

VERA MARIA SANTORO BELANGERO

PAPEL DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NO MECANISMO DA FORMAÇÃO DO
EDEMA NA SÍNDROME NEFRÓTICA EM CRIANÇAS: AVALIAÇÃO ATRAVÉS DO
EFEITO DO CAPTOPRIL SOBRE A RETENÇÃO DE SÓDIO.

CAMPINAS, 1989

Este exemplar corresponde à
versão final da Tese de As-
trado apresentada à Facul-
dade de Ciências Médicas
da UNICAMP, pela médica Ve-
ra Maria Santoro Belangero
Campinas, 19 de abril de 1989.


Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

- orientador -

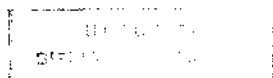
VERA MARIA SANTORO BELANGERO

PAPEL DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NO MECANISMO DA FORMAÇÃO DO
EDEMA NA SÍNDROME NEFRÓTICA EM CRIANÇAS: AVALIAÇÃO ATRAVÉS DO
EFEITO DO CAPTOPRIL SOBRE A RETENÇÃO DE SÓDIO.

Trabalho apresentado à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Esta-
dual de Campinas para obtenção do Títu-
lo de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

CAMPINAS, 1989



A minha mãe e para William,

Paulo, Juliana e Alice,

sempre

À memória de meu pai, do

"Xico" e do Tio Quiquino

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. EDGARD FERRO COLLARES, pela participação efetiva,
orientação e incentivo, fundamentais à realização deste trabalho.

- Ao Prof.Dr.Gentil Alves Filho, pelo estímulo e colaboração dedicados à realização deste trabalho e pelo apoio e confiança inestimáveis ao desenvolvimento da área de Nefrologia Pediátrica do Depto. de Pediatria da FCM-UNICAMP.
- Aos amigos Paulo, Terezinha, Gabriel e Sumara pelo entusiasmo e incentivo demonstrados nestes anos de trabalho.
- Ao Departamento de Pediatria que tornou possível este trabalho.
- A Maria Beatriz Santoro do Pateo pela realização do trabalho gráfico.
- A Senhorita Magali Reis responsável pelo serviço de processamento do texto.
- À Senhora Maria Marta do Rosário Collares pela revisão do texto.
- Às crianças, razão e objetivo básicos de nossa profissão.

ÍNDICE

01. Introdução	01
02. Casuística e Métodos	
2.1. Pacientes estudados	11
2.2. Delineamento do Estudo	12
2.3. Avaliação Clínica	14
2.4. Avaliações Laboratoriais	15
2.5. Teste do Captopril	17
3. Resultados	18
4. Discussão	34
5. Conclusões	45
6. Resumo	47
7. Summary	49
8. Referências Bibliográficas	51
9. Apêndice	65

TABELAS

TABELA I -	Características gerais dos pacientes incluídos no estudo	11
TABELA II -	Valores absolutos do volume urinário de 24 horas, em mililitros (ml)	67
TABELA III -	Valores da concentração de sódio em urina de 24 horas, em miliequivalentes por litro (mEq/l)	68
TABELA IV -	Valores individuais e das médias aritméticas da excreção urinária de sódio (mEq/d) do período basal e do período teste	20
TABELA V -	Valores da proteinúria em g/24 horas e em mg/h/m ² no dia 3 da observação	22
TABELA VI -	Valores da albuminemia (g/dl) no dia 3 da observação	23
TABELA VII -	Valores individuais dos pesos, em gramas durante o período de observação	69
TABELA VIII -	Valores individuais do incremento de peso, em gramas, em relação ao dia 1 da observação ..	26

TABELA IX -	Valores individuais do volume urinário em ml/kg/d durante a observação	70
TABELA X -	Valores do volume plasmático em litros (l), em 1/1,73 m ² , e calculado segundo CROPP (1971). 28	
TABELA XI -	Valores individuais do Clearance de creatinina (ml/min/1,73m ²) no dia 3 da observação e após o episódio de descompensação estudado	29
TABELA XII -	Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) prévios e os menores valo- res encontrados durante o teste com captopril	32
TABELA XIII -	Valores da pressão arterial (PA) sistó- lica (S) e diastólica (D) obtidos durante o estudo (mmHg)	33
TABELA XIV -	Detalhes das medidas individuais em 12 pacientes com SN, no dia 3 de retenção de sódio espontânea	71

FIGURAS

Figura 1 - Evolução da excreção urinária de sódio (mEq/d) nos pacientes do Grupo A e B	21
Figura 2 - Correlação entre a média de excreção urinária de sódio (mEq/d) nos dias 1 e 2 e a albuminemia (g/dl)	24
Figura 3 - Correlação entre o tempo de formação de edema e os valores da albuminemia (g/dl)	24
Figura 4 - Correlação entre os valores da protei- núria e albuminemia	25
Figura 5 - Correlação entre os valores da protei- núria e o tempo de edema	25
Figura 6 - Valores do incremento de peso, em gramas nos pacientes do grupo A e B	27
Figura 7 - Correlação entre o volume plasmático e o clearance de creatinina	30
Figura 8 - Correlação dos valores do clearance de creatinina e a albuminemia	31

INTRODUÇÃO

A Síndrome Nefrótica (SN) é definida pelo encontro de proteinúria significativa ($> 40 \text{ mg/h/m}^2$), hipoalbuminemia ($< 2,5 \text{ g/dl}$), geralmente acompanhada de edema (BARNETT et al., 1978). Na infância, a incidência e a prevalência são respectivamente de 1,3 a 2,8 e de 15,7 casos, por 100.000 crianças menores de 16 anos (ROTHENBERG & HEYMANN, 1957; SCHLESINGER, et al., 1968). Nesta faixa etária, é mais frequente a forma primária, predominando o tipo histológico de Lesões Mínimas (HABIB & KLEINKNECHT, 1971).

Dentre os diversos aspectos não totalmente esclarecidos da síndrome está a fisiopatologia do edema (JAMES, GORDILLO & METCOFF, 1954; OLIVER, 1963; IMAI & SOKABE, 1968; CHONKO et al., 1977; DORHOUT MEES, et al., 1979; MELTZER, et al. 1979; BROWN et al., 1982a; BROWN et al., 1982b; REINECK, 1982; BROWN et al., 1984; DORHOUT MEES, GEERS & KOOMANS, 1984; BROWN et al., 1985; SHAPIRO et al., 1986). Considerando-se que os mecanismos normalmente envolvidos na reabsorção tubular de sódio são considerados complexos e desencadeados tanto por estímulos sistêmicos como intra-renais (BURG, 1981), maior dificuldade poderia-se esperar em uma situação clínica como a SN.

Assim, os mecanismos de retenção de sódio na SN são motivo de muitas discussões, havendo divergências não somente quanto aos locais do néfron envolvidos, mas também sobre os fatores desencadeantes do processo. Enquanto a maioria dos autores apontam outros segmentos, além do néfron distal, como responsáveis pelo aumento da reabsorção de sódio (GRAUSZ, LIEBERMAN & EARLY, 1972; BERNARD et al., 1978; ICHIKAWA, et al., 1983; BOHLIN & BERG, 1984; OKAY, VELHOTE & MARCONDES, 1986), GUR et al. (1976) demons-

traram ser a porção proximal a mais importante.

Por outro lado, a discussão dos fatores desencadeantes parece, pelo menos em parte, esclarecida. Com base nas observações de ICHIKAWA et al. (1983), em modelo experimental onde somente um rim apresentava proteinúria, ficou demonstrado aumento de reabsorção de sódio exclusivamente no rim afetado. Como neste modelo não ocorre hipoalbuminemia, ficou evidente que o aumento de retenção de sódio foi devido à presença da proteinúria, num processo desencadeado e operante a nível exclusivamente renal. Entretanto, em que pese a relevância destes dados para a compreensão da retenção de sódio, este estudo não é adequado para avaliar o papel dos possíveis mecanismos desencadeados pelas alterações sistêmicas, secundárias à perda de proteína pela urina ou por aumento de seu catabolismo, como ocorre na SN (JENSEN et al., 1967).

A idéia de que mecanismos secundários à hipoalbuminemia interferiam na retenção de sódio foi sugerida por EDER et al. (1954) e por SQUIRE (1956), baseados nas verificações de outros autores (LURDER, et al., 1924 *apud* SQUIRE, 1956) de que não havia aumento do volume plasmático na SN, e pela constatação de níveis elevados de aldosterona na urina de pacientes nefróticos (LUETSCHER & JOHNSON, 1954), hormônio este, então recentemente descoberto. A associação destes dados levou à formulação de uma teoria na qual a hipoalbuminemia, diminuindo a pressão oncótica plasmática, desequilibraria as forças de Starling a nível do capilar periférico, favorecendo a saída de fluido do intravascular para o espaço intersticial. Esta mobilização de líquido determinaria dimi-

nuição da volemia que propiciaria, por ativação de vários mecanismos hormonais, principalmente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento de reabsorção de sódio (SQUIRE, 1956). Como uma evidência indireta da presença de hipovolemia, KELSCH, LIGHT & OLIVER (1972) demonstraram que, em pacientes nefróticos com excreção urinária de sódio bastante diminuída, havia aumento dos níveis urinários de epinefrina.

Contudo, vários dados clínicos e laboratoriais, como a presença de hipertensão na fase de descompensação da SN por Lesões Mínimas (MAKKER & HEYMANN, 1974), a ausência de edema em pacientes com analbuminemia congênita (KELLER et al., 1972a; KELLER et al., 1972b) e a pequena incidência de sintomas de hipotensão em pacientes nefróticos (DORHOUT-MEES, GEERS & KOOMANS, 1984) têm levantado dúvidas quanto ao papel da hipoalbuminemia e da hipovolemia nestas circunstâncias. Além disto, um grande número de estudos têm demonstrado valores normais, ou até mesmo elevados, do volume plasmático ou sanguíneo em pacientes nefróticos (OLIVER, 1963; JENSEN, et al. 1967; EISENBERG, 1968; KELSCH et al. 1972; DORHOUT-MEES et al., 1979; MELTZER et al., 1979). Reforçando estas dúvidas, têm-se os dados contraditórios obtidos através de medidas diretas da atividade plasmática de renina (APR) (IMAI & SOKABE, 1968; MEDINA et al., 1974; BOER et al., 1980; BROWN et al., 1982a) e aqueles aferidos indiretamente através de bloqueio dietético (CHONKO et al., 1977) ou farmacológico do SRAA (DUSING, VETTER & KRAMER, 1980; BROWN et al., 1982b; BROWN et al., 1984), na síndrome nefrótica.

Duas razões poderiam ser aventadas para justificar a diversidade destes resultados em relação à teoria, considerada como clássica, sobre a retenção de sódio na SN: 1ª- aspectos ligados à metodologia empregada nos diferentes estudos; 2ª- a própria dinâmica da fase de retenção de sódio na SN.

Os problemas ligados à metodologia estão centrados principalmente na seleção dos pacientes e na técnica de avaliação e interpretação do volume plasmático (VP) e/ou do volume sanguíneo (VS).

A necessidade de uma seleção adequada de pacientes pode ser salientada pelo estudo de MELTZER et al. (1979), em adultos, que demonstraram que sob a nomenclatura de "pacientes nefróticos edemaciados", havia situações clínicas muito diferentes, incluindo pacientes em fase de formação de edema ou com edema estabilizado e inclusive alguns em fase de remissão da SN. Na normatização dos critérios de inclusão dos pacientes, outro aspecto importante está relacionado ao conteúdo de sódio na dieta, durante a avaliação, visto que é bastante conhecida a implicação deste dado na estimulação do SRAA (LARAGH, SEALEY & SOMMERS, 1966; LARAGH, 1976; GAVRAS, et al., 1976). Devem ser considerados também, o uso de medicações do tipo corticosteróides durante a avaliação, bem como a utilização recente de diuréticos, pela potencialidade de alterarem as condições basais do sujeito e interferir no resultado final das observações (DORHOUT-MEES, GEERS & KOOMANS, 1984; BOHLIN & BERG, 1984). Em resumo, os estudos que não apresentam definição precisa das condições clínicas dos pacientes quanto à variação diária do peso, quanto à descrição do conteúdo de sódio

e de água na dieta, bem como sobre o uso de medicamentos prévios ou durante o período de estudo, além de não poderem ser comparáveis, podem ter chegado a conclusões falsas sobre os mecanismos de retenção de sódio, sem terem, na verdade, observado o paciente na fase de formação do edema. Assim, fica claro que a seleção de grupos de pacientes em condições fisiopatológicas semelhantes, embora seja bastante difícil, é essencial para se chegar a conclusões confiáveis. Inclusive, estudos que pudessem sugerir variáveis clínicas ou laboratoriais que orientassem a seleção de pacientes, seriam de grande valia para este fim.

