



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto

**HIPONATREMIA E ALTERAÇÕES DO FATOR
NATRIURÉTICO ATRIAL EM PACIENTES
NEUROCIRÚRGICOS**

CAMPINAS

2017

Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto

**HIPONATREMIA E ALTERAÇÕES DO FATOR
NATRIURÉTICO ATRIAL EM PACIENTES
NEUROCIRÚRGICOS**

Tese de Doutorado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas- UNICAMP como parte dos
requisitos exigidos para obtenção do título
de Doutora em Cirurgia.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Desanka Dragosavac

COORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Luís Eiras Falcão

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA ANA PAULA DEVITE CARDOSO GASPAROTTO E ORIENTADA PELA PROFA.A
DRA. DESANKA DRAGOSAVAC.

CAMPINAS

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2000/05990-9

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4652-4411>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

G213h Gasparotto, Ana Paula Devite Cardoso, 1971-
Hiponatremia e alterações do fator natriurético atrial em pacientes neurocirúrgicos / Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Desanka Dragosavac.

Coorientador: Antonio Luis Eiras Falcão.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sódio. 2. Hiponatremia. 3. Natriurese. 4. Fator natriurético atrial. 5. Neurocirurgia. I. Dragosavac, Desanka, 1951-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Hyponatremia and atrial natriuretic factor alterations in neurosurgical patients

Palavras-chave em inglês:

Sodium

Hyponatremia

Natriuresis

Atrial natriuretic factor

Neurosurgery

Área de concentração: Pesquisa Experimental

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Desanka Dragosavac [Orientador]

Luciana Castilho de Figueiredo

Wagner Mauad Avelar

Anibal Basile Filho

Cristina Aparecida Veloso Guedes

Data de defesa: 20-12-2017

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ANA PAULA DEVITE CARDOSO GASPAROTTO

ORIENTADOR: Profa. Dra. Desanka Dragosavac

COORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Luís Eiras Falcão

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. DESANKA DRAGOSAVAC - PRESIDENTE DA BANCA

2. PROFA. DRA. LUCIANA CASTILHO DE FIGUEIREDO

3. PROF. DR. WAGNER MAUAD AVELAR

4. PROF. DR. ANIBAL BASILE FILHO

5. PROFA. DRA. CRISTINA APARECIDA VELOSO GUEDES

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 20/12/2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, autor de
meu destino, meu guia e socorro.

Aos meus pais José Carlos e Marise, que não
mediram esforços para que eu chegasse até aqui.

Ao meu esposo Luiz Carlos (in memorian)
companheiro de todas as horas, por todo o incentivo e apoio.

Às minhas filhas Luiza e Izadora, bençãos de Deus
em minha vida, por me ensinarem o real significado da palavra
AMOR.

Ao meu irmão Paulo César, pela alegria de sua
amizade e carinho.

Às minhas tias Regina Célia e Maria do Rosário,
presenças constantes em todo o meu caminhar, por todo apoio
e carinho.

A todos os meus pacientes, razão principal deste
trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais José Carlos e Marise, exemplos de luta e dignidade que sempre acreditaram e investiram em mim, me incentivando e apoiando.

Ao meu esposo, Luiz Carlos (in memorian), que de forma especial, me deu força e coragem, apoiando-me nos momentos de dificuldades.

Às minhas filhas, Luiza e Izadora, principais razões da minha vida, que diariamente me fortalecem com carinho e energia e iluminam de maneira especial os meus pensamentos, me dando forças para enfrentar as dificuldades e progredir sempre.

Ao meu irmão, Paulo César, por estar ao meu lado nos momentos mais difíceis da minha vida.

À minha orientadora professora Dra. Desanka Dragosavac por ter me confiado o desenvolvimento deste trabalho, pela orientação e dedicação na realização do mesmo e por todo seu incentivo e paciência.

Ao meu coorientador professor Dr. Antonio Luís Eiras Falcão, grande mestre e amigo, por seus ensinamentos, apoio e confiança durante toda minha trajetória na UTI.

À Prof^a. Dra. Margarete de Castro, pela ajuda na execução das dosagens hormonais.

À amiga Solene por todo carinho, incentivo e orações.

A todos os colegas e amigos da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pela amizade, apoio e incentivo.

A equipe de estatística da Comissão de Pesquisa da FCM- UNICAMP, pela competência e valiosa colaboração na execução da análise estatística dos dados.

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

MINHA ETERNA GRATIDÃO.

EPÍGRAFE

"Bem sei que tudo podes, e
que nenhum dos teus propósitos
pode ser impedido." (Jó 42:2)

RESUMO

Hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais frequentemente encontrado em pacientes com doenças neurológicas e está associada com significativa morbimortalidade. A Síndrome Perdedora de Sal, definida como perda renal de sódio, poliúria e hiponatremia em pacientes neurológicos, tem sido considerada como a principal responsável pela hiponatremia nestes pacientes. A patogênese da Síndrome Perdedora de Sal ainda não é completamente entendida, porém parece envolver ação de algum fator natriurético. **OBJETIVO:** Avaliar as alterações do fator natriurético atrial e sua correlação com a hiponatremia e natriurese presentes em pacientes neurocirúrgicos. **MÉTODOS:** Foram estudados 30 pacientes submetidos à ressecção de tumor intracraniano e à clipagem de aneurisma cerebral. Amostras de sangue e urina (urina de 12h) foram obtidas no pré-operatório e diariamente do primeiro ao quinto dias pós-operatórios, para dosagem do sódio plasmático e urinário, além de amostras de sangue no pré-operatório, primeiro, terceiro e quinto dias pós-operatórios para dosagem do fator natriurético atrial através de radioimunoensaio. **RESULTADOS:** Hiponatremia esteve presente em 63,33% dos pacientes, particularmente no primeiro dia pós-operatório. Natriurese foi observada em 93,33% dos pacientes, principalmente no segundo dia pós-operatório. Níveis plasmáticos de fator natriurético atrial estavam aumentados em 92,60% dos pacientes em pelo menos um dos dias pós-operatórios. Porém não observamos correlação estatisticamente significativa entre o fator natriurético atrial e o sódio plasmático, nem entre o fator natriurético atrial e o sódio urinário. **CONCLUSÃO:** Hiponatremia e natriurese estão presentes na maioria dos pacientes neurocirúrgicos caracterizando uma Síndrome Perdedora de Sal. Contudo, o fator natriurético atrial não pôde ser considerado como o responsável direto por tais alterações e um outro fator natriurético deve estar envolvido.

PALAVRAS-CHAVE: Sódio; Hiponatremia; Natriurese; Fator natriurético atrial; Neurocirurgia.

ABSTRACT

Hyponatremia is the electrolyte imbalance most often found in patients with neurological disorders and is associated with significant morbidity and mortality. The Cerebral Salt Wasting Syndrome, defined as renal sodium loss, polyuria and hyponatremia in neurological patients, has been considered as the main responsible for hyponatremia in these patients. The pathogenesis of the Cerebral Salt Wasting Syndrome is not yet fully understood, but seems to involve a natriuretic factor.

OBJECTIVE: To evaluate the alterations of atrial natriuretic factor and your correlation with hyponatremia and natriuresis present in neurosurgical patients.

METHODS: We studied 30 patients undergoing resection of intracranial tumor and brain aneurysm clipping. Blood and urine samples (12hour urine) were obtained preoperatively and daily from the first to the fifth postoperative days for determination of plasma and urinary sodium, in addition to preoperative blood samples, first, third and fifth postoperative days for determination of atrial natriuretic factor by Radioimmunoassay. **RESULTS:** Hyponatremia was present at 63.33% of patients, particularly in the first postoperative day. Natriuresis was observed in 93.33% of patients, mainly in the second postoperative day. Plasmatic atrial natriuretic factor were increased in 92.60% of patients in at least one of the postoperative days. However there are no statistically significant correlations between atrial natriuretic factor and serum sodium, neither between atrial natriuretic factor and the urinary sodium. **CONCLUSION:** Hyponatremia and natriuresis are present in the most of patients after neurosurgery, however ANF cannot be considered to be directly responsible for these alterations in neurosurgical patients and another natriuretic factor should be involved in it.

