1990; 30: 728-32.

Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1694-702.

Peters JP, Welt LG, Sims EA, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.

Qu F, He X, Lu W, Wang Y. Neurohypophysial AVP concentration in stroke patients. *Chin Med J* 1995; 108: 259-61.

Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 50: 749-55; discussion: 756.

Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A. Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracranial hemorrhage associated with hypertonic saline infusion: a rebound phenomenon? *J Neurosurg Anesthesiol* 1998; 10:188-92.

Rabinstein AA, Wijdicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist* 2003; 9: 290-300.

Reid IA, Schwartz J. Role of vasopressin in the control of blood pressure. *Front Neuroendocrinol* 1984; 8: 171-97.

Robertson GL. Regulation of vasopressin secretion. In: Seldin DW, Giebisch G. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2<sup>nd</sup> ed., New York: Raven Press; 1992. p.1595-613.

Rose CR, Deitmer JW. Evidence that glial cells modulate extracellular pH transiently induced by neuronal activity in the leech central nervous system. *J Physiol (Lond)* 1994; 481(pt1): 1-5.

Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tahtela R, Valimaki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1395-8.

Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 51-9.

Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and non-osmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236: F321-32.

Schwartz WB, Bennet W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 12: 529-42.

Seckl JR, Dunger DB. Post-operative diabetes insipidus. *BMJ* 1989; 298: 2-3.

Shafi S, Gentilello L. Hypotension does not increase mortality in brain-injured patients more than it does in non-brain-injured patients. *J Trauma* 2005; 59: 830-4; discussion: 834-5.

Share L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68: 48-84.

Shimoda M, Yamada S, Yamamoto J, Tsugane R, Sato O. Atrial natriuretic polypeptide in patients with subarachnoid hemorrhage due to aneurysmal rupture. Correlation to hyponatremia. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 97: 53-61.

Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience* 2004; 129: 877-96.

Smith QR, Rapoport SI. Cerebrovascular permeability coefficients to sodium, potassium and chloride. *J Neurochem* 1986; 46: 1732-42.

Sofroniew MV, Weindl A. Projections from the parvocellular vasopressin and neurophysin-containing neurons of the suprachiasmatic nucleus. *Am J Anat* 1978; 153: 391-429.

Sontheimer H, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in glia: properties and possible functions. *Trends Neurosci* 1996; 19: 325-31.

Sontheimer H. Astrocytes, as well as neurons, express a diversity of ion channels. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70(suppl): S223-38.

Sorensen PS, Gjerris F, Hammer M. Cerebrospinal fluid vasopressin and increased intracranial pressure. *Ann Neurol* 1984; 15: 435-40.

Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic atrial (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 529-33.

Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 255-68.

Takaku A, Shindo K, Tanaka S, Mori T, Suzuki J. Fluid and electrolyte disturbance in patients with intracranial aneurysm. *Surg Neurol* 1979; 11: 349-56.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-4.

Tenedieva VD, Lyamin PV, Nepomnyaschi VP. The plasma and CSF vasopressin levels in brain tumors with brain edema. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 60(suppl): 387-9.

The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), version 6.12. SAS Institute Inc, Cary, NC, US 1989- 1996.

Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Inter Med* 1986; 1: 380-5.

Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1584-7.

Tsagarakis S, Tzanela M, Dimopoulou I. Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary* 2005; 8: 251-4.

Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 2004; 129: 1021-9.

Van Baalen B, Odding E, Maas AI, Ribbers GM, Bergen MP, Stam HJ. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcomes. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 9-18.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359-67.

Verbalis JG. Inappropriate antidiuresis and other hypoosmolar states. In: Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p.293-305.

Vingerhoets F, de Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolality in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "cerebral salt wasting syndrome". Acta Neurochir (Wien) 1988; 91: 50-4.

Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2006; 34: 617-23; quiz: 624.

Welt IG, Seldin DW, Nelson WPI, German WJ, Peters JP. Role of the central nervous system in metabolism of electrolytes and water. Arch Inter Med 1952; 90: 355-78.

Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysm: is fluid restriction harmful? Ann Neurol 1985; 17: 137-40.

Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurismal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1991; 22: 1519-24.

Wong MF, Chin NM, Lew TW. Diabetes insipidus in neurosurgical patients. Ann Acad Med Singapore 1998; 27: 340-3.

World Health Organization. International classification of impairments disabilities and handicaps. Geneva: WHO; 1980. 157p.

Yang Y, Huang W, Lu X. Early changes of endothelin, nitric oxide and arginine vasopressin in patients with acute cerebral injury. Chin J Traumatol 2002; 5: 259-62.

Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol* 1991; 12: 209-30.

Zamir N, Haas M, Dave JR, Zukowaska-Grojec Z. Anterior pituitary gland modulates the release of atrial natriuretic factor from cardiac atria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 541-5.



## ***8- APÊNDICES***

**APÊNDICE 1-** Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas de número 211/2002 .



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP  
(0\_19) 3788-8936  
Fax (0\_19) 3788-8925  
[cep@head.fam.unicamp.br](mailto:cep@head.fam.unicamp.br)

CEP, 18/06/02

(Grupo III)

Parecer Projeto: N° 211/2002

## **1-IDENTIFICAÇÃO**

**PROJETO: "NÍVEIS DE ARGININA-VASOPRESSINA EM PACIENTES COM LESÃO CEREBRAL GRAVE"**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eliane de Araújo Cintra

INSTITUIÇÃO: Departamento de Neurologia/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 24/05/2002

## **II – OBJETIVOS**

Verificar a importância clínica da arginina-vasopressina na lesão cerebral grave, correlacionando seu nível com o de outras variáveis clínicas e laboratoriais.