Com relação à mensuração do VP ou do VS, esta deve ser cercada de rigor, pois este parâmetro ocupa posição chave no mecanismo de retenção de sódio (DORHOUT-MEES et al., 1984).

A demonstração de vários mecanismos de prevenção à hipovolemia, atuantes na SN (KOOMANS et al., 1986a; KOOMANS et al., 1986b), podem servir de base à sugestão de que esta é uma entidade onde estes mecanismos são acionados, de forma extremamente dinâmica, no sentido da adaptação (MELTZER et al., 1979; KOOMANS et al., 1984). Assim, tanto o aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial, em função do aumento de seu volume, demonstrado por GUYTON (1965), como a queda da pressão oncótica do líquido intersticial em presença de hipoalbuminemia (FADNES, 1975) que se opõem à transudação de líquido do intravascular para o interstício, atuam em conjunto com o aumento do fluxo linfático (ERDMANN et al., 1975), e a diminuição da permeabilidade capilar às proteínas (WRIGHT, 1974), no sentido de manter a volemia.

Após as primeiras avaliações de volemia em SN, realizadas em 1924 por LURDER et al. (apud SQUIRE, 1956), seguiram-se as de SQUIRE (1956) que utilizou o corante T-1824 (Azul de Evans), as de FAWCETT & WYNN (1960) e as de EISENBERG (1963) que utilizaram a albumina marcada com I^{131} para medida do VP. Estes estudos foram criticados pela possibilidade de os resultados serem falsos em decorrência da perda de proteína urinária na SN. Contudo, GEERS et al. (1984) demonstraram que apesar de existir aumento do ritmo de perda da albumina intra-vascular na SN, este fator de erro não é significativo, pois superestima o volume plasmático em somente 2%. No entanto, embora o método seja atualmente aceito como adequado, GEERS, KOOHANS & DOURHOUT WEES (apud KOOHANS et al., 1986b) demonstraram quedas acentuadas do VP e do VS, em indivíduos nefróticos, quando estes assumiam a posição supina, variações estas que excediam 20% em muitos pacientes. Desta forma, estas observações sugerem que avaliações da volemia, realizadas em pacientes nefróticos, em decúbito, podem não expressar a condição funcional exata do paciente. KELSCH et al. (1972) utilizaram-se deste argumento para justificar seus resultados, e sugeriram sempre a inclusão deste efeito na interpretação dos resultados de VP ou VS, quando em presença de hipoalbuminemia.

Outro aspecto problemático na interpretação das medidas de VP ou VS está na dificuldade da definição dos limites de normalidade (GARNETT & WEBER, 1967; CROPP, 1971). Em pacientes nefróticos, a situação ideal seria a comparação do volume medido durante a fase de descompensação, com aquela em que o paciente está compensado, sem uso de medicação e recebendo uma dieta sem qualquer

restrição, o que é, do ponto de vista prático, quase impossível, levando-se em consideração a terapêutica habitualmente prolongada com corticosteróides (RUBIN, 1976) e a alta frequência de recidivas, próprias da SN.

Do exposto, conclui-se que as observações freqüentes de volume plasmático normal ou elevado em nefróticos deverão ser analisadas criticamente, levando-se em consideração a metodologia empregada para a determinação, a posição do corpo, e a associação destes resultados com as condições clínicas vigentes do paciente.

Por outro lado, analisando-se os estudos mais elaborados, empregando bloqueio farmacológico do SRAA (DUSING et al. 1980; BROWN et al., 1982b; BROWN et al. 1984), observa-se que mesmo estes não se utilizaram de critérios precisos de inclusão de pacientes. Observações até certo ponto vagas, como "pacientes com edema estabilizado" (DUSING et al., 1980), ou pacientes "em fase de formação do edema" (BROWN et al., 1982b; BROWN et al., 1984) foram as normas estabelecidas. Este aspecto adquire importância se considerarmos que as conclusões destes estudos poderiam ser inquestionáveis, visto que a avaliação funcional do SRAA é considerada como o método mais sensível para se concluir sobre o real papel deste sistema (GAVRAS, 1976; ATLAS et al., 1979). Estes estudos, realizados em adultos, não sugeriram um efeito significativo do SRAA na retenção de sódio.

Na infância, o captopril, quimicamente designado como 1-[(2S) - 3- mercapto-2-metil-propionil]-L-prolina, é utilizado com segurança como hipotensor (FRIEDMAN et al., 1980; ROSENDAHL & HAYDUK, 1980; CHAN, BALFE & HARDY, 1981; MONNENS, DRAYER &

JONG, 1981; COLAVITA, GAUDIO & SIEGEL, 1983; HYMES & WARSHAW, 1983; MIRKIN & NEWMAN, 1985.), sem demonstrar efeitos colaterais importantes quando empregado por um período curto de tempo (MIRKIN & NEWMAN, 1985). As propriedades hipotensoras da droga são presentes, essencialmente, pelo efeito do bloqueio competitivo desta com a enzima conversora de Angiotensina I a Angiotensina II, inclusive a nível do sistema nervoso central (MARSON et al., 1981).

Não há referência na literatura de observações, em crianças, empregando o captopril na SN, com finalidade de avaliar a participação do SRAA na formação do edema.

Tendo isto em conta e considerando-se que os aspectos relacionados à metodologia e à interpretação dos resultados nas observações anteriores podem não ter sido adequados, o objetivo do presente estudo foi o de avaliar, em crianças com SN na fase de formação de edema, o papel do SRAA, de forma indireta, através do emprego do captopril.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. Pacientes Estudados

Foram incluídas no estudo 10 crianças, de 4 a 11 anos de idade, nas quais se fez o diagnóstico de Síndrome Nefrótica (SN), segundo o critério definido pelo International Study of Kidney Disease of Children (ISKDC) (1976). Por ocasião da observação, os pacientes vinham fazendo uso de dieta sem restrição de sal ou água e não estavam em uso de diuréticos ou corticosteróides, por pelo menos uma semana prévia ao início da avaliação. As características gerais dos pacientes estudados, que totalizaram 11 episódios de descompensação da SN, são apresentadas na Tabela I.

TABELA I— Características gerais dos pacientes incluídos no estudo

PROTOCOLO No.	INICIAIS	REGISTRO DO HC	SEXO	IDADE (ANOS)	PESO (g)	ESTATURA (cm)	TEMPO EDEMA (DIAS)	USO DE CAPTOPRIL
01	G.C.B.I.	116151	F	6	25800	121,0	10	S
02	A.F.S.	21388	M	6	25700	113,5	18	N
03	P.F.A.	121730	F	6	21700	112,7	45	S
04	R.G.C.	124020	M	4	17000	102,0	15	N
05	M.M.	21791	M	10	25100	120,0	40	S
06	G.C.B.I.	116151	F	7	28600	121,0	05	N
07	F.H.R.M.	056832	M	4	20300	110,0	06	S
08	J.H.S.	138309	F	10	26100	120,0	20	N
09	E.A.O.	139147	M	9	27200	123,0	22	S
10	P.E.S.	100319	F	7	21400	116,0	05	N
11	V.C.M.	051507	M	11	35400	135,5	12	S

F = FEMININO, M = MASCULINO, S = SIM, N = NAO

2.2- Delineamento do Estudo

A avaliação dos pacientes foi realizada através de um protocolo, previamente aprovado pela Comissão de Ética da FCM-UNICAMP, apresentado na página seguinte, em regime de internação hospitalar, mantendo-se o paciente com dieta normossódica e com ingestão hídrica "ad libitum".

As determinações realizadas nos dias 1 e 2 do protocolo visaram estabelecer as condições basais do paciente do ponto de vista clínico e laboratorial. No dia 3 foram realizadas em todos os pacientes, além do teste agudo do captopril, que constituía na avaliação da resposta da pressão arterial ao emprego oral desta droga, outras avaliações laboratoriais. Nos dias 4,5 e 6 foi avaliada, de forma pareada, a resposta ao uso do captopril sobre a excreção urinária de sódio e ao ganho diário de peso, através da administração desta medicação por via oral, de 8 em 8 horas, na mesma dose empregada no teste agudo. Os pacientes com protocolo de número ímpar receberam a medicação e aqueles de número par foram considerados como o grupo controle.

PROTOCOLO PARA ESTUDO DO EDEMA EM SÍNDROME NEFRÓTICA

NOME: _____ RG: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____ No. PROTOC.: _____
 DIAGNÓSTICO: _____

DADOS DE HISTÓRIA CLÍNICA:

- Tempo do início do edema (dias) : _____
 - Dieta em uso: _____
 - Drogas em uso: _____

DADOS DE EXAME FÍSICO, ENTRADA:

- Peso: _____ Estatura: _____
 - PA: _____
 - Presença do edema (descrição dos locais envolvidos) _____
 - Outros dados anormais: _____

AVALIAÇÕES \ DIAS	01	02	03	04	05	06
PESO	X	X	X	X	X	X
PA	X	X	X	X	X	X
Na ⁺ (mEq/l)	X	X	X	X	X	X
VOLUME URINÁRIO (ml)	X	X	X	X	X	X
Na ⁺ e K ⁺ SÉRICOS (mEq/L)	...	...	X	...	...	...
ALBUM. SÉRICA (G/L)	...	...	X	...	...	...
Htc/Hb	...	...	X	...	...	...
PROTEINÚRIA 24h (G/L)	...	...	X	...	...	...
CLEARANCE CREATININA ML/MIN/1,73m²	...	...	X	...	...	...
V. PLASMÁTICO (l)	...	...	X	...	...	...
TESTE CAPTOPRIL	...	...	X	*	*	*

X = FAZER AVALIAÇÃO

* = MANTER CAPTOPRIL NOS PROTOCOLOS DE NÚMERO ÍMPAR

2.3- Avaliação Clínica

A metodologia empregada na avaliação clínica dos pacientes foi a seguinte:

2.3.1- Dados obtidos na história clínica:

- tempo do início do edema (dias)
- dieta em uso
- medicação em uso

2.3.2- Dados obtidos no exame físico:

Peso - foi determinado uma vez ao dia, pela manhã, em jejum, em balança antropométrica, estando o paciente em pé e com roupa padronizada pelo hospital.

Pressão Arterial - avaliada uma vez ao dia, utilizando-se sempre o mesmo manguito. O tamanho deste foi definido, considerando-se a extensão próxima a 2/3 e o diâmetro próximo a 3/4 do segmento do braço direito.

Edema - avaliado através da descrição das áreas acometidas, reservando-se o termo anasarca para as situações de edema generalizado (RAMOS Jr, 1971).

2.4- Avaliações Laboratoriais

2.4.1. Albumina sérica (g/dl) - determinada através da eletroforese de proteínas séricas em acetato de celulose, sendo as proteínas totais determinadas pelo método do Biureto (HENRY, CANNON, & WINTTCALMAN, 1980).

2.4.2. Proteinúria de 24 horas - dosada quantitativamente em urina de 24 horas pelo método do ácido sulfosalicílico a 3% (HENRY, CANNON, & WINTTCALMAN, 1980).

2.4.3. Sódio (Na) e Potássio (K) séricos - medidos através de Fotômetro de Chama (HENRY, CANNON, & WINTTCALMAN, 1980).

2.4.4. Sódio Urinário - medido em urina de 24 horas, em Fotômetro de Chama, após diluição de 1/10 de uma amostra do volume total de urina (HENRY, CANNON, & WINTTCALMAN, 1980).

2.4.5.- Clearance de creatinina - realizado através da coleta de urina de 24 horas, com medida da creatinina urinária, comparada à creatinina sérica colhida no final da coleta. As análises foram realizadas de forma automatizada no aparelho Gemini, utilizando-se o Gemini TM reagente, sendo o método baseado na reação de Jaffe, (HENRY, CAN-

NON, & WINTTCALMAN, 1980). Após 2 a 6 meses do episódio de descompensação estudado, este dado foi reavaliado.