KEY WORDS: Sodium; hyponatremia; natriuresis; atrial natriuretic factor; neurosurgery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo	31
Figura2. Distribuição dos pacientes conforme o diagnóstico da doença de base	33
Figura 3. Média e desvio padrão do sódio urinário em cada tempo	37
Figura 4. Média e desvio padrão do sódio plasmático em cada tempo	38
Figura 5. Média e desvio padrão do Fator Natriurético plasmático em cada tempo	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Esquema de realização de exames laboratoriais nos pacientes	28
Tabela 2. Valores de referência	29
Tabela 3. Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes submetidos a ressecção de tumor	35
Tabela 4- Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes submetidos a clipagem de aneurisma.....	36
Tabela 5. Variáveis numéricas	40
Tabela 6. Análise comparativa entre FNA, sódio plasmático e sódio urinário em cada tempo.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVP	Arginina-vasopressina
BNP	Fator Natriurético Cerebral
CNP	Fator Natriurético tipo C
DI	Diabetes Insípidus
DNP	Fator natriurético dendoapsis
DP	Desvio padrão
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EEG	Equações de Estimação Generalizadas
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FMRP – USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade Estadual de São Paulo
FNA	Fator natriurético atrial
HC	Hospital das Clínicas
HIC	Hipertensão intracraniana
HSA	Hemorragia subaracnóide aguda
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva

PIC	Pressão intracraniana
SIADH	Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético
SPS	Síndrome Perdedora de Sal
SNC	Sistema nervoso central
TCE	Traumatismo craniencefálico
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI- A	Unidade de Terapia Intensiva Adulto

SUMÁRIO

	PÁG.
1. INTRODUÇÃO	16
1.1.Hiponatremia	16
1.1.1. Sódio e regulação de líquidos	16
1.1.2. Quadro Clínico	17
1.1.3. Complicações	17
1.1.4. Mortalidade	18
1.1.5. Fisiopatologia	18
1.2. Síndrome Perdedora de Sal	19
1.2.1. Fator natriurético atrial	21
2. OBJETIVOS	22
2.1. Gerais	22
2.2. Específicos	22
3. METODOLOGIA	23
3.1. Aspectos éticos da pesquisa	23
3.2. Pacientes	23
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	24
3.4. Método	24
3.5. Análise estatística	26
4. RESULTADOS	29
4.1. Análise Descritiva	29

4.2. Avaliação Hidreletrolítica	32
4.2.1. Sódio plasmático	32
4.2.2. Sódio urinário	33
4.3. Avaliação do Fator Natriurético	34
4.3.1. Fator Natriurético Atrial	34
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
8. ANEXOS	51
8.1. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	51
8.2. Termo de Consentimento pós Informação	54
8.3. Escala de Coma de Glasgow (ECG)	57

1. INTRODUÇÃO

Pacientes com lesões do sistema nervoso central (SNC) apresentam frequentemente distúrbios do sódio e do controle hídrico, expondo células ao estresse hipo ou hipertônico. Embora isto afete todas as células, as manifestações clínicas são primariamente neurológicas podendo alterar o volume celular, aumentar a pressão intracraniana e piorar a condição neurológica e prognóstico destes pacientes.¹⁻⁸

Dos distúrbios de sódio, a hiponatremia é o distúrbio mais comumente encontrado em pacientes com lesões neurológicas e, frequentemente está associada à poliúria, natriuse e distúrbios do hormônio antidiurético (ADH) e fator natriurético atrial (FNA) que regulam o balanço de sódio e água.^{1, 2, 4, 9-14}

1.1. HIPONATREMIA

Hiponatremia é definida como uma redução na concentração plasmática de sódio a níveis abaixo de 135 mEq/L.^{1,2,4,6,8,9,15}

Embora a incidência de hiponatremia dependa de fatores, incluindo a própria definição, que varia entre os estudos e a população estudada, está presente em 38% dos pacientes em terapia intensiva.^{9,12,13}

Está presente em inúmeras patologias intracranianas como trauma, acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) ou isquêmico (AVCI), tumores, infecções,^{9,11} porém, é mais frequentemente encontrada no pós operatório de cirurgia neurológica onde a incidência pode ultrapassar 50%^{11-13,16-22} e em pacientes com Hemorragia Subaracnóide Aguda (HSA) (57%).^{11-14, 23}

1.1.1. Sódio e regulação de líquidos

O sódio é o principal eletrólito do meio extracelular, portanto, determina a osmolaridade deste meio e deve ser mantido em níveis normais entre 135-

145mEq/L. O controle da osmolaridade plasmática e de seu principal determinante, o sódio plasmático, envolve mecanismos osmóticos e não osmóticos de conservação de água mediados pela vasopressina (AVP) e mecanismos de ingestão de água mediados pela sede para manter a osmolaridade plasmática relativamente constante entre 285 a 295mOsm/Kg.^{7,8,13,15,24,25}

A regulação da concentração plasmática de sódio é feita através do ajuste do conteúdo de água extracelular. O SNC tem importante função na regulação do balanço de sódio mediante mecanismos neurais e humorais. O eixo hipotálamo-hipófise contém muitos peptídeos que servem como neurohormônios regulando a homeostasia hídrica e eletrolítica. Os principais peptídeos são a AVP e os peptídeos natriuréticos.⁸

A AVP, também conhecida como hormônio antidiurético (ADH), é um hormônio peptídeo, produzido nos núcleos supraóticos e paraventriculares do hipotálamo e armazenado na pituitária posterior, é um dos maiores determinantes do sódio e do balanço hídrico. Conforme o próprio nome indica, tem duas ações principais: no sistema cardiovascular, como um hormônio pressórico através de vasoconstrição direta da vasculatura sistêmica, mediada por receptores V1 e nos rins, promovendo reabsorção de água, mediada pelos receptores renais V2. Os maiores estímulos para a secreção de AVP são o aumento da osmolaridade plasmática, a hipovolemia e hipotensão graves.^{8,13,15,25-28}

1.1.2. Quadro Clínico

Os sinais e sintomas da hiponatremia dependem da etiologia, magnitude e velocidade de instalação e variam de cefaléia, náuseas, confusão mental, letargia até convulsão, coma e hérnias, decorrendo do estado hiposmolar que acompanha a hiponatremia e não da alteração eletrolítica propriamente dita. Podem ser observadas quando a concentração plasmática de sódio cai abaixo de 130mEq/L.^{6,8,10,13,15}

1.1.3. Complicações

A principal e mais temida complicação da hiponatremia relaciona-se a alterações funcionais ou orgânicas do SNC, pois a água move-se livremente através da barreira hemato-encefálica em resposta às variações osmolares. Assim, a redução da concentração plasmática de sódio determina gradiente osmótico entre o cérebro e o plasma, com conseqüente edema cerebral e piora da hipertensão intracraniana (HIC) em pacientes com doenças neurológicas prévias.^{8,11,13}

1.1.4. Mortalidade

O índice de mortalidade tem forte correlação com o nível de hiponatremia e velocidade de sua instalação. Pacientes com sódio sérico menor que 120mEq/L, tiveram mortalidade de 25%, comparada com 9,3% em pacientes com sódio sérico normal.^{13,14,22}

1.1.5. Fisiopatologia

A fisiopatologia da hiponatremia nos pacientes neurológicos ainda não se encontra plenamente esclarecida.^{9-14,16,17,19-21,25}

Embora a hiponatremia devido à perda renal de sódio tenha sido relatada há mais de 125 anos, o conceito da Síndrome Perdedora de Sal (SPS), apenas foi proposto em 1950 por Peters e colaboradores²⁹ quando estes autores estudaram três pacientes portadores de doença do sistema nervoso (encefalite, hemorragia intracraniana e poliomielite bulbar) com hiponatremia, evidência clínica de depleção volêmica e perda renal de sódio. Os autores acreditavam que a perda renal de sal ocorria devido à alteração na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultando em reabsorção tubular de sódio diminuída, ou devido à alteração no controle neuronal direto sobre os rins. Subsequentemente, outros autores observaram que o eixo pituitário-adrenal mantinha-se intacto nos pacientes com doenças cerebrais, hiponatremia e perda renal de sal. Nos relatos originais, os autores observaram boa resposta dos pacientes a reposição salina.^{20,30}