### **III – SUMÁRIO**

Avaliação do nível de arginina-vasopressina sérica em pacientes com lesão cerebral grave (LCG), em um período de 72 horas, durante a internação hospitalar, documentando, em cada caso, a evolução das variáveis clínicas, cárdio-circulatórias e laboratoriais, correlacionando-as com os níveis da variável dependente.

### **IV – COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Estudo bem estabelecido sob o aspecto metodológico e sem qualquer risco aos pacientes que nele forem incluídos, permitindo antever o sucesso do projeto ante a hipótese de trabalho aventada.

### **V – PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

### **VI – INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS Item IV. 1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador de desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das reais razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

**Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.**

## **VII – DATA DA REUNIÃO**

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de junho de 2002.

**Prof. Dr. Sebastião Araújo**

PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

\*ORIGINAL ASSINADO

## APÊNDICE 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DO PROJETO:** “Níveis de arginina-vasopressina em pacientes com lesão cerebral grave”.

**PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:** Eliane de Araújo Cintra e Prof. Dr. Sebastião Araújo.

Este documento tem a finalidade de lhe prestar esclarecimentos acerca de um estudo que será realizado na UTI-HC-UNICAMP. É importante que você leia com atenção as informações a seguir, e, caso sinta-se plenamente esclarecido, solicitaremos o seu consentimento para permitir a participação de seu parente neste projeto de pesquisa.

### JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os pacientes com lesão cerebral grave (LCG) apresentam alterações da pressão arterial, da frequência dos batimentos cardíacos e da temperatura do corpo. Essas alterações variam de um indivíduo para outro e também variam de acordo com o grau de lesão cerebral.

Quando o paciente sofre uma lesão cerebral grave, como é o caso de seu parente, seja por traumatismo ou derrame (sangramento), diversos hormônios normalmente produzidos pelo organismo ficam alterados no sangue. Dentre esses hormônios, existe um em especial, chamado de “arginina-vasopressina”, ou simplesmente “vasopressina”, que é muito importante no controle da pressão arterial e da função renal (produção de urina) em pacientes graves. Em algumas situações onde ocorre uma grande diminuição da pressão arterial, este hormônio pode estar abaixo dos níveis que seriam considerados normais. Em pacientes com lesão cerebral grave, como é o caso de seu parente, ainda não se sabe com precisão qual é o comportamento e qual a importância exata desse hormônio, e se o fato dele estar alterado (baixo ou alto) pode afetar a recuperação do doente.

Dessa forma, a realização do presente estudo seria importante para se conseguir novas informações. Assim, os médicos que cuidam de pacientes com problemas iguais aos de seu parente poderiam saber com mais certeza o que acontece com esse hormônio e qual a sua importância para o tratamento e acompanhamento da evolução dos mesmos.

O seu parente apresenta uma lesão cerebral considerada grave. Neste caso, a dosagem da vasopressina é importante para um melhor entendimento do que acontece com a sua pressão arterial e com o funcionamento do seu rim.

### OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo principal do presente estudo é dosar (medir) os valores sanguíneos da vasopressina (um hormônio) em pacientes com lesão cerebral grave (ocasionada por traumatismo ou derrame), durante um período 05 (cinco) dias, para verificar se esse hormônio tem alguma importância nas alterações da pressão arterial e do funcionamento do rim que ocorrem nesses casos.

### PROCEDIMENTOS EXTRAS A QUE O PACIENTE SERÁ SUBMETIDO, ALÉM DOS JÁ ROTINEIRAMENTE PADRONIZADOS PARA O TRATAMENTO DESSES CASOS NA UTI

Para a dosagem da vasopressina, que será acompanhada das dosagens de outros elementos do sangue (glicose, sódio, potássio, uréia, creatinina, osmolaridade plasmática e lactato), exames estes que já são realizados rotineiramente durante os cuidados oferecidos aos pacientes graves na UTI, serão necessárias as coletas de 10-15ml (o equivalente a uma colher de sopa) de sangue nas manhãs do 1º, 2º, 3º e 5º dias de internação.

Esclarecemos que esta quantidade de sangue que será colhida do seu parente é pequena (um total de 40-60ml) e não lhe trará nenhum problema adicional. Para que você tenha uma idéia comparativa, numa doação de sangue são colhidos cerca de 400ml (uma quantidade sete vezes maior que a que será colhida do paciente).

Esclarecemos também que essas amostras de sangue serão colhidas preferencialmente de um cateter (tubo) que já esteja colocado na veia do paciente, o que não lhe causará nenhuma dor. Eventualmente, poderá ser necessária a punção de uma veia do braço ou da mão do paciente para realizar tal coleta. Essa punção, se necessária, será sempre feita por uma enfermeira especializada, com uma agulha fina, e não causará nenhum transtorno doloroso para o paciente, que está sedado. Ocasionalmente, uma pequena mancha roxa poderá aparecer no local da picada da agulha, mas não tem nenhuma gravidade e desaparecerá em poucos dias.