2.4.6. Hematócrito e Hemoglobina - (g/dl) realizados no contador automático de células - Coulter Counter - Model Fsr.

2.4.7. Volume Plasmático - avaliado 2 horas após o paciente estar em decúbito dorsal, através do método de diluição da albumina marcada com ^{131}I (FIELDS & SEED, 1961). Ao paciente foi administrado 0,5 a 1,0 uci/kg, com dose máxima de 40 uci, via endovenosa. Igual quantidade foi diluída em um balão volumétrico de dois litros, pré-tratado com plasma humano e iodo. Após 10 e 30 minutos de infusão da albumina, foram colhidas amostras de sangue, em seringa heparinizada. Após separação do plasma, foram retiradas duas amostras de 1 ml, enviadas juntamente com duas amostras de mesmo volume provenientes do balão volumétrico, sendo a leitura feita em contador gama. No cálculo do volume plasmático foi empregada a seguinte fórmula:

$$V. \text{Plasmático (litros)} = \frac{\text{Cpm solução padrão}}{\frac{\text{Cpm plasma (10 min)} + \text{Cpm plasma (30 min)}}{2}}$$

Cpm = contagem por minuto

Os valores dos volumes plasmáticos foram comparados, para cada paciente, com os obtidos pela fórmula de CROPP (1971), através da qual o Volume Plasmático é calculado em função da estatura (h), como segue:

$$\log P.V. = 0,007367h + 2,1515 \quad s = 0,01957 \text{ (sexo masculino)}$$

$$\log P.V. = 0,006980h + 2,1651 \quad s = 0,05184 \text{ (sexo feminino)}$$

h = estatura s = desvio padrão

Para que estas medidas obtidas fossem comparáveis entre si, corrigiu-se o valor correspondente, para a superfície corporal de $1,73 \text{ m}^2$.

2.5. Teste do captopril

O teste foi realizado após a colheita dos exames laboratoriais previstos para o dia 3 do protocolo, estando o paciente em decúbito dorsal e com veia periférica puncionada. De acordo com o protocolo, para este teste (em apêndice), inicialmente determinou-se a pressão arterial e definiu-se em função do peso do paciente, a dose da medicação a ser utilizada (até 10 kg-5mg; de 10 a 20 kg-12,5mg; maior que 20kg-25mg). As medidas posteriores da pressão arterial foram realizadas a intervalos de 5 minutos na primeira meia hora, a cada 10 minutos na segunda meia hora, a cada 20 minutos até completar duas horas e a cada 30 minutos até completar 3 horas. A resposta pressórica foi padronizada como positiva, isto é, dependente do uso da droga, quando houvesse queda, em qualquer momento durante o teste, de 20 mmHg ou mais, tendo como referência, a pressão arterial média.

RESULTADOS

Os pacientes com as iniciais AFS, JMS e EAO e números de protocolo 02, 08 e 09, respectivamente, foram excluídos do estudo por necessitarem de medicações, como albumina e diuréticos, durante o período de observação.

Os valores absolutos do volume urinário (ml) e das concentrações urinárias de sódio (mEq/l), obtidos durante o período de estudo, são apresentados nas Tabelas II e III, colocadas em apêndice.

Na Tabela IV são apresentados os resultados da excreção diária de sódio em mEq/d (UVNa), nos pacientes efetivamente estudados. Analisando os resultados apresentados, verifica-se que a excreção urinária de sódio no período de observação basal (dias 1 e 2 da observação) permite distinguir de forma evidente dois grupos de pacientes: um com valores extremamente diminuídos, incluindo os pacientes de protocolo nº 1, 6, 7, 10 e 11 e outro, com valores bem mais elevados, correspondendo aos casos de nº 3, 4 e 5. Este fato será considerado para a apresentação dos outros dados, passando os pacientes incluídos na primeira situação (UVNa extremamente diminuída) a integrarem o grupo A e os da segunda situação, a compor o grupo B.

TABELA IV - Valores individuais e das médias aritméticas do período basal (dias 1 e 2) e do período de teste (dias 4, 5 e 6), da excreção urinária de sódio, em 24 horas, em miliequivalentes por dia (mEq/d)

Pacien. (no. Protoc)	mEq/dia							
	DIA DA OBSERVAÇÃO						MEDIA DOS DIAS 1 E 2	MEDIA DOS DIAS 4,5,6
	Dia	1	2	3	4	5	6	
1		1,7	2,4	41,3	31,5	134,5	115,6	2,0
3		70,3	26,0	66,7	99,4	65,1	54,7	48,1
4		72,9	68,3	79,9	67,6	78,8	65,6	70,6
5		118,8	150,4	149,6	110,8	74,9	48,0	134,6
6		--	--	--	1,2	0,4	0,2	--
7		2,2	6,0	9,7	24,5	43,2	68,4	4,1
10		1,1	5,5	5,2	1,6	1,6	4,2	3,3
11		0,1	4,8	3,2	22,4	32,4	17,0	2,4

Correlacionando o dado da excreção urinária de sódio com tempo de formação de edema (Tab. I), é evidente o fato que no grupo A este tempo foi bem menor (mediana= 6 dias) em relação ao grupo B (mediana= 40 dias).

Com relação aos resultados obtidos durante o período de estudo com captopril (dias 4, 5 e 6) nota-se que no grupo A (Fig.1) os pacientes controles (sem captopril) mantiveram os níveis extremamente diminuídos de UVNa, ao passo que houve aumento evidente destes valores nos pacientes em uso do captopril. Para os pacientes do grupo B (UVNa elevado), embora a casuística seja reduzida, parece não existir alteração da excreção urinária de sódio, dependente do uso do captopril.

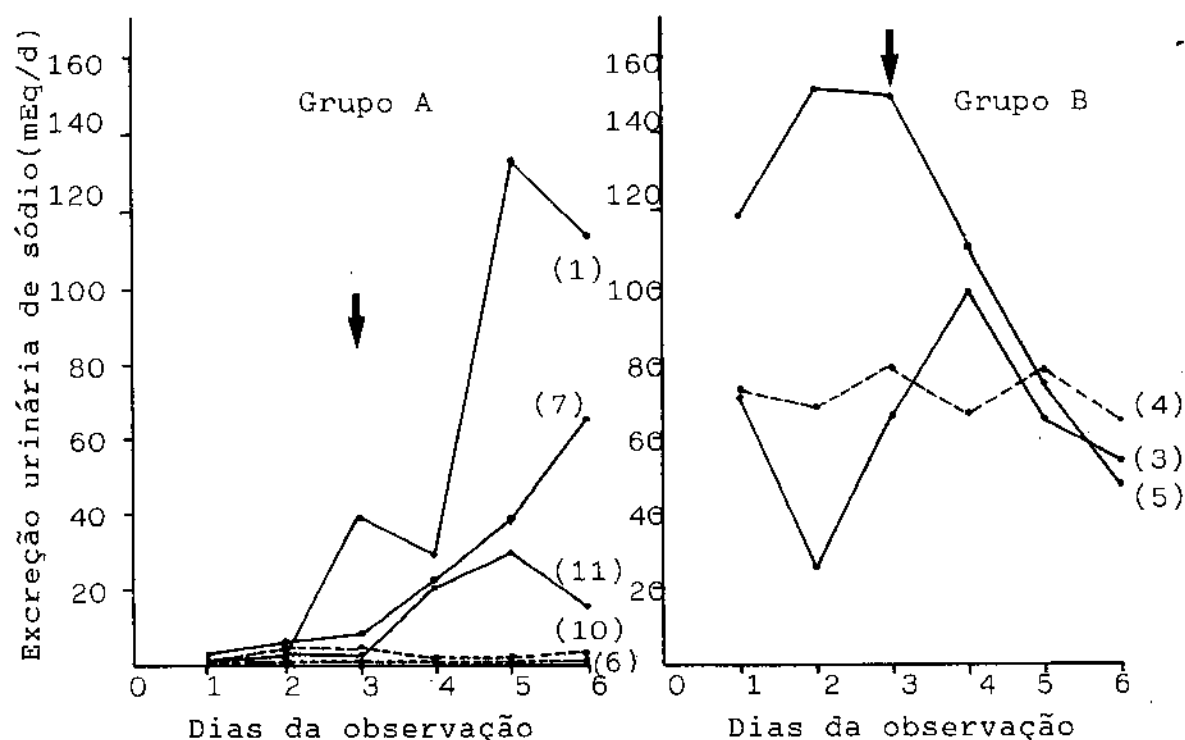


Fig. 1 - Evolução da excreção urinária de sódio (mEq/dia) nos pacientes do Grupo A e B. — = recebendo captopril a partir do dia 3 da observação; --- = sem captopril. () = número do protocolo. ↓ = momento a partir do qual foi feito o estudo com captopril.

Na Tabela V são apresentados os valores absolutos da proteinúria de 24 horas em g e em mg/h/m², determinados no dia 3 da observação. Pode-se verificar que todos os pacientes apresentavam proteinúria significativa e, aparentemente, não houve diferenças entre os grupo A e B.

TABELA V - Valores da proteinúria em g/24 horas e em mg/h/m² no dia 3 da observação

GRUPO A			GRUPO B		
Paciente (no. protoc.)	Proteinúria		Paciente (no. protoc.)	Proteinúria	
	g/24 h	mg/h/m ²		g/24 h	mg/h/m ²
01	2,9	136,4	03	4,8	256,4
06	10,2	462,9	04	1,6	90,1
07	2,4	128,2	05	12,7	629,9
10	8,9	463,5	...	...	...
11	5,0	189,3	...	...	...

Os valores da albuminemia (g/dl) no dia 3 da observação são apresentados na Tabela VI. Pode-se observar que dos 5 pacientes do grupo A, 3 apresentavam valores da albuminemia menores que 1.0 g/dl (casos nº 6, 7 e 11), o que não aconteceu com nenhum dos pacientes do grupo B.

TABELA VI - Valores da albuminemia (g/dl) no dia 3 da observação.

GRUPO A		GRUPO B	
Paciente (no. protoc.)	Albuminemia (g/dl)	Paciente (no. protoc.)	Albuminemia (g/dl)
01	1,20	03	1,40
06	0,68	04	2,20
07	0,64	05	1,28
10	1,01	...	...
11	0,81	...	...

Analisando-se os dados em forma associativa observa-se que, colocando a média aritmética dos valores da excreção urinária de sódio dos dias 1 e 2 da observação (Tabela IV), contra os valores da albumina sérica, para cada paciente (Fig.2), verifica-se que os 5 menores valores da albuminemia incluem os 5 pacientes do grupo A, que também correspondem aos 5 pacientes com menores tempos de história de edema (Fig.3).

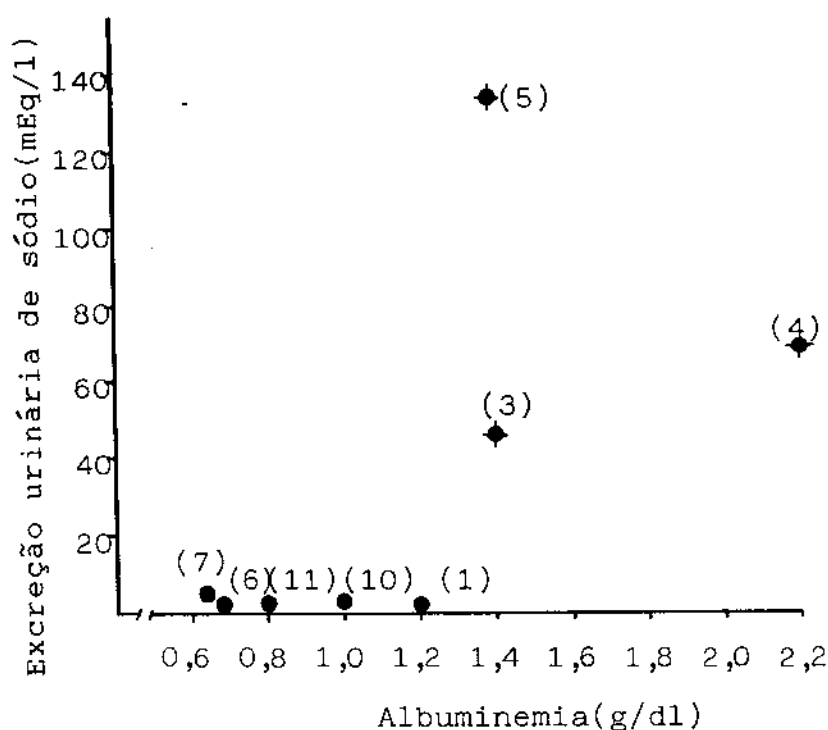


Fig.2 - Correlação entre a média de excreção urinária de sódio (mEq/d) nos dias 1 e 2 e a albuminemia (g/dl). () = número do protocolo. ($r = 0,57$). (●) = pacientes do grupo A; (◆) = pacientes do grupo B.