Subsequentemente, essa desordem foi atribuída à Secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), levando a hiponatremia dilucional. Esta síndrome foi descrita por Schwartz e colaboradores em 1957,³¹ durante estudo de dois

pacientes com carcinoma broncogênico que apresentaram hiponatremia e perda persistente de sódio na urina. O volume extracelular foi mensurado em um paciente e considerado aumentado, porém não foram realizadas dosagens séricas da AVP. A partir de 1957, passou-se a aceitar o diagnóstico de SIADH para pacientes com doença intracraniana que apresentavam hiponatremia com perda de sódio na urina, sendo abandonado o conceito original de SPS.^{16,20,30-33}

Recentemente a SPS passou a ser novamente proposta como causa da hiponatremia associada a doença neurológica. Essa teoria é sustentada por relatos de vários autores que observaram que a maioria dos pacientes hiponatrêmicos com doença intracraniana, que preenchem os critérios diagnósticos e que eram anteriormente diagnosticados como SIADH (hiponatremia, natriurese, hiposmolaridade sérica, hiperosmolaridade urinária), na verdade são hipovolêmicos e, quando tratados com restrição volêmica (tratamento para SIADH), podem evoluir com infarto cerebral e piora do estado neurológico, sugerindo que a SPS seja a causa mais provável de hiponatremia nesses pacientes.^{16-21,33-37}

1.2. SÍNDROME PERDEDORA DE SAL

A SPS é definida como uma perda renal de sódio, durante doença intracraniana, levando a hiponatremia e diminuição do volume do líquido extravascular.^{2,20,25,29,38}

A SPS tem sido relatada em pacientes com tumores, HSA, especialmente quando decorrente de rotura de aneurisma de artéria comunicante anterior, pós operatório de neurocirurgia e meningite carcinomatosa.²⁰

O diagnóstico da SPS baseia-se na presença de hiponatremia, natriurese (sódio urinário maior que 220mEq/24h), hiposmolaridade sérica, osmolaridade urinária maior que a sérica e hipovolemia.^{2,20,29}

Os mecanismos que influenciam uma lesão no SNC a perder sódio e água, ainda não estão completamente esclarecidos, porém parece envolver alteração do comando neural sobre os rins e/ou produção de um fator natriurético.^{2,9,11,16,17,20,30,40}

Peptídeos natriuréticos são moléculas que normalmente atuam regulando o excesso de retenção de água e sal, antagonizando o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), promovendo relaxamento vascular, inibindo o excesso de fluxo simpático e gerando peptídeos vasoconstritores.¹¹

A infusão de uma solução hipertônica nos ventrículos cerebrais de ratos demonstraram natriurese que persistiu mesmo após denervação renal, sugerindo a existência de um fator natriurético plasmático induzindo a SPS.⁴⁷

Alguns pesquisadores têm proposto que a liberação de peptídeos natriuréticos pelo hipotálamo em doenças neurológicas como a HSA servem como efeito protetor contra o aumento da pressão intracraniana.^{11,52,53}

Smith foi o primeiro a propor a existência de um hormônio natriurético plasmático capaz de mediar a SPS.^{11,45}

Vários peptídeos natriuréticos associados ao sistema nervoso central foram identificados desde então como: peptídeo natriurético atrial ou fator natriurético atrial (FNA), peptídeo natriurético cerebral (BNP), peptídeo natriurético tipo C (CNP) e, mais recentemente o peptídeo natriurético dendroapsis (DNP).^{11,46} Embora os três primeiros tenham demonstrado expressividade no SNC, cada peptídeo tem um local específico de produção: FNA e DNP no miocárdio atrial, BNP nos ventrículos cardíacos e CNP no telencéfalo, hipotálamo e endotélio.¹¹

Todos os peptídeos natriuréticos têm efeitos similares na regulação da homeostasia cardiovascular, sódio e água, influenciando o tônus vascular com relaxamento da musculatura lisa e dilatação de artérias e veias. Têm também efeito nos túbulos aferentes renais aumentando a filtração glomerular de água, efeito natriurético e diurético direto nos túbulos renais, inibindo a reabsorção de sódio induzida pela angiotensina e antagonizando a ação da vasopressina nos tubulos coletores. Estas características dos peptídeos natriuréticos fazem deles o mediador ideal entre o SNC e a SPS.¹¹

O fator natriurético atrial (FNA) tem sido proposto como o principal fator responsável pela hiponatremia e natriurese na SPS. Encontra-se elevado no pós-operatório de pacientes neurocirúrgicos e na fase inicial da HSA, relacionando-se com a hiponatremia.^{2,5,9,10,11,20,39-44}

1.2.1. Fator Natriurético Atrial

O FNA é o peptídeo natriurético mais conhecido. É um polipeptídeo aminoácido, descoberto no início de 1980, após ter sido demonstrado que extratos de miocárdio atrial induzem uma potente resposta natriurética e diurética quando infundidos em ratos.³⁸

Os efeitos biológicos do FNA têm sido bastante estudados e incluem natriurese, diurese, vasodilatação e supressão da secreção de renina e aldosterona.⁴⁶

O FNA é produzido pelo coração em resposta a distensão atrial. Circula no plasma com uma meia vida de 3 minutos e é eliminado por mecanismos enzimáticos.

Vários estudos clínicos mostraram níveis aumentados de FNA plasmáticos em doenças intracranianas,^{2,3,20,39,40,43,49,51} porém, alguns estudos não observaram correlação do FNA com a hiponatremia e a natriurese.^{2,3,20,37,43}

Alguns estudos não observaram aumento nos níveis de FNA^{2,3,9,20,41,52,53} e outros até observaram redução de seus níveis plasmáticos,⁵⁴ levando a dúvida se o FNA pode ser o responsável pela hiponatremia e natriurese em pacientes neurológicos.^{20,37}

2. OBJETIVOS

2.1. GERAIS

2.1.1. Verificar a presença de hiponatremia e natriurese no pós operatório de neurocirurgia;

2.1.2. Verificar as alterações do fator natriurético atrial (FNA) plasmático no pós operatório de neurocirurgia.

2.2. ESPECÍFICOS

2.2.1. Correlacionar alterações do fator natriurético atrial (FNA) com hiponatremia e natriurese, verificando se o FNA pode ser o responsável pela hiponatremia e natriurese nestes pacientes.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), nas enfermarias da Unidade de Terapia Intensiva de adulto (UTI-A), Neuroclínica e Neurocirurgia no período compreendido entre novembro de 2000 e abril de 2001, tratando-se de estudo observacional, aberto e prospectivo.

3.1. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob o parecer de número 142/99 (anexo 1).

O termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, foi obtido dos próprios pacientes ou de seus familiares diretos, após entrevista e esclarecimento destes a respeito dos procedimentos aos quais o paciente seria submetido durante a realização da pesquisa (anexo 2).

3.2. PACIENTES

Foram estudados, durante os cinco primeiros dias pós-operatórios, 30 pacientes consecutivos, de ambos os sexos e idade acima de 13 anos, submetidos à craniotomia para ressecção de tumor cerebral ou clipagem de aneurisma de artéria cerebral.

Os diagnósticos foram confirmados através de métodos de imagem como tomografia computadorizada de crânio, ressonância magnética de crânio e/ou arteriografia de vasos cerebrais.

Os pacientes receberam volume mínimo de 2000mL de líquido por dia, com concentração de sódio igual a 68mEq/L, ou superior sempre que foi necessário reposição do mesmo, durante o período pós-operatório.

O nível de consciência e a evolução dos pacientes de ambos os grupos foram avaliados no pré-operatório e durante os cinco primeiros dias do pós-operatório, tomando-se como base a Escala de Coma de Glasgow (ECG) (anexo 3).

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de tumor cerebral e aneurisma de artéria cerebral que seriam submetidos à craniotomia para ressecção de tumor cerebral ou clipagem de aneurisma de artéria cerebral, idade superior ou igual a 13 anos e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou que tiveram o mesmo assinado por seus familiares.