Além dessas amostras de sangue, toda a urina do paciente será guardada e enviada ao laboratório, pela manhã, durante quatro dias, para que alguns exames sejam realizados (sódio, potássio e osmolaridade). Isto não causará nenhum transtorno ao paciente, e permitirá que nós possamos saber se o hormônio (vasopressina) está interferindo com a função renal do mesmo.

O paciente não será submetido a nenhum outro procedimento diferente dos já padronizados para os casos de lesão cerebral grave, além dos necessários para este estudo e já citados acima.

## BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não haverá nenhum benefício direto para o paciente durante este estudo. Porém, os resultados deste trabalho poderão trazer informações importantes para se aprimorar o tratamento de outros pacientes com lesões cerebrais graves em futuro.

Esclarecemos que o seu parente, independentemente do fato de participar ou não do estudo, sempre estará recebendo o melhor tratamento disponível neste hospital para estes casos.

## OUTRAS INFORMAÇÕES

- 1) Você tem a garantia de receber quaisquer informações adicionais ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
- 2) A sua recusa em autorizar a participação do seu parente no presente estudo não trará qualquer prejuízo ao tratamento do mesmo, que continuará sendo feito de acordo com os melhores recursos disponíveis neste hospital.
- 3) Você estará livre para desautorizar a participação de seu parente no estudo a qualquer tempo, mesmo que você tenha permitido a sua participação inicialmente.
- 4) As informações obtidas pelo estudo serão estritamente confidenciais, estando garantidos a privacidade e o anonimato do paciente na apresentação ou publicação dos resultados.
- 5) Os resultados do estudo destinam-se exclusivamente à apresentação em congressos especializados, bem com à publicação em revistas da área de saúde.
- 6) Você tem o direito de obter informações sobre os resultados dos exames que foram colhidos, a qualquer tempo do estudo.
- 7) Não haverá compensações financeiras, nem também qualquer tipo de gasto adicional, para você, ao permitir a participação do paciente neste estudo.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos do estudo, EU .....,  
IDADE ....., GRAU DE PARENTESCO .....,  
RG....., ENDEREÇO.....  
.....  
....., autorizo a participação de meu parente

NOME.....  
....., IDADE ....., HC .....,  
neste estudo, concordando com o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,  
datando e assinando abaixo.

DATA: ...../...../.....

ASSINATURA: .....

.....  
ELIANE DE ARAÚJO CINTRA – COREN-SP: 33467 – FONE: 3788-7830

.....  
PROF. DR. SEBASTIÃO ARAÚJO – CRM-SP: 31631 – FONE: 3788-7830

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – FCM-UNICAMP – 3788-8936

### APÊNDICE 3- Planilha de dados dos pacientes incluídos no estudo.

Nome	HC	Diagnóstico	Cirurgia	ECGL	I	OB	SX
1- JC	8328571	AVEI hemisfério D	CD	7	63	N	M
2- NM	8335716	HSA inundação ventricular	DVE	6	37	S	F
3- AMS	8354205	TCE	N	7	31	S	M
4- AMO	8358295	TCE - contusão lobo temporal	N	4	31	N	M
5- JM	8365608	AVEI hemisfério esquerdo	CD	7	28	N	M
6- ELF	8366022	HSA - inundação ventricular	S/DVE	5	48	S	F
7- PPL	5745095	H. epidural FTP esquerdo	CD	3	33	S	M
8- OCO	8398411	AVEH, HIP paratálâmico direito	CD	3	73	N	M
9- HM	8428656	H. subdural	CD + DHE	3	28	S	M
10- MI	8465485	H. subdural	N	8	42	S	M
11- JMS	8486515	TCE, Edema FP esquerdo	CD	8	36	S	M
12- ARP	8523868	H. epidural	DHE	3	45	N	M
13- DCS	8535515	TCE contusão TP direita	N	7	48	N	M
14- MAS	8560854	HSA pós-traumática	N	7	41	N	F
15- CLB	8607648	H. subdural FTP esquerda	DHSD	8	41	N	M
16- AAS	8700026	TCE – HSA pós-traumática	N	8	28	N	M
17- HJB	8735154	TCE, EC, SW	CD	8	45	N	M
18- LAL	6707143	TCE, EC	N	8	23	S	M
19- FCA	8780759	H. subdural	CD	3	31	N	M
20- IAG	7568126	EC - PO	DVE	3	44	N	M
21- ZAM	8202987	H. epidural	DH	8	56	N	M
22- ELB	8831671	HSA, HIP	CACM	8	18	S	M
23- LGS	8881862	Contusão TP esquerda, HIP	DHIP, CD	6	31	N	M
24- LCF	8637417	EC - PO	CD	6	40	S	M
25- WAP*	8895986	TCE frontal	CD	3	18	S	M
26- JAG	7889548	AVCH putâmen	N	7	46	N	M
27- JBS	8903048	TCE	N	3	30	N	M
28- ABS	8929311	TCE, fratura FP direita	DHE	3	24	S	M
29- SR	8965365	TCE explosão de LT	CD	3	45	S	M
30- GE	8965365	TCE, H. subdural P. esquerdo	CD	8	93	N	M
31VAL	8965333	TCE, CFB, HSA – PT	N	8	20	N	F
32 EMG	9022489	AVEI	CD	8	35	N	M
33MCCS	7918123	H. epidural TP e AVEH	DHE	4	24	S	F
34 MIBS	9033614	AVEH, HSA	DVE	3	55	S	F
35 EMS	9049326	TCE H. subdural esquerdo CTE	N	7	25	S	M
36JZ	9071515	TCE LAD	N	7	23	N	M
37 BDC	9073562	TCE – EC	CD	6		N	