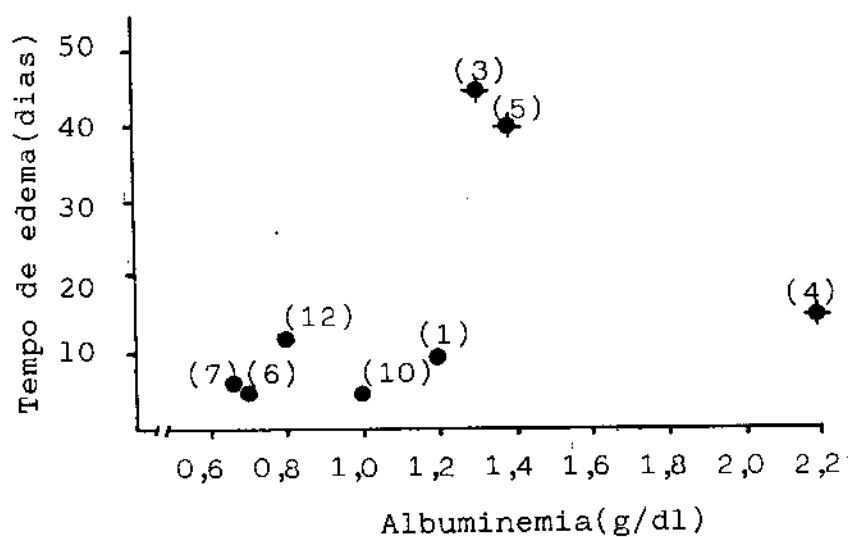


Fig.3 - Correlação entre o tempo de formação de edema e os valores da albuminemia (g/dl). () = número do protocolo. ($r = 0,38$). (●) = pacientes do grupo A; (◆) = pacientes do grupo B.

Observando-se as figuras 4 e 5, nota-se que não houve correlação adequada entre os valores da proteinúria de 24 horas com a albuminemia, nem com o tempo de história de formação do edema.

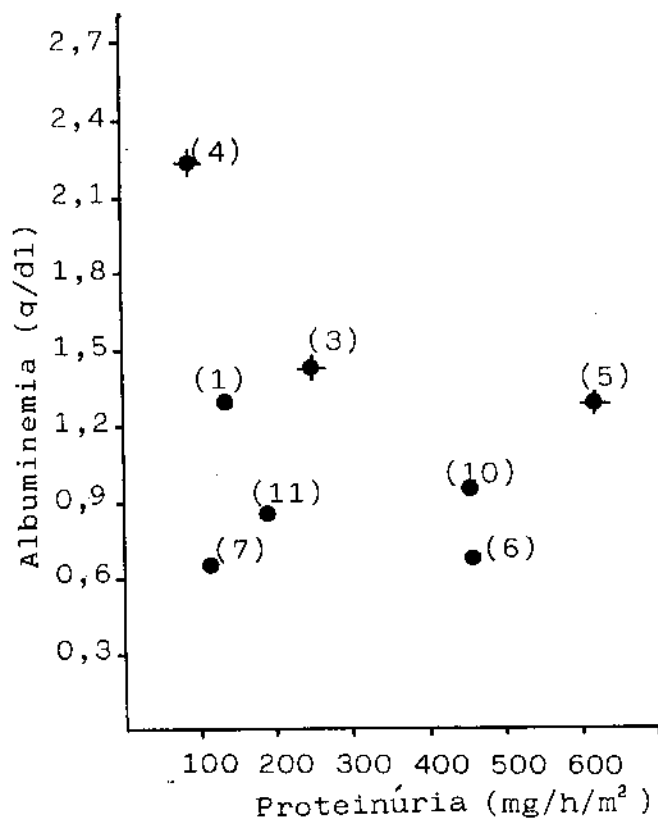


Fig. 4 - Correlação entre os valores da proteinúria (mg/h/m²) e albuminemia (g/dl). () = número do protocolo. ($r = -0,24$)

(●) = pacientes do grupo A

(◆) = pacientes do grupo B

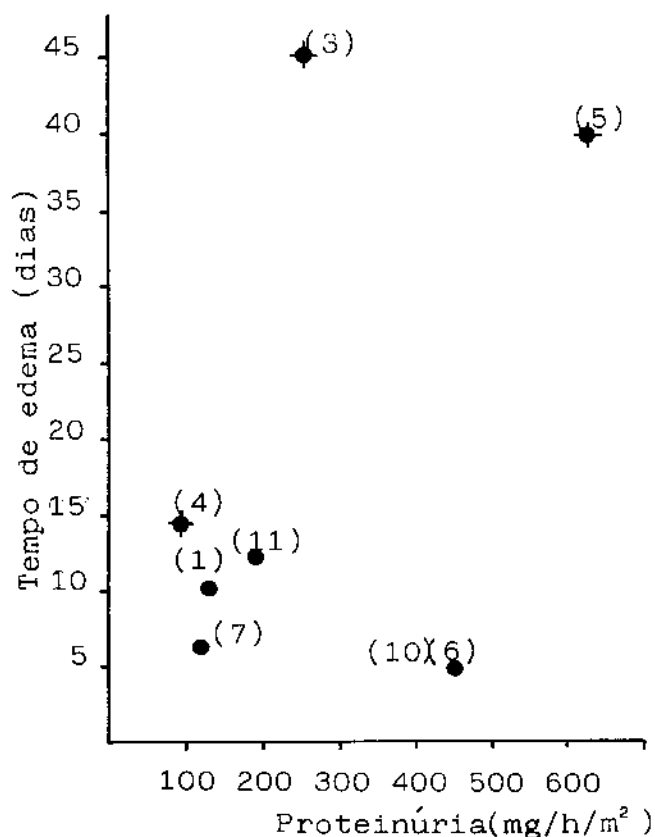


Fig. 5 - Correlação entre os valores da proteinúria (mg/h/m²) e tempo de edema. () = número do protocolo. ($r = 0,29$)

(●) = pacientes do grupo A

(◆) = pacientes do grupo B

Os valores de peso dos pacientes, em g, obtidos durante o período de estudo, são apresentados na Tabela VII, colocada em apêndice. Observando-se os valores do incremento de peso durante a observação, apresentados na Tabela VIII, nota-se que, embora todos os pacientes estejam em fase de franco desenvolvimento do edema, os pacientes do Grupo A têm, até o dia 3 do estudo, valores de ascensão bem mais elevados do que aqueles do grupo B.

TABELA VIII - Valores individuais do incremento de peso, em grammas, em relação ao dia 1 da observação.

GRUPO A						
Pacientes (no. protoc.)	Δ Peso		DIAS DE OBSERVAÇÃO			
	1	2	3	4	5	6
01	00	300	1100	900	1200	1200
06	00	100	600	1200	1450	1900
07	00	...	1500	...	1700	1500
10	00	1000	1900	2300	2600	3100
11	00	600	1000	1700	2100	2100
GRUPO B						
Pacientes (no. protoc.)	Δ Peso		DIAS DE OBSERVAÇÃO			
	1	2	3	4	5	6
3	00	700	800	800	800	600
4	00	...	300	...	500	500
5	00	500	900	500	400	400

O incremento de peso nos pacientes do grupo A foi modificado, de forma evidente, após a introdução do captopril (Fig.6). Enquanto que os pacientes controles mantiveram o alto ritmo de ganho de peso do período basal da observação, os pacientes em uso do captopril reduziram drasticamente estes valores. No grupo B a introdução do captopril também levou à perda de peso, embora em magnitude bem inferior à observada no grupo A.

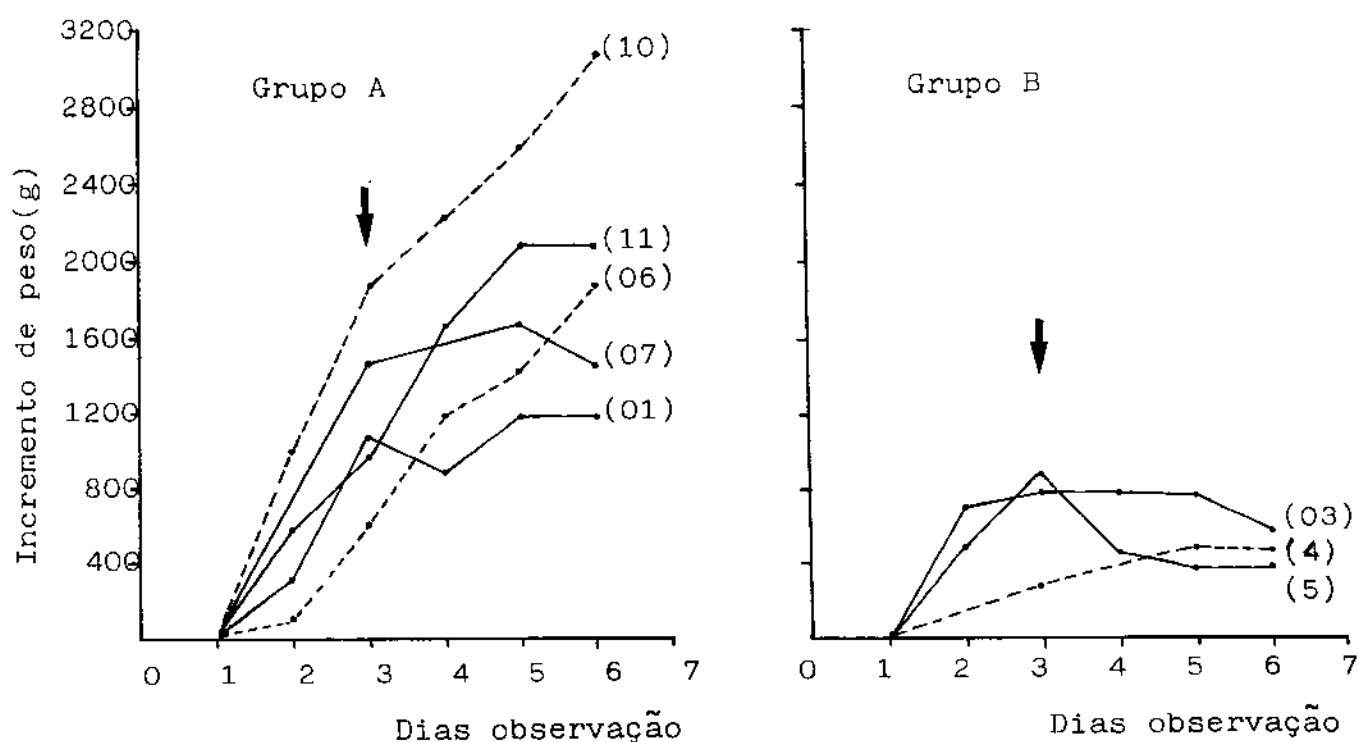


Fig.6 - Valores do incremento de peso, em gramas, nos pacientes do Grupo A e B. — = pacientes que receberam captopril; --- = pacientes controles. () = número do protocolo. ↓ = momento a partir do qual foi feito o estudo com captopril

Na Tabela IX (em apêndice) são apresentados os valores do volume urinário em ml/kg/dia. Observa-se que não houve diminuição evidente deste parâmetro após a introdução do captopril.

Os valores do volume plasmático em termos absolutos (l), corrigidos ($1/1,73 \text{ m}^2$) e calculados em média $\pm 2s$, segundo CROPP (1971) são apresentados na Tabela X. Verifica-se que nenhum paciente apresentou volume plasmático diminuído em relação ao obtido pela fórmula proposta por CROPP (1971).

TABELA X - Valores do volume plasmático em litros (l), em $1/1,73 \text{ m}^2$, e calculado segundo CROPP (1971), nos pacientes do Grupo A e B.

GRUPO A

Paciente (no. protoc.)	Vol. Plasm. (l)	Vol. Plasm. ($1/1,73 \text{ m}^2$)	Vol. Plasm. (l) ($\bar{x} \pm 2s$) (CROPP, 1971)
01	1,45	2,78	0,80 - 1,30
06	0,98	1,86	0,79 - 1,28
07	1,08	2,39	0,84 - 1,00
10	1,33	2,87	0,74 - 1,20
11	1,80	2,71	1,29 - 1,54

GRUPO B

Paciente (no. protoc.)	Vol. Plasm. (l)	Vol. Plasm. ($1/1,73 \text{ m}^2$)	Vol. Plasm. (l) ($\bar{x} \pm 2s$) (CROPP, 1971)
03	1,22	2,60	0,86 - 1,05
04	0,98	2,45	0,73 - 0,87
05	1,68	3,42	1,04 - 1,19

Na Tabela XI são apresentados os valores individuais do clearance de creatinina (ml/min/1,73 m^2), determinados no dia 3 da observação. Conforme pode ser observado, 4 pacientes, sendo 3 do grupo A (protocolos de nº 6, 10 e 11) e 1 do grupo B (protocolo nº 3) apresentaram-se com diminuição evidente do clearance de creatinina. Em todos os casos a diminuição do clearance de creatinina foi transitória, conforme pode ser observado nos valores obtidos após o episódio de descompensação.