3.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico de tumor de hipófise e os pacientes que apresentaram alterações de função renal, adrenal, tireoidiana e hepática, além de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

3.4. MÉTODO

Os pacientes foram submetidos à coleta de amostras sangüíneas pela manhã (entre 06:00 e 08:00h) nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 de pós-operatórios (D1, D2, D3, D4 e D5, respectivamente) para dosagem do sódio e nos dias 1, 3 e 5 pós-operatórios (D1, D3 e D5 respectivamente) para dosagem do FNA plasmático, tendo como controles as coletas realizadas no pré-operatório (D0), no mesmo horário (Tabela 1).

Também foi coletada urina durante 12 horas noturnas, compreendida entre 19:00 e 7:00h, de todos os pacientes, para dosagem de sódio urinário, sendo que a primeira coleta foi realizada durante as 12h noturnas que antecederam a cirurgia (D0) e, as seguintes, durante as 12h noturnas que antecederam o D1, D2, D3, D4 e D5 (Tabela 1).

Todas as amostras de sangue foram coletadas de uma veia periférica, previamente puncionada, ou de um cateter venoso central que já tivesse sido locado anteriormente em posição central. No caso de coleta do sangue através do cateter venoso, procedeu-se à retirada de aproximadamente 20mL de sangue pelo cateter

antecedendo a coleta da amostra, os quais foram devolvidos imediatamente, sempre que possível, tomando-se os devidos cuidados para que o sangue não coagulasse.

Tabela 1. Esquema de realização de exames laboratoriais nos pacientes.

Dia	FNA Plasmático	Sódio plasmático	Sódio Urinário
D0	X	X	X
D1	X	X	X
D2		X	X
D3	X	X	X
D4		X	X
D5	X	X	X

As amostras de sangue para as dosagens de sódio plasmático foram coletadas em seringas, previamente lavadas com 1mL de uma solução de heparina diluída com água destilada a 1:4 (1mL= 1000UI de heparina) e encaminhadas, imediatamente, para o Laboratório de Patologia Clínica e Fisiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, onde foram processadas em aparelho de automação para gasometria RADIOMETER ABL 700 SÉRIES® através da técnica de íon seletivo.

As amostras de sangue para as dosagens do FNA plasmático foram coletadas em seringas, lavadas previamente com 1mL de uma solução de heparina diluída com água destilada a 1:4 (1mL= 1000UI de heparina). Essas amostras foram transferidas para tubos de polipropileno, cônicos, graduados, tipo CORNING® e encaminhadas para o Laboratório de Fisiologia do HC da UNICAMP em recipiente térmico com gelo, à temperatura aproximada de 4°C. A seguir, esse sangue foi centrifugado sob refrigeração à 4°C, 2500rpm, durante 10 minutos. Após a centrifugação, obteve-se o soro que foi separado em dois tubos (12 x 100mm) de polipropileno (amostra em duplicata) contendo 1mL cada, através do método de pipetagem. Esses tubos foram armazenados em *freezer* à -20°C, por um tempo não superior a 30 dias e, após, foram transferidos para um *freezer* à -80°C.

As dosagens do FNA foram realizadas por meio da técnica de radioimunoensaio, após extração prévia do plasma com acetona e éter de petróleo,

no Laboratório de Fisiologia Endócrina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). O transporte das amostras para este laboratório foi feito com a utilização de gelo seco, em recipiente térmico e adequadamente vedado, para que não houvesse descongelamento e deterioração das mesmas.

As amostras de urina coletadas no período de 12h noturnas (de 19:00h às 07:00h) foram acondicionadas em frascos vedados e armazenadas em geladeira (4°C) até o final do período de coleta e encaminhadas para análise no Laboratório de Bioquímica do HC da UNICAMP, onde foram processadas em aparelho de automação HITACHI 907[®] através do método de potenciometria indireta, para determinar a concentração de sódio.

Tabela 2. Valores de referência

Sódio plasmático	135- 146mEq/L
Sódio urinário	20- 110mEq/12h
FNA plasmático	<25pg/mL

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada comparando-se as diversas variáveis entre os grupos utilizando-se 'n' como o número de pacientes.

Devido a problemas de origem técnico-estrutural, nem todos os pacientes tiveram todas as dosagens realizadas como proposto no protocolo original do estudo, por isso existem diferentes 'n' para as diferentes comparações.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram realizadas as análises descritivas das variáveis numéricas com valores de média , desvio padrão, valores mínimos e máximos.

Para a avaliação das medidas longitudinais realizadas em vários momentos, foi utilizado a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA), seguida do teste de perfil por contraste para analisar a evolução entre as avaliações.

Para análise da relação entre FNA e sódio plasmático e entre FNA e sódio urinário, foram utilizadas variáveis categorizadas e analisadas pelo Teste Exato de Fisher. O Coeficiente de correlação de Spearman também foi utilizado devido a ausência de distribuição normal das amostras, através das diferenças de valores do FNA, sódio plasmático e sódio urinário entre os tempos D0 e D1.

O nível de significância adotado foi de 5%.

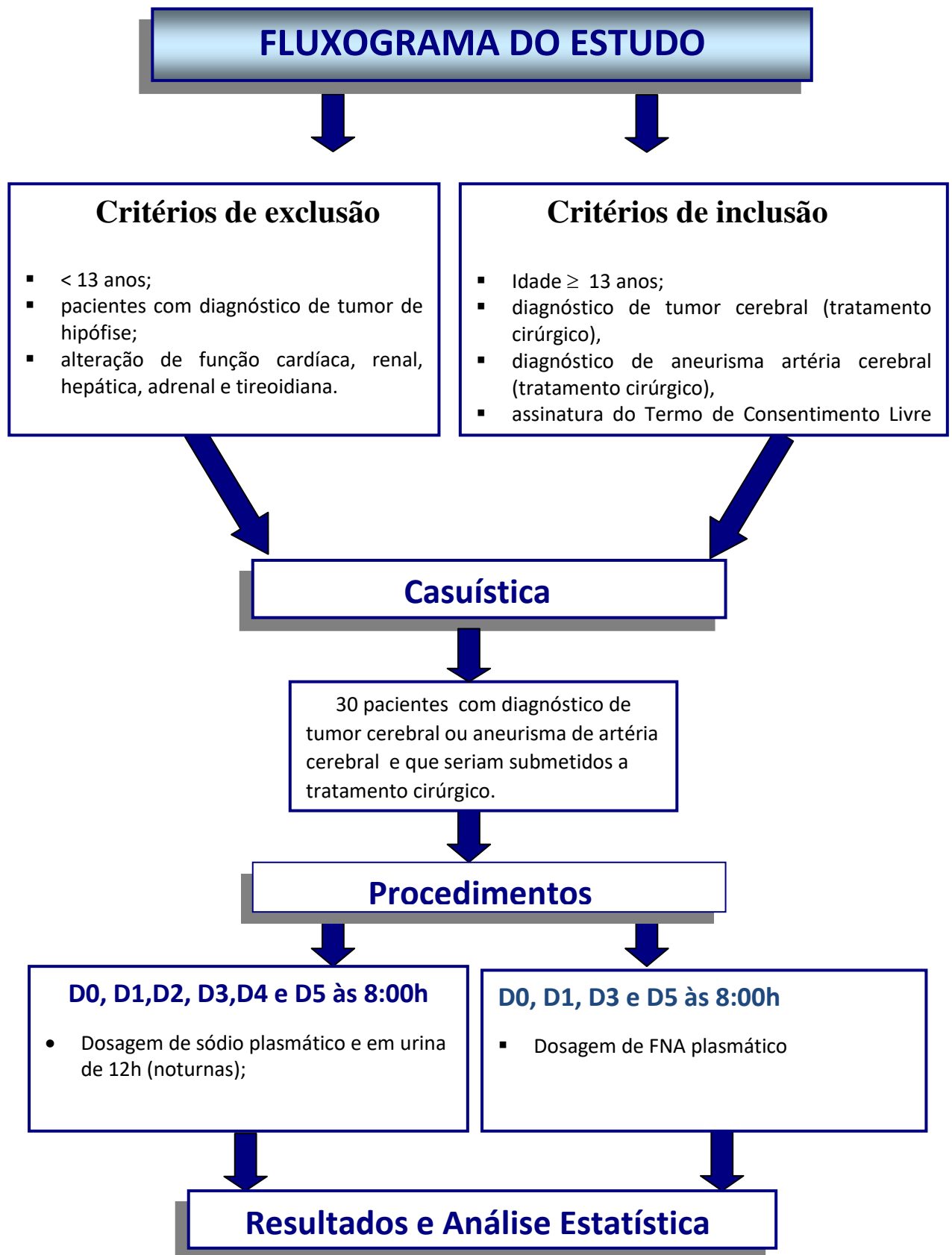


Figura 1. Fluxograma do estudo.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISE DESCRITIVA

O diagnóstico do acometimento neurológico pré-operatório, idade, sexo, raça, Escala de Coma de Glasgow (ECG) pré-operatória e evolução dos pacientes estão apresentados nas tabelas 3 e 4.