AVEH = acidente vascular encefálico hemorrágico; AVEI = acidente vascular encefálico isquêmico; CACM = clipagem de aneurisma de artéria cerebral média; CD = craniectomia descompressiva; CFB = contusão frontal bilateral; CTE = contusão temporal esquerda; DH = drenagem de hematoma; DHE = drenagem de hematoma epidural; DHIP = drenagem de hematoma intra-parenquimatoso; DHSD = drenagem de hematoma subdural; DVE = derivação ventricular externa; EC = edema cerebral; ECGL = escala de coma de Glasgow; FP = fronto-parietal; FTP = fronto-temporo-parietal; H = hematoma; HIP = hemorragia intra-parenquimatosa; HSA = hemorragia subaracnóideia; I = idade; LAD = lobo anterior direito; LT = lobo temporal; N = não; OB = óbito; P = parietal; PO = pós-operatório; SX = Sexo; SW = *swelling*; TCE = trauma craniocéfálico; TP = temporo-parietal.

**APÊNDICE 3-** Planilha de dados dos pacientes incluídos no estudo (continuação).

num	TI	TIOB	BalNa2	BalNa3	BalNa5	Na1	DNa1	Na2	DNa2	Na3	DNa3	Na5	DNa5	diur242	diur243	diur245
1	24		-59,00	274,40	-234,30	141	0	141	0	137	0	135	0	4250	2150	3950
2	44	11	1015,00	259,00	-52,00	135	0	159	14	146	0	151	6	11850	11600	8250
3	36	82	-117,70	-395,49	-102,60	154	9	153	8	127	8	133	2	5550	3550	8250
4	68		-487,09	10,89	-150,78	138	0	134	1	148	0	136	0	5700	2250	4900
5	37		-86,76	-238,81	-89,80	140	0	134	1	137	0	134	1	3850	6630	6300
6	12	7	-577,35	-665,00	-403,00	136	0	138	0	141	0	159	14	7150	4480	5151
7	24	5	135,33	141,00	124,50	150	5	160	15	154	9	146	0	8120	6550	3850
8	48		497,00	-370,00	-145,00	137	0	142	0	143	0	141	0	2220	3675	2100
9	48	85	414,11	-302,01	26,50	139	0	157	12	158	13	167	22	9450	13350	10150
10	72	29	-310,73	362,00	-201,96	127	8	121	14	127	8	130	5	3600	4950	4100
11	72	7	573,10	1,00	10,00	139	0	182	37	170	24	168	23	3015	11500	910
12	36		147,00	-212,79	-433,20	136	0	139	0	137	0	137	0	1750	2750	3330
13	52		-83,33	-473,34	-279,33	140	0	136	0	134	0	142	0	4200	4300	4150
14	48		-231,30	-121,38	-495,86	154	9	149	4	146	0	138	0	5000	2850	3000
15	21		-712,25	-128,91	-326,00	147	0	142	0	146	0	146	0	6000	5200	8100
16	38		-333,44	-248,81	-291,85	141	0	144	0	146	1	142	0	6800	6050	6850
17	48		-400,35	3,92	-727,54	139	0	135	0	133	2	130	5	3700	2400	10600
18	18	12	476,70	-50,74	153,84	134	1	137	0	136	0	138	0	3800	5550	5500
19	30		-96,64	-105,50	-84,00	148	0	145	0	132	3	136	0	3600	2600	5300
20	18		203,60	-345,00	-352,60	135	0	143	0	139	0	134	1	8400	4800	7700
21	24		898,00	-283,08	-543,48	138	0	132	3	134	1	135	0	1750	4600	5750
22	45	18	70,12	-315,97	-26,92	132	3	128	7	133	2	134	1	2250	4750	2550
23	45		-509,33	-85,03	-370,98	137	0	134	1	134	1	138	0	5500	4000	6500
24	45	52	-636,75	-876,20	50,15	145	0	151	6	131	4	126	9	8500	7350	2200
25	48	8	220,16	201,18	179,68	135	0	146	0	148	0	148	0	2860	1700	2250
26	72		-20,12	457,64	76,68	144	0	152	7	161	16	162	17	6270	5550	7200
27	24		97,58	-125,43	112,67	147	2	146	0	153	8	138	0	5650	7100	2000
28	72	10	-117,70	583,07	-35,99	132	3	133	2	135	0	138	0	5700	1750	2130
29	16	9	222,70	-119,56	-439,01	135	0	151	6	154	9	158	13	8850	7250	9700
30	12		-340,40	702,63	403,02	141	0	133	2	136	0	143	0	3200	4580	3130
31	72		-403,31	-475,00	-702,76	139	0	138	0	141	0	136	0	4330	5780	5850
32	24		-459,08	-80,40	255,26	138	0	132	3	138	0	140	0	6820	7600	1450
33	24	9	-123,49	337,20	321,85	142	0	143	0	156	11	162	17	4100	4700	3200
34	31	13	26,35	-8,94	325,41	139	0	141	0	142	0	129	6	1950	2915	2650
35	42	5	-215,32	-635,46	-73,40	154	9	157	12	155	10	151	6	5910	6700	3250
36	24		59,70	-34,00	-201,80	133	2	135	0	135	0	136	0	2405	4100	3050
37	27		-343,40	-676,37	-289,63	136	0	133	2	129	6	138	0	5112,5	3700	3250