TABELA XI - Valores individuais do Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m^2) no dia 3 da observação e após o episódio de descompensação estudado.

GRUPO A		
PACIENTE (No. PROTOCOLO)	CL. CREATININA A APRESENTAÇÃO (ml/min/1,73m^2)	CL. CREATININA APÓS (ml/min/1,73m^2)
01	98,0	102,0
06	56,0	102,0
07	128,0	130,0
10	49,0	113,0
11	49,6	131,0
GRUPO B		
PACIENTE (No. PROTOCOLO)	CL. CRETININA A APRESENTAÇÃO (m/min/1,73m^2)	CL. CREATININA APÓS (ml/min/1,73m^2)
03	78	106
04	90	147
05	92	92

Na figura 7 pode-se verificar que a correlação entre os valores do VP com aqueles do clearance de creatinina foi pouco significativa.

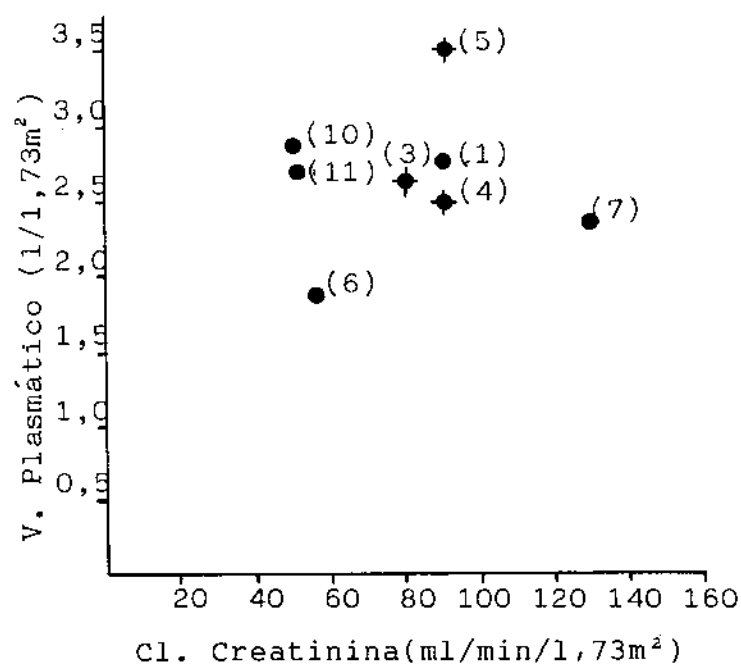


Fig.7 - Correlação entre o volume plasmático ($l/1,73 m^2$) e o clearance de creatinina ($ml/min/1,73 m^2$). () = número do protocolo. ($r = 0,07$). (●) = pacientes do grupo A; (◆) = pacientes do grupo B

A figura relacionando os valores de clearance de creatinina com os da albumina sérica (Fig.8) mostra que 3 dos 4 valores de clearance de creatinina abaixo dos limites de normalidade, foram observados em pacientes do grupo A (protocolos nº 6, 10 e 11), todos com valores de albuminemia menores ou igual a 1.0 g/dl. No entanto, os casos de nº 6 e 7, apesar de apresentarem valores muito semelhantes da albumina sérica, têm valores de clearance de creatinina muito distintos.

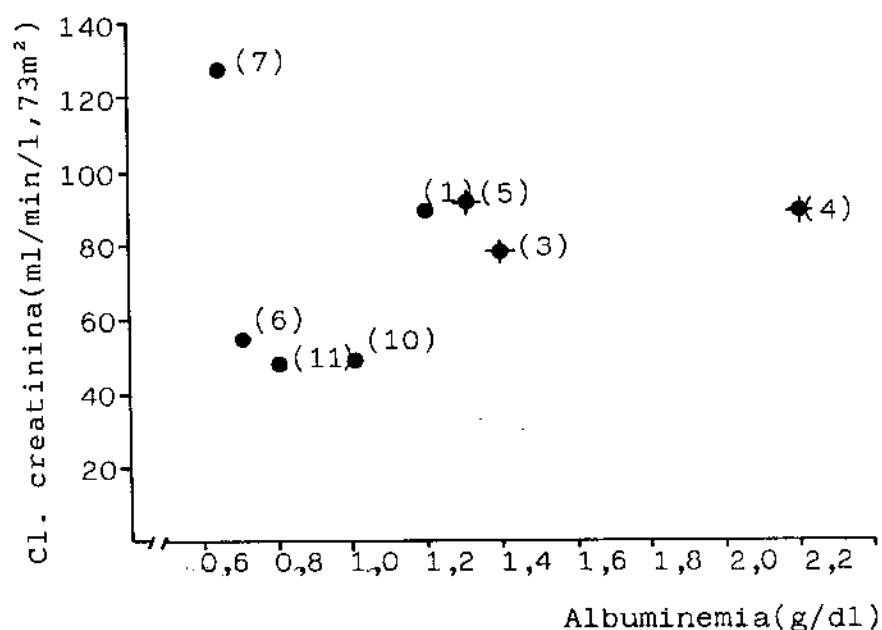


Fig.8 - Correlação dos valores do clearance de creatinina (ml/min/1,73 m²) com a albuminemia (g/dl). () = número do protocolo. (r = 0,14). (●) = pacientes do grupo A; (◆) = pacientes do grupo B.

Na Tabela XII são apresentados os valores da pressão arterial média antes e os menores valores observados durante o teste agudo com captopril. Nota-se que com exceção de um, todos os pacientes com quedas pressóricas maiores ou iguais a 20 mm/Hg, pertencem ao grupo de pacientes com UVNa extremamente diminuído (protocolos de nº 1, 7 e 11).

TABELA XII - Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) prévios e os menores valores encontrados durante o teste agudo com captopril.

PACIENTE (No. PRO- TOCOLO)	GRUPO	PRE-TESTE P. ARTERIAL MÉDIA mmHg	DURANTE TESTE P. ARTERIAL MÉDIA mmHg	DIFERENÇA mmHg
01	A	63,4	34,0	-29,4
03	B	56,7	36,7	-20,0
04	B	70,8	53,4	-16,6
05	B	60,0	72,4	+12,4
06	A	68,6	53,4	-15,2
07	A	56,7	30,0	-26,7
10	A	58,4	55,0	-03,4
11	A	90,0	66,7	-23,3

Na Tabela XIII são apresentados os valores da pressão arterial sistólica e diastólica, observados durante o estudo. Nota-se que dos pacientes que responderam ao teste agudo com captopril, somente os de nº 1 e 11 apresentaram diminuição discreta deste parâmetro durante o estudo.

TABELA XIII - Valores da pressão arterial (PA) sistólica (S) e diastólica (D), obtidos durante o estudo (mmHg).

PACIENTE (Nº, PROTOCOLO)	PA (S/D)		DIAS DA OBSERVAÇÃO			
	01	02	03	04	05	06
01	110/85	120/80	90/70	100/70	100/65	100/60
03	100/60	100/70	95/70	110/60	100/60	90/50
04	100/60	...	90/60	...	100/60	100/60
05	120/80	110/80	120/80	120/80	110/70	110/70
06	140/100	120/80	125/85	130/90	130/90	120/80
07	110/60	...	110/65	...	100/60	100/55
10	100/70	110/70	105/70	100/60	100/60	100/65
11	110/90	110/80	120/80	120/70	120/70	110/70

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que, em pacientes nefróticos, o nível de excreção urinária de sódio (UVNa), na fase de formação do edema, é um dado importante para a diferenciação de grupos de pacientes em condições fisiopatológicas aparentemente semelhantes.

Níveis variados da UVNa em pacientes nefróticos foram relatados em crianças, por OLIVER (1963), embora a sua importância tenha sido salientada somente posteriormente por OLIVER, KELSCH & CHANDLER (1967) e em 1972 por KELSCH et al. Estes últimos autores relacionaram níveis de UVNa menores que 1 mEq/dia, com as concentrações urinárias e séricas aumentadas de epinefrina, interpretando esta associação como uma evidência da presença de hipovolemia neste grupo de pacientes.

Na presente casuística, o grupo de pacientes com UVNa muito diminuída, compreendia aqueles com maiores incrementos diários de peso, com os níveis mais baixos de albuminemia e com os menores tempos de história do edema. O fato de não terem sido constatadas diminuições de volume plasmático (VP) concorda com a observação de KELSCH et al. (1972). Estes autores justificaram seus resultados assumindo que, em situações onde existe hipoalbuminemia, as variações de volemia, com a postura, são significativas (FAWCETT & WINN, 1960; EISENBERG, 1963; EISENBERG, 1968). Desta forma, os pacientes com SN teriam um comportamento funcional do tipo hipovolêmico, mesmo com medidas normais de VP ou VS. Reforçando a importância do aspecto da postura, destaca-se que dentre os estudos recentes, o que apresenta maior frequência de VP diminuído em nefróticos (aproximadamente 50% dos casos), na fase de formação de

edema é o de BROWN et al. (1982a), que determinaram este parâmetro com os pacientes adultos sentados, inclusive encontrando uma correlação inversa entre níveis de albuminemia e APR, reafirmando a conhecida associação entre hipovolemia e estimulação do SRAA.

Visto dessa forma, a importância da mensuração da volemia, em SN, passa a ser questionada. Será de valor submeter o paciente a um procedimento invasivo, de alto custo, quando a interpretação desse resultado, frequentemente, estará na dependência da análise de outros parâmetros?

É provável que, no presente estudo, os valores da volemia poderiam ser efetivamente diminuídos quando os pacientes assumissem a posição supina, fato que somente pode ser considerado possível de forma indireta, apoiando-se nos resultados da albuminemia e do tempo de história de formação do edema. De acordo com DORHOUT MESS et al. (1984), em situações onde exista hipoalbuminemia, após um período de desequilíbrio hemodinâmico, vários mecanismos passam a atuar na prevenção do edema e da hipovolemia (GUYTON, 1965; WRIGHT, 1974; ERDMANN et al., 1975; FADNES, 1975; MODDELAND, RIISMES & FADNES, 1982). Contudo, estes seriam insuficientes quando a albuminemia ou a pressão oncótica plasmática atingissem níveis inferiores a 1.0 g/dl e 15 mmHg, respectivamente (DORHOUT-MEES et al., 1984; KOOMANS et al., 1986a). Assim, o grupo de pacientes deste estudo, com níveis de albuminemia frequentemente menores que 1.0g/dl e com história recente de formação do edema, poderiam realmente estar numa situação de instabilidade hemodinâmica.

Por outro lado, MELTZER et al. (1979) contestam o papel da hipoalbuminemia na retenção de sódio, considerando-o pouco relevante. Estes autores, da mesma forma que DORHOUT-MEES et al. (1979), não encontraram, em adultos, correlação entre os níveis baixos da albuminemia plasmática com o grau de insuficiência renal, com os níveis da pressão arterial ou com a APR. Contudo, estas conclusões foram feitas a partir da análise de um grupo de pacientes nefróticos em condições clínicas muito diferentes das aqui descritas.

Analisando sob outro ângulo, na literatura, alguns estudos que avaliaram o SRAA, de forma direta ou através de bloqueadores, consideram como pouco importante a participação deste na retenção de sódio da SN. Contudo, as avaliações diretas do SRAA, incluindo as observações de IMAI & SOKABE (1968) em crianças, de MEDINA et al. (1974) e de BOER et al. (1980) em adultos, não podem ser comparadas com esta observação, pois foram realizadas em fases diferentes de instalação do quadro clínico da SN. Já as observações de BROWN et al. (1982a) foram feitas em adultos nefróticos em fase de formação do edema. Dos 12 episódios estudados, 6 apresentavam-se com APR elevada e dentre estes últimos, 5 cursavam com VP diminuído, medidos na posição sentada (Tabela XIV, em apêndice). Entretanto, a conclusão dos autores de que não houve correlação significativa entre excreção urinária de sódio, o incremento de peso e a APR, é passível de discussão. Se os autores tivessem diferenciado os pacientes pelos níveis de excreção urinária de sódio e optado por um teste não paramétrico (a prova U de Mann-Whitney), mais adequado devido ao número reduzido de casos e a

grande amplitude de valores, facilmente verificariam associação significativa do grupo de pacientes com UVNa bastante diminuída, com os maiores incrementos de peso, com os menores valores de albumina sérica e com APR elevada ($p < 0,01$). Desta forma, estes resultados estariam de acordo com os observados neste trabalho, reforçando a sugestão anterior de que os pacientes em fase de formação de edema devem ser diferenciados pelo níveis de excreção urinária de sódio.