4.1.1. Diagnóstico do acometimento neurológico pré-operatório

O estudo incluiu 30 pacientes, dos quais 19 tinham diagnóstico de tumor intracraniano e 11 de aneurisma de artéria cerebral, conforme demonstrado nas tabelas 3 e 4 e figura 2.

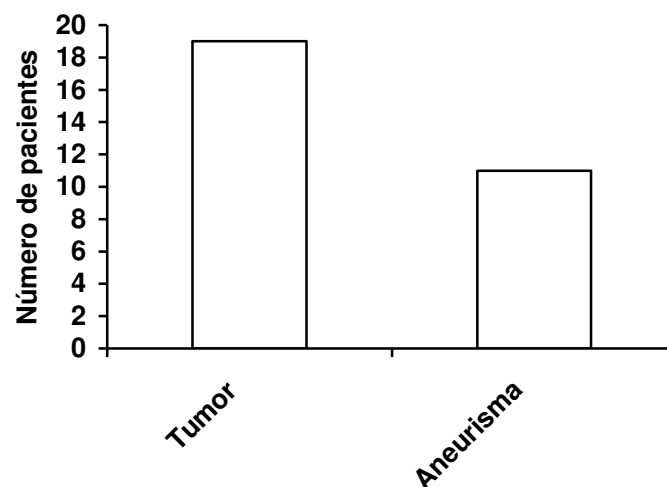


Figura 2. Distribuição dos pacientes conforme o diagnóstico da doença de base.

4.1.2. Idade

A idade dos pacientes variou de 15 a 78 anos. A média geral foi de 44 ± 18 anos e a mediana de 46, concordando com a moda (faixa etária de maior frequência), que foi de 40 a 50 anos (30%), conforme demonstrado nas tabelas 3 e 4.

4.1.3. Sexo

Pode ser observado que dos 30 pacientes da amostra, 17 eram do sexo feminino e 13 do sexo masculino, conforme as tabelas 3 e 4.

4.1.4. Raça

Houve prevalência da raça branca, sendo que 24 pacientes eram da raça branca e 6 não branca (pardos e negros), conforme as tabelas 3 e 4.

4.1.5. Escala de Coma de Glasgow (ECG) pré-operatória

A ECG pré-operatória variou de 10 a 15, sendo que um dos pacientes recebia sedação endovenosa contínua no pré-operatório, não sendo possível o cálculo da ECG para este paciente, conforme demonstrado nas tabelas 3 e 4. A média da ECG pré-operatória dos pacientes do grupo foi de 13 ± 2 .

4.1.6. Evolução/ ECG pós-operatória

A evolução dos pacientes foi avaliada por meio da ECG no quinto dia pós-operatório. Estes dados estão contidos nas tabelas 3 e 4, as quais demonstraram que 6 pacientes evoluíram com piora do estado neurológico no pós-operatório. Destes, um apresentou discreta redução de 15 para 14 na ECG pós-operatória comparada à pré-operatória, um evoluiu com AVCI e quatro evoluíram para óbito.

Tabela 3. Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes submetidos a ressecção de tumor.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Raça	ECG pré-op	ECG pós-op	Diagnóstico
A1	62	M	B	15	15	Tumor de fossa posterior
A2	37	M	B	15	15	Tumor frontal
A3	25	F	B	15	15	Tumor de órbita
A4	47	F	P	15	14	Meningeoma esfenoidal esquerdo
A5	17	F	B	15	15	Tumor temporal esquerdo
A6	16	M	B	12	15	Tumor de cerebelo
A7	26	F	B	15	AVCH/ Óbito	Tumor intraventricular
A8	39	F	B	15	15	Meningeoma
A9	46	M	B	15	15	Tumor fronto parietal esquerdo
A10	68	F	P	15	15	Meningeoma frontal central
A11	65	M	B	Sedado	Sépse/ Óbito	Meningeoma frontal direito
A12	60	F	B	14	15	Tumor fossa média
A13	48	M	B	15	15	Tumor fossa média
A14	59	F	B	15	AVCH/AVCI/Óbito	Glioblastoma multiforme esquerdo
A15	68	M	B	15	15	Tumor cerebelar
A16	45	F	B	14	15	Meningioma temporal esquerdo
A17	77	M	B	15	15	Tumor parietal direito
A18	51	F	N	15	15	Meningioma fossa posterior
A19	19	M	B	15	15	Tumor glomus jugular

M = masculino; F = feminino; op = operatório; B = branca; P = parda; N = negra; AVCH= Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico; AVCI= Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; ECG= Escala de Coma de Glasgow.

Tabela 4. Dados demográficos, pontuação na ECG pré e pós-operatória e diagnósticos neurológicos dos pacientes submetidos a clipagem de aneurisma.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Raça	ECG pré-op	Tempo HSA (dias)	ECG pós-op	Diagnóstico
B1	16	F	N	15	60	15	Má formação A-V frontal esquerda
B2	45	F	B	11	50	11	An. art. comunicante anterior
B3	48	F	P	15	19	15	An. art. comunicante anterior
B4	46	M	P	10	60	Sépse/Óbito	An. art. comunicante anterior
B5	70	F	B	15	11	15	An. art. comunicante anterior
B6	78	F	B	14	10	15	An. art. comunicante posterior
B7	46	M	B	15	30	AVCI	An. art. comunicante anterior
B8	39	M	B	15	23	15	An. de topo de basilar
B9		F	B	15	30	15	An. art. cerebral média direita
B10	30	F	B	15	20	15	An. art. cerebral média esquerda
B11	15	M	B	15	10	15	An. art. comunicante anterior

M = masculino; F = feminino; op = operatório; B = branca; P = parda; N = negra; An.= aneurisma; art. = arterial; A-V = artério-venosa; AVCI= Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; HSA= Hemorragia Subaracnóide; ECG= Escala de Coma de Glasgow.

4.2. AVALIAÇÃO HIDROELETROLÍTICA

As figuras 3 e 4 demonstram as curvas que representam as médias dos valores do sódio plasmático e sódio urinário bem como os desvios padrões em cada dia do pós-operatório (D1-D5) e no pré-operatório (D0). Os valores mínimos, máximos e as médias do sódio plasmático e urinário, bem como os desvios padrões, são apresentados na tabela 5.

4.2.1. Sódio plasmático

A figura 3 e tabela 5 demonstram o comportamento do sódio plasmático no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D5). O valor de normalidade é de 135-146mEq/L.

Os níveis mais baixos de sódio plasmáticos foram encontrados no D1 com valores de 120mEq/L e média de $135,06 \pm 5,16$ mEq/L.

A hiponatremia é definida como sódio plasmático $\leq 135\text{mEq/L}$ esteve presente em 19 dos 30 pacientes (63,33%) no período pós-operatório (D1 - D5) e quando estudada em cada dia do pós-operatório, por meio do Teste Exato de Fisher, observou-se maior incidência no D1, quando 12/30 pacientes (40%) apresentaram hiponatremia. No entanto, através da análise de variância para medidas repetidas (ANOVA), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas dos níveis plasmáticos de sódio durante este período de tempo ($p = 0,726$).