**APÊNDICE 3-** Planilha de dados dos pacientes incluídos no estudo (continuação).

num	Mtl1	Mtl2	Mtl3	Mtl5	Naur1	Naur2	Naur3	Naur5	AVP1	AVP2	AVP3	AVP5	osmS1	Dosm1
1	250	395	250	0	25	33	162	69	3,75	2,35	0,75	0,15	306,00	11,00
2	0	1400	450	550	69	79	95	79	2,75	1,10	1,55	0,75	296,00	1,00
3	600	0	450	650	311	65	153	61	0,15	0,15	1,15	0,92	322,00	27,00
4	150	550	200	0	140	107	86	97	0,14	0,62	0,85	0,14	293,00	0,00
5	0	0	0	0	205	110	120	112	1,15	0,14	0,97	1,25	285,00	0,00
6	300	1100	1200	1400	66	72	70	57	1,35	3,50	2,50	3,50	295,00	0,00
7	500	0	0	0	42	3	53	24	1,05	1,45	1,00	0,14	321,99	26,99
8	0	0	0	0	75	73	171	286	2,00	3,37	5,75	2,00	308,00	13,00
9	0	850	200	0	113	55	44	20	3,37	0,75	0,92	0,15	297,00	2,00
10	0	0	0	0	166	177	127	144	1,00	2,35	1,45	1,05	275,02	0,00
11	0	0	0	0	80	80	33	203	1,55	0,14	0,14	0,14	286,00	0,00
12	0	0	0	0	51	223	134	151	0,14	0,62	0,14	0,14	290,00	0,00
13	100	200	100	200	123	93	143	150	1,12	0,75	1,20	0,72	300,00	5,00
14	0	0	0	0	71	98	145	222	0,75	0,85	1,30	0,15	330,00	35,00
15	0	0	0	0	63	189	103	73	0,92	0,14	0,15	0,15	317,00	22,00
16	100	400	0	0	137	104	117	109	1,30	1,70	2,10	2,60	291,00	0,00
17	0	0	0	0	173	165	174	123	0,90	0,80	0,14	1,00	296,96	1,96
18	0	700	600	550	80	49	57	169	2,70	2,40	1,90	4,70	286,00	0,00
19	0	0	0	0	122	85	201	155	1,30	1,10	1,40	0,80	318,00	23,00
20	100	400	0	0	143	48	165	136	2,10	5,20	1,70	1,10	290,00	0,00
21	0	0	0	0	17	100	131	138	1,70	0,90	1,40	1,25	288,00	0,00
22	0	0	400	900	256	220	153	116	4,70	2,00	2,00	1,80	284,00	0,00
23	0	0	0	0	61	136	215	120	1,00	1,10	1,40	1,40	292,00	0,00
24	0	0	0	0	7	12	182	262	1,20	1,10	3,50	1,10	317,00	22,00
25	0	1250	0	0	49	53	78	103	2,60	4,20	2,70	2,00	299,00	4,00
26	0	208	0	0	54	105	38	47	1,40	1,90	0,80	1,00	323,00	28,00
27	0	0	0	0	49	98	71	136	2,60	1,30	2,20	0,50	314,00	19,00
28	0	100	0	0	114	106	126	132	4,50	2,60	2,70	8,00	286,00	0,00
29	0	500	400	400	50	25	90	93	1,20	2,60	2,20	1,40	290,00	0,00
30	0	800	500	450	64	114	144	103	1,50	3,50	1,00	1,80	295,95	1,00
31	0	0	0	0	214	177	168	178	0,60	1,50	1,10	2,10	294,00	0,00
32	0	0	0	0	13	117	81	191	1,90	1,90	1,50	2,10	298,00	3,00
33	0	100	150	0	141	132	22	55	5,20	4,40	2,40	2,60	302,00	7,00
34	0	100	150	0	0	19	160	189	2,00	1,60	1,50	1,10	285,00	0,00
35	0	0	500	0	183	131	99	102	2,50	2,00	1,30	4,70	326,00	31,00
36	0	0	0	0	94	67	75	151	17,50	2,20	1,80	1,90	285,00	0,00
37	0	0	0	0	217	329	212	114	3,00	1,70	2,30	1,20	291,02	0,00