Por outro lado, é interessante a comparação dos resultados da presente observação com os de outros estudos, que empregaram como método de bloqueio do SRAA a expansão de volume com soluções hiperoncóticas. A natriurese detectada neste modelo tem sido relatada como altamente variável (LUETSCHER Jr., HALL & KREMER, 1950; EDER et al., 1954; JAMES, GORDILLO & METCOFF, 1954) e, muitas vezes, acentuadamente discreta em função do nível de expansão de volume obtido (KOOMANS et al., 1984; WEISS, SCHOENEMAN & GREIFER, 1984), fenômeno utilizado como argumento contrário ao papel do SRAA na retenção de sódio na SN. No entanto, vários fatores poderiam ser considerados para justificar estes dados, tais como a não divisão dos pacientes em grupos de acordo com a UVNa, ou o efeito do aumento da pressão oncótica no capilar peritubular, secundário à infusão de albumina, contrapondo-se à maior natriurese (BRENER et al., 1969; SPITZER & WINDHAGER, 1970). Além disto, deve-se ter em conta o papel do ritmo de filtração glomerular (RFG). A participação deste fator na retenção de sódio na SN é controvertida, sendo para alguns autores essencial (SHAPIRO et al., 1986) e para outros coadjuvante (GRAUSZ et al., 1972; LO-

WENSTEIN; SCHACHT & BALDWIN, 1981; DORHOUT-MEES et al., 1984; KOOMANS et al., 1984; BOHLIN & BERG, 1984). Estas diferenças de opinião podem decorrer, em parte, do fato de que nos estudos destes últimos autores, o RFG está diminuído, provavelmente transitória e secundariamente ao episódio de descompensação, passível de ser modificado pela expansão de volume, ao passo que no estudo de SHAPIRO et al. (1986), esta diminuição parece ser uma seqüela orgânica da glomerulopatia, onde, provavelmente, a retenção de sódio será pouco afetada por modificações da volemia. Dentro desta idéia, a participação relativa do RFG poderia justificar a menor magnitude da resposta natriurética observada no paciente de protocolo nº 11 da presente observação, que possuía clearance de creatinina diminuído, em que pese as críticas fundamentadas de se inferir o RFG a partir do clearance de creatinina, nestas circunstâncias (CARRIE et al., 1980).

Ainda em relação ao modelo de expansão de volume, é importante a análise do estudo de KOOMANS et al. (1984), visto que os autores demonstraram em pacientes nefróticos, em fase de formação do edema e, com APR elevada, o não desenvolvimento de natriurese evidente, mesmo após incremento importante da volemia e bloqueio do SRAA (inferido pela queda da aldosterona e da APR). Embora as condições em que estavam esses pacientes pareçam semelhantes às dos aqui descritos, em alguns pontos há diferenças nítidas. No presente estudo os pacientes foram mantidos em dieta normossódica, sugerindo que a suposta hiperatividade do SRAA tenha sido secundária à hipovolemia transitória, enquanto que nos pacientes de KOOMANS et al. (1984), as avaliações prévias do VP, mesmo com os

pacientes sentados, foram normais ou elevadas, tornando menos provável a presença de hipovolemia, mesmo que postural. Consequentemente, a estimulação do SRAA observada por eles deve ter sido secundária à dieta restritiva de sódio. Esta análise permite dizer que as conclusões do estudo de KOOMANS et al. (1984), minimizando a participação do SRAA, não podem ser completamente aceitas.

Com relação ao uso do bloqueio do SRAA, como método de estudo, a observação pioneira de CHONKO et al. (1977) foi significativa por introduzir esta abordagem, mas é criticável pelo tipo do bloqueio empregado (a sobrecarga de sódio), que não somente é inadequada a pacientes com edema, como pode interferir em outros parâmetros, como o volume sanguíneo. Além disto, é aparente nas figuras constantes do trabalho, que os pacientes apresentavam níveis de excreção de sódio muito diferentes entre si. Por outro lado, os resultados de DUSING, VETTER & KRAMER (1980), utilizando-se da saralasin, são de interpretação difícil, visto que além de os pacientes não estarem em fase de retenção de sódio, a droga é um agonista parcial do SRAA (BROWN et al., 1984). No entanto, dos estudos com drogas bloqueadoras, em SN, somente este quantificou a queda do RFG, induzida pelo bloqueio do SRAA, com níveis de até 20%. Considerando a ordem de grandeza deste efeito, observado também por outros autores (COLAVITA et al., 1983), e a instabilidade possível da volemia em muitos pacientes, especialmente naqueles com hipoalbuminemia grave, este efeito poderia mascarar ou minimizar a natriurese, mesmo havendo bloqueio da APR. Desta forma, este tipo de controle deveria fazer parte dos estudos que

utilizam esta metodologia, cabendo esta crítica também ao presente estudo.

Da análise dos resultados apresentados na Figura 1, é evidente que os pacientes com UVNa diminuída que receberam o captopril apresentaram aumento de excreção de sódio, inclusive mais intensa que a referida em indivíduos, sem qualquer patologia, com o uso da mesma droga (MACGREGOR et al., 1981).

Esta resposta natriurética evidente ao captopril é um forte argumento à associação da retenção de sódio neste grupo com a ativação do SRAA. A queda da pressão arterial média em 3 destes 4 pacientes (Tabela XII), observada durante a realização do teste agudo com o captopril, também reforça esta suposição.

Em 1982, BROWN et al. demonstraram que o emprego do captopril em dose, via e tempo comparáveis aos utilizados neste estudo, em 6 episódios de descompensação de SN, com APR conhecidamente elevada, não foi acompanhado por aumento na excreção urinária de sódio e nem de perda de peso, embora houvesse queda da aldosterona plasmática. Os resultados individuais, quanto à evolução destes parâmetros, após a introdução do captopril, não foram apresentados, impedindo a aplicação de uma análise mais aprofundada dos dados. Contudo, visto que naquele estudo os dados de excreção de sódio basal, nos pacientes incluídos para uso do captopril (designados por e, f, g, h), tinham grande amplitude de valores (de $<1\text{ mEq/d}$ a 51 mEq/d), pode ter havido inclusão de pacientes em fases diferentes de formação de edema, levando à interpretação errônea dos resultados. Os valores elevados dos desvios padrão dos pesos e da excreção urinária de sódio, após a in-

trodução do captopril, reforçam esta idéia. Por outro lado, a utilização na análise estatística, de um teste de comparação entre as médias, aparentemente mascarou esta diferenciação. Estas mesmas considerações podem ser aplicadas ao relato posterior de BROWN et al. (1984).

Finalmente, os resultados do presente estudo também são favoráveis à idéia de que outros mecanismos, além do SRAA, atuam no manejo do sódio em pacientes nefróticos.

Uma primeira evidência disto é sugerida pela ausência de resposta natriurética evidente ao captopril, nos pacientes com uma UVNa mais elevada. Este grupo de pacientes, também passível de ser reconhecido em outros estudos (GRAUSZ et al., 1972; BROWN et al., 1982a; BROWN et al., 1982b; BOHLIN & BERG, 1984; BROWN et al., 1984; KOOMANS et al., 1984), apesar de estar em fase de desenvolvimento do edema, fazia-o com menor incremento diário de peso, com tempo longo de história do edema e aparentemente com APR normal. Estas características indicam que estes pacientes estavam em uma fase de retenção de sódio menos importante, talvez próximos ao equilíbrio, assemelhando-se, do ponto de vista hemodinâmico, às condições dos animais de experimentação do estudo de ICHIKAWA et al. (1983), isto é, não apresentariam tendência à hipovolemia e, conseqüentemente, os mecanismos de retenção de sódio seriam independentes de alterações sistêmicas. BOHLIN & BERG (1984) demonstraram que mesmo pacientes com SN por Lesões Mínimas podem ser encontrados em fase de equilíbrio quanto ao balanço de sódio. Assim, o aumento da reabsorção do sódio, a nível de porções finais do nefron, secundário à presença da proteinúria, de-

monstrado por estudos em humanos (GRAUSZ et al., 1972; BOHLIN & BERG, 1984) e experimentais (BERNARD et al., 1978; ICHIKAWA et al., 1983; OKAY et al., 1986) em SN, dependente exclusivamente de mecanismos intra-renais, poderia justificar estes resultados.

A segunda evidência poderia ser levantada pela ausência, nos pacientes do Grupo A, de uma resposta natriurética ao captopril que os levasse a uma perda mais significativa de sódio, isto é, embora tenha-se obtido, com o bloqueio do SRAA, natriurese esta não foi tão intensa quanto a detectada na fase de remissão da SN. Estes dados apontam na direção de que os mecanismos natriuréticos, envolvidos nesta fase, não ocorrem somente por bloqueio dos processos sistêmicos envolvidos na retenção de sódio, mas provavelmente são secundários a fenômenos intra-renais. Realmente, a demonstração nos estudos da fase de remissão (OLIVER, 1963; BROWN, 1985; BROWN et al., 1985), de que a diminuição da proteinúria sempre precedeu a natriurese, poderia ser indicativo de que isto ocorreu pelo início da reversão da lesão glomerular, e, conseqüentemente, dependente de fatores basicamente intra renais. A nível especulativo, poder-se-ia dizer que a elevação do coeficiente de permeabilidade (pela reversão da lesão glomerular), antes da correção da pressão oncótica sistêmica (e/ou peritubular) predisporia a natriurese desta fase, isto é, a persistência da hipoalbuminemia a nível do capilar peritubular favoreceria a presença da natriurese. Considerados desta forma, os resultados dos estudos realizados na fase de remissão (OLIVER, 1963; BROWN et al., 1985), ou em situações onde a natriurese é forçada (FAVRE & GOURJON, 1982; KRISHNA & DANOVITCH, 1982; RASCHER et al., 1986; TULASSAY et al., 1987) devem ser extrapolados com reservas para a

fase de retenção de sódio.

Em resumo, pode-se dizer que os estudos sobre o papel do SRAA na retenção de sódio na SN, realizados através de avaliações diretas e indiretas, não foram suficientemente decisivos para excluí-lo. Da mesma forma, os estudos realizados na fase de remissão (OLIVER, 1963; BROWN et al., 1985) são pouco consistentes para este fim. O fato de não haver alteração da volemia ou da albuminemia durante a fase inicial da remissão, somente indica que os mecanismos que desencadeiam a natriurese desta fase são independentes de fatores sistêmicos.

Considerando-se os resultados do presente estudo e os da literatura poder-se-ia sugerir que na Síndrome Nefrótica:

1. No início da formação do edema, atuaria na retenção de sódio, além dos mecanismos intra-renais, a estimulação do SRAA, secundária às modificações bruscas e intensas da albuminemia e da volemia, mesmo que transitória;
2. Pelos mecanismos de adaptação à hipoalbuminemia ou em situações onde não haja desequilíbrios significativos da volemia (fase mais tardia), ou em doenças em que as lesões levam a modificações menos bruscas da albuminemia, a retenção de sódio ocorreria de forma secundária à proteinúria, isto é, desencadeada por mecanismos intra-renais e somente seria revertida pela reversão das lesões glomerulares;
3. A elevação do coeficiente de permeabilidade, ocorrendo previamente à normalização da pressão oncótica sistêmica, poderia ser um fator predisponente para a franca natriurese da fase de remissão.

CONCLUDES

Neste estudo, em crianças nefróticas descompensadas, em fase de formação do edema, pode-se concluir que:

- a) a retenção de sódio ocorreu de forma bastante heterogênea;
- b) o nível basal de excreção urinária de sódio (UVNa) foi um parâmetro que permitiu diferenciar pacientes em fases diferentes de formação de edema;
- c) níveis basais de UVNa bastante diminuídos (< 10.0 mEq/dia) estiveram associados a valores de albuminemia frequentemente menores que 1.0 g/dl, grandes incrementos diários de peso e história recente de formação do edema;
- d) a avaliação do volume plasmático é de difícil interpretação na presença de hipoalbuminemia;
- e) o emprego do captopril, em pacientes com UVNa bastante diminuída, levou a aumento evidente da excreção urinária deste eletrólito e a queda acentuada do incremento de peso, sugerindo a participação efetiva do sistema renina-angiotensina na retenção de sódio, neste grupo de pacientes.
- f) Nos pacientes com resposta natriurética evidente, o bloqueio do SRAA não desencadeou natriurese de intensidade comparável à encontrada durante a remissão da SN.