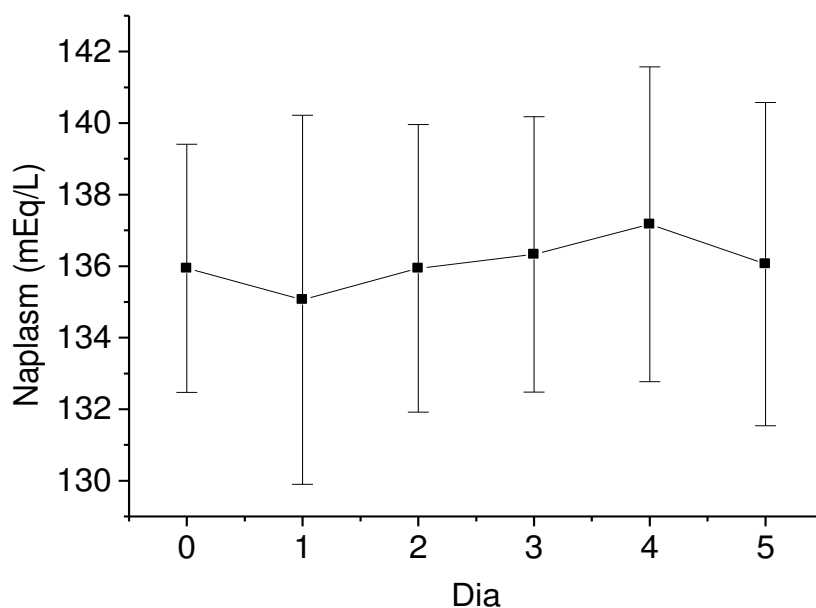


Figura 3. Média e desvio padrão do sódio plasmático em cada tempo.

4.2.2. Sódio urinário

A figura 4 e tabela 5 demonstram o comportamento do sódio urinário no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D5). Os valores médios de sódio urinário foram elevados durante todo o período pós-operatório (D1- D5). O valor médio no pré-operatório foi de $119,62 \pm 120,91\text{mEq/12h}$, aumentando até o D2 ($312,91 \pm 162,29\text{mEq/12h}$) e com tendência a queda à partir deste dia, porém ainda mantendo valores aumentados durante todos os dias do pós-operatório.

O valor de normalidade é de 20 a 110mEq/12h .

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas do sódio urinário ao longo do tempo entre o D1 e D2 quando comparados ao D0 ($p=0,012$).

As alterações do sódio urinário foram estudadas diariamente, isoladamente. A natriurese ou seja, sódio urinário $> 110\text{mEq}/12\text{h}$, foi observada em 28 pacientes (93,3%) no pós-operatório em pelo menos 1 dia. A maior incidência de natriurese foi observada no D2 (85,7%) e D1 (84%). A natriurese também foi observada no pré-operatório (D0) em 34,6% dos pacientes.

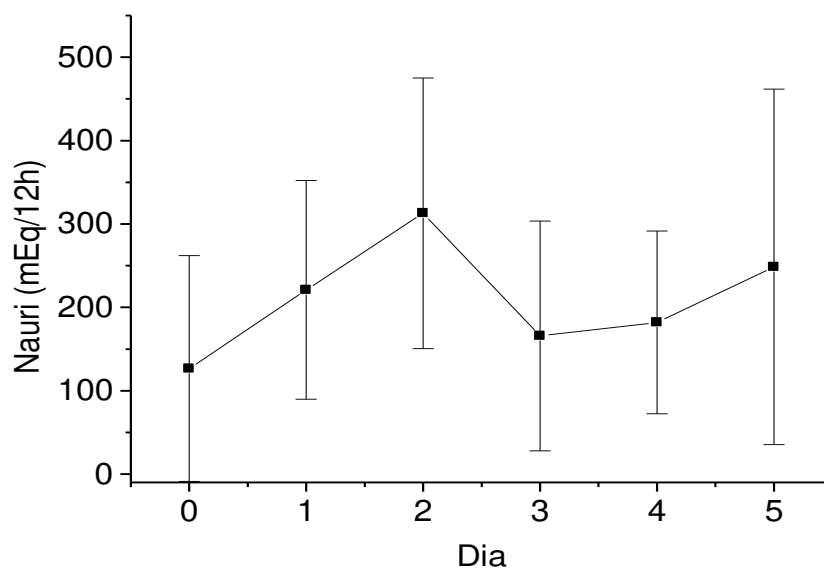


Figura 4. Média e desvio padrão do sódio urinário em cada tempo

4.3. AVALIAÇÃO DO FATOR NATRIURÉTICO

A Figura 5 contém curva que representa a média dos valores do FNA plasmático e seus desvios padrões em cada dia do pós-operatório (D1-D5) e no pré-operatório (D0). Os valores mínimos, máximos e as médias com seus desvios padrões, são apresentados na tabela 5.

4.3.1. Fator natriurético atrial (FNA)

A figura 4 e tabela 5 mostram o comportamento do FNA no pré-operatório (D0) e pós-operatório (D1- D5). Os valores médios do FNA foram maiores que

>50pg/mL durante todo o período pós-operatório (D1- D5). O valor médio no pré-operatório foi de $78,68 \pm 47,33$ pg/mL, com um aumento até o D1 ($98,77 \pm 68,23$ pg/mL) e tendência à queda a partir deste dia, porém ainda mantendo valores aumentados durante todos os dias do pós-operatório. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas do ANP plasmático entre o D3 e D5 com redução acentuada dos valores ($p=0,011$).

O valor de normalidade é de 25 a 50pg/mL.

Os níveis plasmáticos de FNA permaneceram maiores que 50pg/mL em pelo menos um dos dias pós-operatórios (D1 - D5), em 92,60% dos pacientes, sendo que no D3, 88,46% dos pacientes apresentaram níveis aumentados.

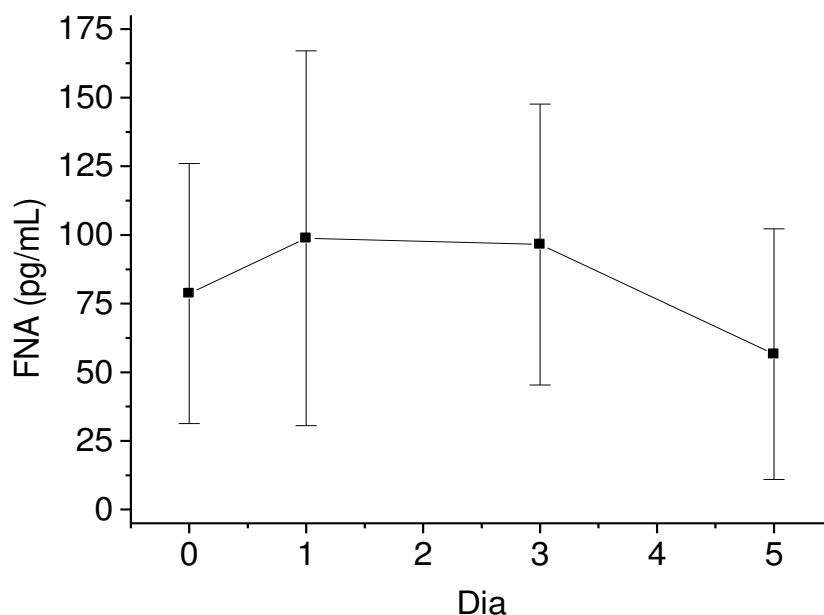


Figura 5 . Média e desvio padrão do FNA em cada tempo.

A Tabela 6 demonstra as análises comparativas entre o FNA, sódio plasmático e sódio urinário usando as variáveis categorizadas. Não houve associação estatisticamente significante entre o FNA plasmático e o sódio plasmático, e entre o FNA plasmático e o sódio urinário em nenhum dos dias avaliados.

Não foram encontradas correlação entre a diferença dos valores do FNA plasmático e o sódio plasmático, e entre o FNA plasmático e o sódio urinário entre o D0 e o D1. Também não houve correlação significativa ($p = 0,3742$ e $p = 0,3139$, respectivamente).