**APÊNDICE 3-** Planilha de dados dos pacientes incluídos no estudo (continuação).

num	osmS5	Dosm5	PAM1	PAM2	PAM3	PAM5	PVC1	PVC2	PVC3	PVC5	FC1	FC2	FC3	FC5	PaO2FiO1
1	280,00	0,00	113	103	113	110	10	11	10	12	87	69	74	80	116,00
2	321,00	26,00	112	106	147	139	9	8	9	12	75	75	110	82	76,70
3	290,00	0,00	107	83	120	48	19	17	13	20	65	83	71	120	350,00
4	289,00	0,00	94	100	97	86	20	17	17	12	90	116	103	91	351,20
5	286,00	0,00	112	94	100	93	11	12	4	6	54	54	65	70	435,00
6	338,00	43,00	104	110	92	97	10	13	12	15	119	96	89	100	175,40
7	314,00	19,00	104	75	138	134	6	7	16	16	106	140	144	150	375,00
8	305,01	10,01	116	110	106	93	9	11	7	11	72	80	106	86	377,00
9	353,02	58,02	87	88	123	98	16	8	18	9	101	104	87	80	466,00
10	281,00	0,00	120	125	96	133	20	17	13	14	95	111	123	123	271,00
11	356,00	61,00	81	81	72	59	9	9	8	18	108	108	101	75	249,00
12	297,00	2,00	94	96	120	116	10	12	10	12	70	97	95	110	295,00
13	305,00	10,00	88	107	149	105	12	9	15	12	98	53	56	79	265,00
14	291,00	0,00	88	105	94	82	16	12	14	10	80	74	102	81	178,00
15	297,00	2,00	90	86	120	103	5	6	6	10	105	114	122	132	387,00
16	292,00	0,00	92	102	95	86	10	13	10	15	94	73	88	91	191,00
17	277,00	0,00	76	76	81	70	21	17	22	18	101	89	85	71	148,50
18	300,00	5,00	119	99	134	107	14	8	8	10	114	114	114	118	350,00
19	291,00	0,00	120	101	123	108	13	15	17	15	58	57	100	102	250,00
20	288,00	0,00	93	80	81	107	8	10	10	11	101	90	80	69	367,00
21	292,00	0,00	119	102	138	120	13	15	13	15	82	65	135	115	171,00
22	279,00	0,00	87	85	80	118	20	16	12	9	60	51	66	134	372,00
23	295,00	0,00	102	118	105	109	9	10	11	4	92	74	128	121	301,00
24	274,00	1,00	73	97	115	106	3	15	13	13	128	94	55	65	395,00
25	322,00	27,00	133	115	103	93	12	18	18	16	74	90	80	76	210,00
26	360,00	65,00	102	101	105	102	5	10	11	12	74	86	113	83	270,00
27	295,00	0,00	120	110	90	104	11	10	10	18	84	112	105	94	360,00
28	302,00	7,00	99	110	97	101	9	20	17	20	78	122	88	62	295,00
29	333,00	38,00	115	87	94	79	15	13	12	20	72	87	84	94	335,00
30	303,00	8,00	85	94	130	89	11	12	12	12	120	104	100	100	312,00
31	290,00	0,00	114	122	126	92	17	18	17	8	95	122	83	100	247,00
32	296,00	1,00	77	81	77	96	12	19	15	13	110	113	113	127	317,00
33	340,00	45,00	104	79	91	81	8	12	11	12	104	86	99	87	126,00
34	277,00	0,00	88	87	88	110	10	15	20	19	102	80	91	122	202,00
35	315,00	20,00	90	70	100	94	10	9	6	18	99	85	85	92	365,00
36	290,00	0,00	114	94	90	103	13	18	15	6	112	92	93	93	337,00
37	295,00	0,00	77	95	100	98	10	10	16	13	73	59	102	88	267,00