RESUMO

O papel do SRAA na formação do edema na Síndrome Nefrótica descompensada foi analisada através do emprego do captopril.

Foram estudados 8 episódios de descompensação, em crianças de 4 a 11 anos de idade, que estavam em franco desenvolvimento do edema, com dieta sem restrição de sódio ou água e sem diuréticos ou corticoterapia, por pelo menos uma semana prévia ao início do estudo. Nestes episódios foram analisados, entre outros parâmetros, a excreção urinária de sódio em urina de 24 horas, o incremento diário de peso e o volume plasmático.

A avaliação inicial dos pacientes mostrou que havia dois grupos distintos, tomando-se como referência o nível basal da excreção urinária de sódio: um com níveis extremamente diminuídos - menor que 10.0 mEq/dia (Grupo A) e outro com valores bem mais elevados (Grupo B). Embora a casuística seja pequena, este parâmetro foi indicativo das características funcionais dos pacientes, visto que no Grupo A foram incluídos os pacientes com os menores tempos de história do edema, os menores valores da albuminemia e resposta natriurética evidente ao uso do captopril. Por outro lado, as medidas do volume plasmático não sugeriram a presença de hipovolemia, fato que, com base em dados da literatura, torna a interpretação deste dado bastante difícil em presença de hipoalbuminemia.

A análise do conjunto dos dados observados no Grupo A, associada à resposta natriurética ao captopril, sugere fortemente a estimulação do SRAA como mecanismo essencial na retenção de sódio. Por outro lado, no Grupo B, a discreta resposta natriurética ao captopril, sugere o envolvimento de outros mecanismos neste fenômeno.

SUMMARY

The role of the Renin Angiotensin System (RAS) in the development of oedema in decompensated nephrotic syndrome was studied through the use of captopril.

Eight episodes of decompensation were studied in children aged 4 to 12, who were developing oedema, were on an unrestricted diet, and were taking no diuretics or corticosteroids for at least a week before admission.

During the study the Daily Urinary Excretion of Sodium (D.U.E.S.) the weight gain and plasma volume were measured.

Based solely on the basal "D.U.E.S." values two distinct groups were evident: one with extremely low levels (< 10 mEq/day - Group A) and another with higher levels.

Although the number of children was small, the D.U.E.S. seemed to correlate well with the clinical status of the patients for those in group A were also the ones with more recent oedema complaints, lower albumin levels and an evident natriuretic response to captopril.

The fact that plasma volume measurements did not indicate hypovolemia was considered with caution, as data collected from the literature support the fact that the interpretation of plasma volume values is questionable in the presence of hypoalbuminemia.

The analysis of all data from patients from Group A, along with the good natriuretic response to captopril showed by these patients, strongly suggest that the stimulation of the RAS is an essential mechanism of sodium retention; in Group B the poor natriuretic response to captopril suggest that other mechanisms might be involved in the phenomenon.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ATLAS, S.A.; CASE, B.D.; SEALEY, J.E.; LARAGH, J.H. & MCKINS-TRY, D.M. - Interruption of renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. Hypertension, 3: 274-80, 1979.
02. BARNETT, H.L.; SCHOERNEMAN, M.; BERNSTEIN, J. & EDELMANN Jr., C.M. - The nephrotic syndrome. In: Pediatric Kidney Disease. Boston - U.S.A. Little, Brown and Company, 1978. 679-695.
03. BERNARD, D.B.; ALEXANDER, E.A.; COUSER, W.G. & LEVINSKY, N.G. - Renal sodium retention during volume expansion in experimental nephrotic syndrome. Kidney Intern., 14: 478-85, 1978.
04. BOER, P.; ROOS, J.C.; GEYSKES, G.G. & DORHOUT MEES, E.J. - Observations on plasma renin substrate in the nephrotic syndrome. Nephron, 24: 121-25, 1980.
05. BOHLIN, A.B. & BERG, U. - Renal sodium handling in minimal change nephrotic syndrome. Arch Dis Child, 59: 825-30, 1984.
06. BRENNER, B.M.; FALCHUK, K.A.; KEIMOWITZ, R.I. & BERLINER, R.W. - The relationship between peribubular capillary protein concentration and fluid reabsorption by the renal proximal tubular. J Clin Invest, 42: 1519-31, 1969.

07. BROWN, E.A. - The nephrotic syndrome. Post grad Med J, 61:1057-62, 1985.
08. BROWN, E.A.; MARKANDU, N.D.; ROULSTON, J.E.; JONES, B.E.; SQUIRES, M. & MACGREGOR, G.A. - Is the renin-angiotensin - aldosterone system involved in the nephrotic syndrome? Nephron, 32: 102-7, 1982.
09. BROWN, E.A.; MARKANDU, N.D.; SAGNELLA, G.A.; JONES, B.E.; SQUIRES, M. & MACGREGOR, G.A. - Evidence that some mechanism other than the renin system causes sodium retention in nephrotic syndrome. Lancet, 4: 1237-9, 1982.
10. BROWN, E.A.; MARKANDU, N.D.; SAGNELLA, G.A.; JONES, B.E.; & MACGREGOR, G.A. - Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. Nephron, 35: 43-8, 1984.
11. BROWN, E.A.; MARKANDU, N.D.; SAGNELLA, G.A.; JONES, B.E.; & MACGREGOR, G.A. - Sodium retention in nephrotic syndrome is due to an intrarenal defect: Evidence from steroid-induced remission. Nephron, 32: 290-5, 1985.
12. BURG, M.B. - Renal handling of sodium, chloride, water, amino acids and glucose. In: The Kidney. 2nd Edition. U.S.A., W.B. Saunders Company, 1981. 328-370.

13. CARRIE, B.J.; GOLBETZ, H.V.; MICHAELS, A.S. & MYERS, B.D.
- Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. Am J Med, 62:177-182, 1980.
14. CHAN, L.L.; BALFE, J.W.; HARDY, B.E. - Captopril treatment of refractory hypertension in children. C.M.A. Journal, 124:255-9, 1981.
15. CHONKO, A.M.; BAY, W.H.; STEIN, J.H. & FERRIS, T.F. - The role of renin and aldosterone in the salt retention of edema. Am J Med, 63: 881-9, 1977.
16. COLAVITA, R.D.; GAUDIO, K.M. & SIEGEL, M.J. - Reversible reduction in renal function during treatment with captopril. Pediatrics, 71:839-0, 1983.
17. CROPP, G.J.A. - Change in blood and plasma volumes during growth. J Pediat, 72: 220-9, 1971.
18. DORHOUT-MEES, E.J.; GEERS, A.B. & KOOMANS, H.A. - Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. Nephron, 36: 201-11, 1984.
19. DORHOUT-MEES, E.J.; ROOS, J.C.; BOER, P; YOE, O.H. & SIMATUPANG, T.A. - Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. Am J Med, 62:378-84, 1979.

20. DUSING, R.; VETTER, H. & KRAMER, H.J. - The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with nephrotic syndrome: effects of 1-sar-8-ala- angiotensin II. Nephron, 25:187-92, 1980.
21. EDER, H.A.; LAUSON, H.D.; CHINARD, F.P.; GREIF, R.L.; COV-
ZIAS, G.C. & VAN SLYKE, D.D. - A study of the mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. J.Clin.Invest., 33: 636-56, 1954.
22. EISENBERG, S. - Postural changes in plasma volume in hypoalbuminemia. Arch.Intern.Med., 112: 544-9, 1963.
23. EISENBERG, S. - Blood volume in persons with the nephrotic syndrome. Am.J.Med.Sci., 255:320-6, 1968.
24. ERDMANN, A.J.; VAUGHAN, T.R.; BRIGHAM, K.L.; WOOLVERTON, W.C.
& STAUB, N.C. - Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. Circ.Res., 32:271-84, 1975.
25. FADNES, H.O. - Protein concentration and hydrostatic pressure in subcutaneous tissues of rats in hypoproteinemia. Scand.J.Clin.Invest., 35: 441-6, 1975.
26. FAVRE, H. & GOURJON, M. - Absence of production of natriuretic factor following acute saline expansion in nephrotic rats. Clin.Sci., 63:317-319, 1982.

27. FAWCETT, J.K. & WYNN, Y. - Effects of posture on plasma volume and some blood constituents - J.Clin.Path., 13: 304-310, 1960.
28. FIELDS, T. & SEED, L. - Isotope dilution techniques. In: Clinical Use of Radionuclides. Chicago - U.S.A. 2nd Edition - The Year Book Publishers. 1961. p.51-84.
29. FRIEDMAN, A. CHESNEY, R.W.; BALL, D. & GODDFRIEND, T. - Effective use of captopril (angiotensin I - converting enzyme inhibitor) in severe childhood hypertension. J.Pediatr., 97: 664-7, 1980.
30. GARNETT, E.S. & WEBBER, C.E. - Changes in blood-volume produced by treatment in the nephrotic syndrome, Lancet, 1: 798-9, 1967.
31. GAVRAS, H.; RIBEIRO, A.B.; GAVRAS, I. & BRUNNER, H.R. - Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension. N.Engl.J. Med., 2: 1278-83, 1976.
32. GEERS, A.B.; KOOMANS, H.A.; BOER, P. & DORHOUT-MEES, E.J. - Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. Nephron, 38: 170-3, 1984.

33. GRAUSZ, H.; LIEBERMAN, R. & EARLEY, L.E. - Effect of plasma albumin on sodium reabsorption in patients with nephrotic syndrome. Kidney Intern., 1: 47-54, 1972.
34. GUR, A.; ADEFUIN, P.Y.; SIEGEL, N.J. & HAYSLETT, J.P. - A study of the renal handling of water in lipoid nephrosis. Pediat. Res., 10: 197-201, 1976.
35. GUYTON, A.C. - Interstitial fluid pressure: II. Pressure volume curves of the interstitial space. Circ. Res., 16: 452-60, 1965.
36. HABIB, R. & KLEINKNECHT, C. - The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinico-pathologic study of 406 cases. Pathol. Annu., 6: 417-21, 1971.
37. HENRY, R.F.; CANNON, D.C. & WINTTCALMAN, J.W. - Química Clínica, 2ª Ed. española. Barcelona. JIMS Editorial. 1980.
38. HYMES, L.C. & WARSHAW, B.L. - Captopril - Long-term treatment of hypertension in a preterm infant and in older children. Am. J. Dis. Child., 137: 263-6, 1983.

39. ICHIKAWA, I.; RENNKE, H.G.; HOYER, J.R.; BADR, K.F.; SCHOR, N.; TROY, J.L.; LECHENE, C.P. & BRENNER, B.M. - Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. J Clin Invest, 71:91-103, 1983.
40. IMAI, M. & SOKABE, H. - Plasma renin and angiotensinogen levels in pathological states associated with oedema. Arch Dis Child, 43: 475-9, 1968.
41. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN (ISKDC) - Natural history the nephrotic syndrome in children. In: Proceedings of the sixth International Congress of Nephrology. Basel:Karger, 1976. 470-85.
42. JAMES, J.; GORDILLO, G. & METCOFF, J. - Effects of infusion of hyperoncotic dextran in children with the nephrotic syndrome. J Clin Invest, 32: 1346-57, 1954.
43. JENSEN, H.; ROSSING, N.; ANDERSEN, S.B. & JARNUM, S. - Albumin metabolism in the nephrotic syndrome in adults. Clin Sci, 32: 445-57, 1967.
44. KELLER, H.; MORELL, A.; NOSEDA, G. & RIVA, G. - Analbuminämie. Schweiz Med Wschr, 102: 33-41, 1972.
45. KELLER, H.; MORELLA, A.; NOSEDA, G. & RIVA, G. - Analbuminämie. Schweiz Med Wschr, 102, 71-8, 1972.