Tabela 5. Variáveis numéricas

VARIÁVEL	N	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA	DP
Naplastm 0	18	129,00	142,00	135,94	3,47
Naplastm 1	18	120,00	141,00	135,06	5,16
Naplastm2	18	128,00	143,00	135,94	4,02
Naplastm 3	18	129,00	142,00	136,33	3,85
Naplastm 4	18	129,00	148,00	137,17	4,40
Naplastm 5	18	126,00	145,00	136,06	4,52
FNA 0	26	12,10	221,40	78,68	47,33
FNA 1	26	11,50	266,40	98,77	68,23
FNA 3	26	15,20	201,30	96,52	51,17
FNA 5	20	2,20	126,00	56,60	45,63
Nauri 0	26	9,00	475,00	126,64	135,31
Nauri 1	25	13,00	416,00	221,00	131,25
Nauri 2	28	94,00	629,00	312,91	162,29
Nauri 3	27	15,00	449,00	165,82	137,87
Nauri 4	26	82,00	479,00	182,09	109,63
Nauri 5	17	60,00	792,00	248,55	213,26

N(número de amostras); DP(Desvio padrao); Naplastm 0 (sódio plasmático pré-operatório); Naplastm 1 (sódio plasmático no D1); Naplastm 2 (sódio plasmático no D2); Naplastm 3 (sódio plasmático no D3); Naplastm 4 (sódio plasmático no D4); Naplastm 5 (sódio plasmático no D5); FNA 0 (FNA plasmático no pré-operatório); FNA 1 (FNA plasmático no D1); FNA 3 (FNA plasmático no D3); FNA 5 (FNA plasmático no D5); Nauri 0 (sódio urinário no pré-operatório); Nauri 1 (sódio urinário no D1); Nauri 2 (sódio urinário no D2); Nauri 3 (sódio urinário no D3); Nauri 4 (sódio urinário no D4); Nauri 5 (sódio urinário no D5). Teste ANOVA

Tabela 6. Análise comparativa entre FNA, sódio plasmático e sódio urinário em cada tempo

	FNA≤ 50pg/mL	FNA> 50pg/mL	p-value
Naplasms 0			
<135mEq/L	1	6	0,375
≥135 mEq/L	7	12	
Naplasms 1			
<135 mEq/L	2	8	0,668
≥135 mEq/L	5	11	
Naplasms 3			
<135 mEq/L	0	8	0,529
≥135 mEq/L	3	15	
Naplasms 5			
<135 mEq/L	4	0	0,087
≥135 mEq/L	6	9	
Nauri 0			
≤110 mEq/L	4	11	0,630
>110 mEq/L	3	4	
Nauri 1			
≤110 mEq/L	0	4	0,255
>110 mEq/L	7	10	
Nauri 3			
≤110 mEq/L	2	5	0,210
>110 mEq/L	1	15	
Nauri 5			
≤110 mEq/L	2	2	1,000
>110 mEq/L	5	7	

Naplasms 0 (sódio plasmático pré-operatório); Naplasms 1 (sódio plasmático no D1); Naplasms 2 (sódio plasmático no D2); Naplasms 3 (sódio plasmático no D3); Naplasms 4 (sódio plasmático no D4); Naplasms 5 (sódio plasmático no D5); FNA (FNA plasmático em cada dia). Spearman, Teste Exato de Fisher

5. DISCUSSÃO

A hiponatremia é o distúrbio do sódio mais frequentemente encontrado em pacientes neurocirúrgicos e geralmente está associada a natriurese. A incidência de hiponatremia depende de fatores, incluindo sua própria definição, que varia entre os estudos e a população estudada.^{9,12,13} Está presente em inúmeras patologias intracranianas como trauma, acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) ou isquêmico (AVCI), tumores, infecções,^{9,11} porém, é mais frequentemente encontrada no pós-operatório de cirurgia neurológica,^{11-13, 16-22} onde a incidência pode ultrapassar 50%²² e em pacientes com Hemorragia Subaracnóide Aguda (HSA) (29-57%).^{11-14, 23, 34, 36,49}

No presente estudo a hiponatremia foi observada em 19 dos 30 pacientes (63,33%) em pelo menos um dos dias do período pós-operatório (D1 - D5).

A principal causa de hiponatremia em pacientes neurológicos é a SPS, conforme sugerido inicialmente por Peters e colaboradores em 1950²⁹ e confirmado posteriormente por relatos de vários outros autores que observaram que a maioria dos pacientes hiponatrêmicos com doença intracraniana, que preenchem os critérios diagnósticos e que eram anteriormente diagnosticados como SIADH (hiponatremia, natriurese, hiposmolaridade sérica, hiperosmolaridade urinária), na verdade são hipovolêmicos e, quando tratados com restrição volêmica (tratamento para SIADH), podem evoluir com infarto cerebral e piora do estado neurológico, sugerindo que a SPS seja a causa mais provável de hiponatremia nesses pacientes.^{16-21,33-37}

Alguns pesquisadores acreditam que a hiponatremia no pós-operatório de neurocirurgia deve-se a grande infusão de líquidos em pacientes com níveis plasmáticos elevados de AVP devido ao estresse e sugerem que pacientes neurocirúrgicos requerem menor quantidade de líquido, considerando o cérebro como sendo apenas um pequeno terceiro espaço. Um estudo com 70 pacientes portadores de trauma de crânio submetidos a restrição hídrica de um litro de solução salina 0,45% (hipotônica) durante 24 horas, observaram que 10 pacientes apresentaram hiponatremia dentro de 72h do início do estudo, sendo que 6/10 pacientes receberam administração prévia excessiva de líquido e 4/10 receberam terapia diurética por longo tempo, anteriormente.⁵⁵

Chung e colaboradores estudaram 1088 pacientes em pós-operatório e observaram que 4,4% dos pacientes em geral e 24% dos pacientes neurocirúrgicos desenvolveram hiponatremia, documentando que após a anestesia e cirurgia, a AVP plasmática estava presente de forma não osmótica em todos os pacientes nos quais a mesma foi mensurada (15/1088), podendo durar até cinco dias. Isso sugere que o estado pós-operatório está associado à produção não osmótica de AVP e que, na sua presença, a administração de fluidos hipotônicos resulta em retenção hídrica e hiponatremia, já que 94% dos pacientes com esta alteração recebiam soro hipotônico.⁵⁶

Gowrishankar e colaboradores concluíram que a hiponatremia que ocorre no período pós-operatório agudo é, mais comumente, o resultado da infusão de líquido livre de eletrólitos e que sua retenção é devida à ação da AVP, podendo ocorrer também devido a um processo de "dessalinização", o qual gera água livre de eletrólitos através da excreção de grande quantidade de cloreto de sódio na urina, e da presença da AVP que previne a excreção de água livre de eletrólitos. Esses autores sugerem que o volume de solução salina isotônica infundido em pacientes neurocirúrgicos deve ser o mínimo possível para manter a hemodinâmica normal no intra e pós-operatórios, devendo também ser adequado ao porte do paciente.⁵⁷

No presente estudo, nenhum paciente recebeu líquido hipotônico excessivo e as reposições de sódio e de volume foram realizadas sempre que necessárias. Portanto, a hiponatremia, presente em 63,3% dos nossos pacientes durante o pós-operatório, não deve ter ocorrido de forma iatrogênica, conforme sugerido por Bouzarth e Shenkin (1982), Chung e colaboradores (1986) e Gowrishankar e colaboradores (1998), devendo ser secundária à SPS ou à SIADH.