**APÊNDICE 3- Planilha de dados dos pacientes incluídos no estudo (continuação).**

num	PaO2FiO2	PaO2FiO3	PaO2FiO4	Lac1	Lac2	Lac3	Lac5	GL1	GL2	GL3	GL5
1	252,00	315,00	345,00	1,4	1,8	1,6	1,7	168	207	205	158
2	255,00	265,00	272,00	1,9	1,0	2,2	1,8	96	119	152	104
3	437,00	290,00	318,00	3,0	1,3	1,7	1,2	166	98	133	162
4	437,50	290,00	319,00	1,7	1,3	1,0	1,3	128	148	117	125
5	460,00	354,00	695,00	1,4	1,6	1,2	1,2	125	136	96	258
6	228,00	297,00	221,00	2,0	2,3	1,8	2,4	218	138	97	139
7	243,00	277,00	176,25	3,5	2,6	4,0	4,2	260	74	150	217
8	355,00	228,00	310,00	5,0	2,2	2,8	1,4	322	186	184	144
9	383,00	420,00	300,00	2,1	1,6	1,6	1,8	148	237	193	140
10	255,00	250,00	197,00	1,4	1,3	0,9	1,2	140	159	162	170
11	240,00	326,00	330,00	4,6	4,6	2,3	3,6	202	202	189	214
12	410,00	400,00	483,00	2,0	1,2	0,8	1,3	155	163	118	130
13	307,00	345,00	473,00	1,4	1,1	1,2	2,2	126	116	122	185
14	171,00	340,00	365,00	2,0	1,1	1,8	0,9	126	146	135	77
15	297,00	297,00	322,00	1,1	1,0	1,0	1,7	210	119	155	93
16	293,00	325,00	254,00	1,1	2,0	1,7	1,3	117	139	142	143
17	285,00	307,00	255,00	1,3	1,4	1,4	1,4	131	106	156	100
18	262,00	182,00	130,00	0,7	2,9	2,9	1,6	99	118	147	222
19	202,00	270,00	430,00	1,3	1,2	1,0	1,9	163	146	145	113
20	412,00	295,00	305,00	3,6	1,2	1,5	1,5	148	131	194	224
21	163,00	270,00	282,00	2,6	1,5	1,9	1,1	113	106	166	116
22	385,00	350,00	277,00	1,2	2,1	1,9	1,5	190	163	145	130
23	300,00	335,00	385,00	1,5	1,7	1,3	1,4	133	134	151	135
24	377,50	392,00	208,00	2,9	1,9	1,5	2,1	149	201	116	77
25	435,00	350,00	210,00	1,0	1,1	1,4	2,8	153	113	133	125
26	328,00	219,00	342,00	1,7	1,7	2,9	2,3	136	117	129	132
27	382,00	337,00	194,80	2,8	1,6	1,3	2,1	129	124	96	106
28	159,00	297,00	66,00	1,2	2,1	3,3	7,0	173	153	224	85
29	367,00	330,00	262,00	2,0	1,7	2,1	1,8	150	111	124	116
30	224,00	295,00	100,00	1,4	1,4	1,7	3,2	83	133	96	125
31	238,00	250,00	416,00	1,6	1,5	1,7	1,7	124	130	132	115
32	305,00	372,00	412,00	4,2	2,5	3,2	2,2	191	147	260	110
33	194,00	107,00	151,00	4,4	2,5	2,2	1,8	248	130	116	125
34	246,00	210,00	228,00	1,2	1,4	0,8	1,9	143	129	131	117
35	297,00	224,00	162,40	1,8	2,9	2,9	6,5	138	129	134	230
36	337,00	457,00	270,00	2,2	1,5	1,0	1,9	146	214	113	113
37	325,00	367,00	342,00	1,3	1,2	1,1	1,3	146	143	148	137

AVP1 (pg/ml) = arginina-vasopressina do primeiro dia; AVP2 = arginina-vasopressina do segundo dia; AVP3 = arginina-vasopressina do terceiro dia; AVP5 = arginina-vasopressina do quinto dia; BalNa2 (mEq/24h) = balanço de sódio do segundo dia; BalNa3 = balanço de sódio do terceiro dia; BalNa5 = balanço de sódio do quinto dia; Dna2 (mEq/L) = delta-sódio do segundo dia; Dna3 = delta-sódio do terceiro dia; Dna5 = delta-sódio do quinto dia; Dosm1 (mOsm/kg.H<sub>2</sub>O) = delta-osmolalidade do primeiro dia; Dosm2 = delta-osmolalidade do segundo dia; Dosm3 = delta osmolalidade do terceiro dia; Dosm5 = delta osmolalidade do quinto dia; diur242 (ml/24h) = diurese de 24 horas do segundo dia; diur243 = diurese de 24 horas do terceiro dia; diur245 = diurese de 24 horas do quinto dia; FC1 (bpm) = frequência cardíaca do primeiro dia; FC2 = frequência cardíaca do segundo dia; FC3 = frequência cardíaca do terceiro dia; FC5 = frequência cardíaca do quinto dia; GL1 (mg%) = glicemia do primeiro dia; GL2 = glicemia do segundo dia; GL3 = glicemia do terceiro dia; GL5 = glicemia do quinto dia; LAC1 (mMol/L) = lactato sérico do primeiro dia; LAC2 = lactato sérico do segundo dia; LAC3 = lactato sérico do terceiro dia; LAC5 = lactato sérico do quinto dia; Mtl1 (ml/24h) = manitol primeiro dia; Mtl2 = manitol segundo dia; Mtl3 = manitol terceiro dia; Mtl5 = manitol quinto dia; Na<sup>+</sup>1 (mEq/L) = sódio sérico do primeiro dia; Na<sup>+</sup>2 = sódio sérico do segundo dia; Na<sup>+</sup>3 = sódio sérico do terceiro dia; Na<sup>+</sup>5 = sódio sérico do quinto dia; Naur1 (mEq/L) = sódio urinário do primeiro dia; Naur2 = sódio urinário do segundo dia; Naur3 = sódio urinário do terceiro dia; Naur5 = sódio urinário do quinto dia; num = número do paciente; osmS1 (mOsm/kg.H<sub>2</sub>O) = osmolalidade plasmática do primeiro dia; osmS2 = osmolalidade plasmática do segundo dia; osmS3 = osmolalidade plasmática do terceiro dia; osmS5 = osmolalidade plasmática do quinto dia; PAM1 (mmHg) = pressão arterial média do primeiro dia; PAM2 = pressão arterial média do segundo dia; PAM3 = pressão arterial média do terceiro dia; PAM5 = pressão arterial média do quinto dia; PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>1 (mmHg): índice de oxigenação do primeiro dia; PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>2 = índice de oxigenação do segundo dia; PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>3 = índice de oxigenação do terceiro dia; PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>5 = índice de oxigenação do quinto dia; PVC1 (cm H<sub>2</sub>O) = pressão venosa central do primeiro dia; PVC2 = pressão venosa central do segundo dia; PVC3 = pressão venosa central do terceiro dia; PVC5 = pressão venosa central do quinto dia.