46. KELSCH, R.C.; LIGHT, G.S. & OLIVER, W.J. - The effect of albumin infusion upon plasma norepinephrine concentration in nephrotic children. J Lab Clin Med, 72:516-7, 1972.
47. KOOMANS, H.A.; BRAAM, B.; GEERS, A.B.; ROOS, J.C. & DORHOUT-MEES, E.J. - The importance of plasma protein for blood volume and blood pressure homeostasis. Kidney Intern, 30:730-5, 1986.
48. KOOMANS, H.A.; GEERS, A.B.; MEIRACKER, A.H.; ROOS, J.C.; BOER, P. & DORHOUT-MEES, E.J. - Effects of plasma volume expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. Am J Nephrol, 4: 227-34, 1984.
49. KOOMANS, H.A.; GEERS, A.B.; DORHOUT-MEES, E.J. & KORTLAND W. - Lowered tissue-fluid oncotic pressure protects the blood volume in the nephrotic syndrome. Nephron, 42: 317-22, 1986.
50. KRISHNA, G.G. & DANOVITCH, G.M. - Effects of water immersion on renal function in the nephrotic syndrome. Kidney Intern, 21: 395-401, 1982.
51. LARAGH, J.H. - Renin profiling and drug therapy, childhood hypertension, prorenin, the physiology of renin secretion - Introduction. Am J Cardiol, 32:635-6, 1976.

52. LARAGH, J.H.; SEALEY, J.E. & SOMMERS, S.C. - Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects. Circ Res, 28:Suppl1, 158-74, 1966.
53. LOWENSTEIN, J.; SCHACHT, R.G. & BALDWIN, D.S. - Renal Failure in minimal change nephrotic syndrome. Am J Med, 70:227-33, 1981.
54. LUETSCHER Jr., J.A.; HALL, A.D. & KREMER, V.L. - Treatment of nephrosis with concentrated human serum albumin. II. Effects on renal function and on excretion of water and some electrolyts. J Clin Invest, 29:896-04, 1950.
55. LUETSCHER Jr., J.A. & JOHNSON, B.B. - Chromatographic separation of the sodium-retaining corticoid from the urine of children with nephrosis, compared with observations on normal children. J Clin Invest, 33:276-86, 1954.
56. MACGREGOR, G.A.; MARKANDU, N.D.; ROULSTON, J.E. & JONES, J.C. - Maintenance of blood pressure by the renin-angiotensin system in normal man. Nature, 291:329-31, 1981.
57. MAKKER, S.P. & HEYMANN, W. - The idiopathic nephrotic syndrome in childhood. Am J Dis Child, 127:830-37, 1974.
58. MARSON, O.; RIBEIRO, A.B.; TUFIK, S.; KOHLMANN Jr., O. & RAMOS, O.L. - Inhibition of central angiotensin I conversion by oral captopril. Brazilian J Med Biol Res, 14:

73-6, 1981.

59. MEDINA, A.; DAVIES, D.L.; BROWN, J.J.; FRASER, R.; LEVER, A.F.; MALLICK, M.P.; MORTON, J.J.; ROBERTSON, J.I.S. & TREE, M. - A study of the renin - angiotensin system in the nephrotic syndrome. Nephron,12: 233-40, 1974.
60. MELTZER, J.I.; KEIM, H.J.; LARAGH, J.H.; SEALEY, J.E.; JAN, K.N. & CHIEM, S. - Nephrotic syndrome: Vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin - sodium profiling. Ann Intern Med,21: 688-96, 1979.
61. MIRKIN, B.L. & NEWMAN, T.J. - Efficacy and safety of captopril in the treatment of severe childhood hypertension: report of the international collaborative study group. Pediatrics,25:1091-1100, 1985.
62. MONNENS, L.; DRAYER, J. & JONG, M. - Malignant hypertension in a child with hemolytic- uremic syndrome treated with captopril. Acta Paediatr Scand,20: 583-5,1981.
63. NODDELAND, H.; RIISNES, S.M. & FADNES, H.O. - Interstitial fluid colloid osmotic and hydrostatic pressure in subcutaneous tissue of patients with nephrotic syndrome. Scand J Clin Lab Invest,42:139-146, 1982.
64. OKAY, Y.; VELHOTE, V.W. & MARCONDES, M. - Distal nephron sodium handling by normal, nephrotic, pyelonephritic and partially nephrectomised rats. Brazilian J Med Biol Res,

12:295-302, 1986.

65. OLIVER, W.J. - Physiologic responses associated with steroid-induced diuresis in the nephrotic syndrome. J Labor Clin Med, 62: 449-63, 1963.
66. OLIVER, W.J.; KELSCH, R.C. & CHANDLER, J.P. - Demonstration of increased catecholamine excretion in the nephrotic syndrome. Proc Soc Exp Biol Med, 125:1176-80, 1967.
67. RAMOS Jr., J. - Anamnese. In: Semiotécnica da Observação Clínica. São Paulo, Ed.Savvier, 1971. p.-19.
68. RASCHER, W.; TULASSAY, T.; SEYBERTH, H.W.; HIMBERT, U.; LANG, U. & SCHÄER, K. - Diuretic and hormonal responses to head-out water immersion in nephrotic syndrome. J Pediatr, 109:609-14, 1986.
69. REINECK, H.J. - Mechanisms of edema formation in the nephrotic syndrome. In: Nephrotic Syndrome. New York-U.S.A., Churchill Livingstone, 1982, p.-31-44.
70. ROTHENBERG, M.B. & HEYMANN, W. - The incidence of the nephrotic syndrome in children. Pediatrics, 12:446-52, 1957.
71. ROSENDAHL, W. & HAYDUK, K. - Successful acute and long-term treatment of renin-induced hypertension in two infants with captopril. Eur Pediatr, 135:161-4, 1980.

72. RUBIN, M.I. - Nephrotic syndrome. In: Pediatric Nephrology.
2nd Ed. Baltimore U.S.A., The Williams & Wilkins Company,
1976. p.454-98.
73. SCHLESINGER, E.R.; SULTZ, H.A.; MOSHER, W.E. & FELDMAN, J.G.
- The nephrotic syndrome. Its incidence and implications
for the community. Am J Dis Child, 114: 623-30, 1968.
74. SHAPIRO, M.D.; NICHOLLS, K.M.; GROVES, B.M. & SCHRIER, R. -
Role of glomerular filtration rate in the impaired sodium
and water excretion of patients with the nephrotic syn-
drome. Am J Kidney Dis, 2:81-7, 1986.
75. SPITZER, A. & WINDHAGER, E.E. - Effect of peritubular oncotic
pressure changes on proximal tubular fluid reabsorption.
Am J Physiol, 218:1188-93, 1970.
76. SQUIRE, J.R. - The nephrotic syndrome. Adv Intern Med,
7:201-41, 1956.
77. TULASSAY, T.; RASCHER, W.; LANG, R.E.; SEYBERTH, H.W. & SCHÄ-
RER, K. - Atrial natriuretic peptide and other vasoactive
hormones in nephrotic syndrome. Kidney Intern,
31:1391-5, 1987.
78. WEISS, R.A.; SCHOENEMAN, M. & GREIFER, I. - Treatment of se-
vere nephrotic edema with albumin and furosemide. New
York St J Med, 84: 384-6, 1984.

79. WRAIGHT, E.P. - Capillary permeability to protein as a factor in the control of plasma volume. J. Physiol., 232:39-47, 1974.

APPENDICE

PROTOCOLO PARA O TESTE AGUDO DO CAPTOPRIL

66

NOME: _____ RG: _____

IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____

DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS: _____

TERAPÊUTICA PRÉVIA: _____

TERAPÊUTICA EM USO: _____

DOSE DA MEDICAÇÃO: _____

Até 10 Kg - 5 mg

10 - 20 Kg - 12,5 mg

20 - 40 Kg - 25 mg

40 Kg - 50 mg

PA: manguito adequado (cobertura 2/3 do braço)

PA: Pré-teste PA MSD: _____ PA MID: _____

APÓS INGESTÃO DA DROGA:

TEMPO	PA (MSD)
-------	----------

5 MIN

10 MIN

15 MIN

20 MIN

25 MIN

30 MIN

40 MIN

50 MIN

60 MIN

80 MIN

100 MIN

120 MIN

150 MIN

180 MIN

Tabela II - Valores absolutos do volume urinário de 24 horas, em mililitros (ml), para cada paciente durante o período de estudo.

Pacien. (no. Protoc)	ml						
	Dia	DIA DA OBSERVAÇÃO					
		1	2	3	4	5	6
1		860	800	962	420	700	820
3		360	200	310	510	310	230
4		540	510	650	400	730	650
5		720	800	850	780	770	480
6		590	460	250	300	400	200
7		140	250	270	290	290	450
10		110	140	120	100	100	175
11		340	340	200	340	335	270

Tabela III- Valores da concentracao de sódio em urina de 24 horas, em mili-equivalentes por litro (mEq/l), para cada paciente, durante o período de observacao.

Pacien. (no. Protoc)	Dia	DIA DA OBSERVACAO					
		1	2	3	4	5	6
1		2,0	3,0	42,9	75,0	192,1	140,9
3		200,8	130,0	215,2	194,9	209,6	237,8
4		135,0	133,9	122,9	169,0	107,9	100,9
5		165,0	188,0	176,0	180,0	143,8	156,0
6		0,0	0,0	0,0	0,36	0,16	0,04
7		15,7	24,0	35,9	84,4	148,9	152,0
10		10,0	30,8	59,7	16,0	16,0	24,0
11		0,4	14,0	16,0	66,0	97,0	64,0

Tabela VII - Valores individuais dos pesos em gramas dos pacientes, durante o período de observação.

PACIENTE	DIA					
	01	02	03	04	05	06
01	25800	26100	26900	26700	27000	27000
03	21700	22400	22500	22500	22500	22300
04	17000	...	17300	...	17500	17500
05	25100	25600	26000	25600	25500	25500
06	28600	28700	29200	29800	30050	30500
07	20300	...	21800	...	22000	21800
10	21400	22400	23300	23700	24000	24500
11	35400	36000	36400	37100	37500	31500

TABELA IX - Valores individuais do volume urinário em ml/kg/dia durante a observação

GRUPO A

Pacientes (no. protoc.)	Volume urinário (ml/kg/d)	DIAS					
		1	2	3	4	5	6
01		33,3	30,5	35,7	15,7	25,9	30,4
06		20,6	16,0	10,9	13,1	13,3	6,5
07		6,9	...	12,4	...	12,9	20,6
10		5,1	6,2	4,9	4,2	4,2	7,1
11		9,6	9,6	5,5	9,2	9,2	7,0

GRUPO B

Pacientes (no. protoc.)	Volume urinário (ml/kg/d)	DIAS					
		1	2	3	4	5	6
3		15,6	8,9	13,8	26,7	13,8	10,3
4		31,8	...	37,6	...	41,7	40,6
5		28,7	31,5	32,7	30,5	30,2	18,8

Tabela XIV — Detalhes das medidas individuais em 12 pacientes com SN, no 3º dia de retenção de sódio espontanea

Paciente	Idade (anos)	Biopsia	RFG ml/min	PA mmHg	Ingestao sodio mmol/d	Excrecao sodio mmol/d	Ganho Medio Peso Kg/d	Protei-nuria g/d	Albumi-nemia g/l	APR ng/ml/h	Aldoste-rona Pl. pmol/l
FA	22	PROL	25	130/65	105	21	1.2	8.4	18	0.33	98
BD	62	MIGH	52	190/105	110	25	0.5	6.9	29	0.30	210
MB	15	PROL	13,5	140/90	120	19	0.5	3.5	27	0.11	163
SC	43	MEMB	80	142/85	180	124	0.5	7.5	25	1.50	63
LC	59	MEMB	28	130/70	125	71	0.6	8.6	20	0.73	40
JR	27	MC	151	120/85	100	42	0.5	7.8	21	1.20	117
EA	71	MEMB	32	123/75	100	<1	1.1	5.4	20	3.27	1004
AT	32	MEMB	87	120/80	110	27	1.0	10.0	16	0.96	389
UV	15	MC	109	114/60	120	<1	0.9	9.6	15	5.20	430
HN	17	MC	40	148/95	100	10	0.5	19.5	17	2.95	1387
MG	27	FGS	77	142/98	100	<1	0.8	8.0	18	7.6	480
RS	23	MC	57	115/78	130	6	0.9	19.8	15	8.8	700

PROL = Glomerulo-nefrite proliferativa

MPGM = Glomerulo-nefrite membrano-proliferativa

MEMB = Glomerulo-nefrite membranosa

MC = Lesoes Minimais

FGS = Glomerulo-esclerose focal

APR = Valores normais de 0.5-2.5 ng/ml/h

Aldosterona Pl. = Valores normais de 100-600 pmol/l

* Dados traduzidos da Tabela I do artigo "Is the renin-angiotensin-aldosterone system involved in the sodium retention in the Nephrotic Syndrome?" - BROWN et al. Nephron, 32:102-107, 1982.