**APÊNDICE 4-** Planilha de dados do controle histórico.

NUM.	HC	SEXO	IDADE	Na+	K+	Osmolser	Ureia	Creat.	Lactato	Glicemia
1	2977338	F	38	140	3,9	279	34	0,6	1,3	98
2	4776584	F	37	138	3,3	280	26	0,58	1	91
3	6246759	F	29	137	4	275	29	0,66	0,9	82
4	6589440	F	26	138	4,1	278	42	0,72	0,8	86
5	6589468	F	23	138	3,7	274	25	0,71	0,8	85
6	3141904	M	33	141	3,6	282	39	0,78	1,6	83
7	6236748	F	27	140	3,6	276	23	0,71	1,7	80
8	3559901	F	33	138	3,9	274	16	0,64	1,1	73
9	5728930	F	40	139	4,1	280	20	0,62	1,3	105
10	6595152	F	21	137	3,7	281	27	0,6	0,7	81
11	23373	F	45	140	3,6	300	33	0,61	1,1	88
12	4570100	M	43	140	3,6	285	49	0,85	1,3	90
13	5428790	F	30	140	3,7	282	29	0,63	1,3	84
14	6594510	F	31	136	3,7	279	60	0,7	0,8	84
15	6079039	M	28	137	4,1	283	37	0,9	0,9	88
16	5439193	M	27	140	3,7	290	45	0,85	0,9	85
17	6604042	M	31	139	3,6	291	43	0,93	1,5	85
18	6606476	M	27	141	3,5	285	32	0,84	1,7	92
19	5922453	M	28	138	3,8	281	32	0,77	1,3	80
20	6555627	M	26	132	3,5	270	28	0,73	1,8	86
21	7005299	M	37	131	3,6	271	37	0,81	1,05	87
22	7019690	M	26	136	3,7	268	41	0,73	0,9	96
23	7023687	M	30	140	3,6	274	37	0,91	1,1	90
24	7025811	M	27	141	3,8	270,7	29	0,72	1,5	97
25	5891458	M	26	137	3,8	268,2	28	0,75	1,1	82
26	6968038	M	26	137	3,5	272	28	0,81	1,3	81
27	7043186	M	45	140	3,6	277	53	0,94	1,6	102
28	7049396	M	25	136	3,8	280	31	0,79	1,1	98
29	7052319	M	25	140	3,9	274	28	0,72	1,8	75

**APÊNDICE 4-** Planilha de dados do controle histórico (continuação).

NUM.	Hemogl.	Hemat.	Leuco.	Seg.	Bast.	Linf.	Mon.	Meta	Mielo	AVP
1	13,4	39,7	7550	54,1	0	32,7	8,1	0	0	2
2	11,9	34,9	6640	64,9	0	22,3	7,9	0	0	2,4
3	12,8	36,2	7420	63,6	0	21,3	8,9	0	0	2
4	12,1	36,4	7320	68	0	19	9	0	0	3,5
5	12,7	37,4	5130	44,1	0	39,4	9,2	0	0	2,47
6	14	41	5190	54	0	34	9,6	0	0	1,8
7	12	38,2	4860	60,4	0	23,9	8,9	0	0	2,2
8	11	35	4770	54	0	33	7,2	0	0	2,4
9	14,6	43,8	5970	67,3	0	23,3	7,2	0	0	3,25
10	12,2	36,4	7160	64,3	0	25,9	7,5	0	0	2,2
11	11,2	32,8	4850	48,5	0	37,4	9,9	0	0	1
12	14,1	40,7	4380	42,9	0	44,6	8,6	0	0	0,5
13	13,1	38,4	5330	49,1	0	35,5	7,4	0	0	1,9
14	11,6	38,4	6070	60,2	0	28,7	8,67	0	0	3,3
15	15,2	44,7	8440	57,2	0	33,4	7,85	0	0	5,2
16	13,2	38,5	6900	50	0	33,5	8,4	0	0	0,67
17	15,9	45,3	6500	49,6	0	39,4	6,6	0	0	1,87
18	13	38,5	5100	57,5	0	31,4	7,8	0	0	1,58
19	13,9	40,7	4730	63,6	0	23,8	9,57	0	0	1,87
20	14,9	42,7	5640	46,4	0	42,5	7,9	0	0	1,7
21	14,7	42,7	7160	73,5	0	15,5	9,1	0	0	1,7
22	14,9	42,9	4680	53,8	0	33,6	8,3	0	0	1,4
23	14,2	39,7	6650	48,1	0	39,9	9,5	0	0	3,9
24	14,1	40,8	4380	50,2	0	36,9	9,8	0	0	2,6
25	13,2	38,6	5430	50,6	0	35,1	8	0	0	0,5
26	15,5	43	6070	63,9	0	28,5	6	0	0	2,4
27	14,3	42,4	9680	52,8	0	33,2	5,9	0	0	0,4
28	15,2	44,1	6120	52,4	0	35,9	8,5	0	0	3,8
29	15,3	43,6	4420	50	0	38,1	10,1	0	0	4