Em um estudo realizado previamente a este estudo, com os mesmos pacientes e dosagens de AVP plasmática, observou-se que, no pós-operatório, 27/30 pacientes (90%) apresentaram hiponatremia, natriurese e poliúria, caracterizando a Síndrome Perdedora de Sal (SPS), sendo que 13/27 (43,3%) apresentaram apenas SPS e 14/27 (46,7%) apresentaram SPS associada ao *Diabetes Insípido* (DI) e 3/30 pacientes (10%) apresentaram aumento das dosagens de AVP plasmática que pode ser devido à Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio antidiurético (SIADH). A incidência da SPS foi maior que a da SIADH entre todos os pacientes, o que está de acordo com os relatos de diversos

outros autores que também observaram a prevalência da SPS sobre a SIADH em pacientes neurológicos.¹

Isotani e colaboradores estudaram 20 pacientes com HSA e observaram aumento dos níveis de plasmáticos de FNA e AVP entre os dias 0 e 2 após HSA. Os níveis de FNA mantiveram-se aumentados entre seis e 14 dias, porém os níveis de AVP normalizaram-se após a segunda semana, quando desenvolveu-se hiponatremia, sugerindo que a sua causa, nesses pacientes, seja a Síndrome Perdedora de Sal e não a SIADH e que o FNA pode ser o fator natriurético envolvido na Síndrome Perdedora de Sal.³⁹

Os mecanismos que influenciam uma lesão no SNC a perder sódio e água, ainda não estão completamente esclarecidos, porém parece envolver alteração do comando neural sobre os rins e/ou produção de um ou mais fatores natriuréticos.^{2,9,11,16, 17,20,30,40}

A infusão de uma solução hipertônica nos ventrículos cerebrais de ratos demonstraram natriurese que persistiu mesmo após denervação renal, sugerindo a existência de um fator natriurético plasmático induzindo a SPS.⁴⁷

Alguns pesquisadores têm proposto que a liberação de peptídeos natriuréticos pelo hipotálamo em doenças neurológicas como a HSA servem como efeito protetor contra o aumento da pressão intracraniana.^{11,52,53}

Todos os peptídeos natriuréticos têm efeitos similares na regulação da homeostasia cardiovascular, sódio e água, influenciando o tônus vascular com relaxamento da musculatura lisa e dilatação de artérias e veias. Têm também efeito nos túbulos aferentes renais aumentando a filtração glomerular de água, efeito natriurético e diurético direto nos túbulos renais, inibindo a reabsorção de sódio induzida pela angiotensina e antagonizando a ação da vasopressina nos tubulos coletores. Estas características dos peptídeos natriuréticos fazem deles o mediador ideal entre o SNC e a SPS.¹¹

Vários peptídeos natriuréticos associados ao sistema nervoso central foram identificados como: peptídeo natriurético atrial ou fator natriurético atrial (FNA), peptídeo natriurético cerebral (BNP), peptídeo natriurético tipo C (CNP) e, mais recentemente o peptídeo natriurético dendroapsis (DNP).^{11,46} Embora os três primeiros tenham demonstrado expressividade no SNC, cada peptídeo tem um local

específico de produção: FNA e DNP no miocárdio atrial, BNP nos ventrículos cardíacos e CNP no telencéfalo, hipotálamo e endotélio.¹¹

Dentre os fatores natriuréticos, o FNA pode desempenhar um papel importante na hiponatremia e na natriurese encontradas nos pacientes neurocirúrgicos, conforme demonstrado por estudos prévios.^{1,3,4,8-13,15,16,19,22-25} O fator natriurético atrial (FNA) tem sido proposto como o fator responsável pela hiponatremia na SPS, por encontrar-se elevado no pós-operatório de pacientes neurocirúrgicos e na fase inicial da HSA, relacionando-se com a hiponatremia.^{2, 5, 9, 10, 11, 20, 39-44}

No entanto, no que se refere ao FNA em pacientes neurológicos, os relatos são conflitantes. Alguns estudos demonstraram que o FNA produz natriurese e diurese quando administrado tanto por via periférica, quanto central.

Neurônios contendo FNA foram identificados no hipotálamo e lâmina terminalis de ratos, entretanto, a concentração cerebral é 10.000 vezes menor que no coração, levando a dúvida se a secreção cerebral de FNA é a responsável pela SPS.⁴⁸ Embora a distensão atrial seja o principal mecanismo para a produção cardíaca de FNA, evidências sugerem que o sistema nervoso central module a secreção de ANF. Agentes adrenérgicos e colinérgicos levam a produção de FNA, lesões de áreas específicas do hipotálamo, injeções intracerebroventriculares de FNA e deafferentação de impulsos barorreceptores ao hipotálamo, reduzindo a secreção cardíaca de FNA em resposta a expansão volêmica. Assim, doenças do sistema nervoso central podem promover distúrbio no controle cerebral da secreção de FNA e, em certas situações, aumento da secreção de FNA.^{2,20,37}

Vários estudos clínicos mostraram níveis aumentados de FNA plasmáticos em doenças intracranianas,^{2,3,20,39,40,43,49,51} porém, alguns estudos não observaram correlação do ANF com hiponatremia.^{2,3,20,37,43}

Isotani e colaboradores demonstraram hiponatremia com níveis significativamente elevados de FNA e vasopressina imediatamente após uma HSA. Os autores observaram que o FNA permaneceu elevado em pacientes com hiponatremia leve e concluíram que o FNA pode ser um fator natriurético causal na SPS.³⁹

Dóczi e colaboradores relataram que apenas pacientes com HSA que apresentavam pressão intracraniana elevada, ou seja, maior que 20mmHg, tinham aumento das concentrações plasmáticas de FNA.⁵² Um relacionamento direto entre o FNA e a pressão intracraniana também foi relatado por Berendes e colaboradores, que sugeriram que o desenvolvimento de perda renal de sal é uma medida protetora, que limita elevações extremas da pressão intracraniana.⁵³

Weinand e colaboradores encontraram níveis séricos de FNA elevados acima da faixa normal em seis de oito pacientes neurocirúrgicos, com uma variedade de distúrbios neurocirúrgicos, inclusive tumores cerebrais. Além disso, foi observado um relacionamento quase linear entre os níveis plasmáticos de FNA e excreção urinária de sódio.⁵¹

Outros estudos também demonstraram concentrações elevadas de FNA circulante em pacientes neurocirúrgicos e após HSA, porém não foi estabelecido qualquer relacionamento claro com hiponatremia e natriurese.^{2,3,9,12,13,31}

Em um estudo com 25 pacientes portadores de aneurisma de artéria cerebral roto e não roto, Diringer e colaboradores observaram que os níveis de FNA estavam significativamente elevados em 21 pacientes que apresentavam aneurisma roto em comparação com 4 casos de aneurisma não roto, retornando ao normal em duas semanas. Não houve correlação entre FNA e níveis séricos de sódio, e os níveis de FNA em dois pacientes com HSA que tinham hiponatremia não eram significativamente diferentes dos observados em outros pacientes com HSA. Assim, níveis elevados de FNA isoladamente não são responsáveis pela hiponatremia observada após HSA.³

Outro trabalho estudou prospectivamente o sódio, a regulação do volume e o FNA em 19 pacientes após HSA aguda por aneurisma. Os valores plasmáticos de FNA estavam elevados, porém não se correlacionaram com a presença de hiponatremia.³¹

Alguns estudos não observaram aumento nos níveis de FNA^{2,3,9,20, 41,52,53} e outros até observaram redução de seus níveis plasmáticos (54), levando a dúvida se o FNA pode ser o responsável pela hiponatremia e natriurese em pacientes neurológicos.^{20,37}

Em um estudo prospectivo de 49 pacientes com HSA, Tsubokawa e colaboradores observaram que as concentrações plasmáticas de FNA não se modificaram.⁵⁷ Foram encontrados níveis plasmáticos normais de FNA em pacientes com SCPS associada com glioma parietal¹¹ e após cirurgia de adenoma de hipófise.³⁴ Durante natriurese experimental induzida pela administração intracerebral ventricular de solução salina hipertônica, identificou-se que os níveis plasmáticos de FNA diminuíram.³⁵

No presente estudo, observou-se hiponatremia (sódio plasmático < 135mEq/L) em 63,33% dos pacientes na fase pós-operatória, particularmente no primeiro dia pós-operatório e natriurese (sódio urinário > 110mEq/12 horas) em 93,33% dos pacientes em pelo menos um dos dias do pós-operatório. Os níveis urinários de sódio aumentaram durante todo o período pós-operatório, particularmente no segundo; entretanto, seus níveis também estavam elevados no período pré-operatório. Observou-se também níveis plasmáticos elevados de FNA durante todo o período pós-operatório, porém também observou-se níveis elevados de FNA no período pré-operatório, de forma similar ao sódio urinário, provavelmente devido à doença primária. Embora observando hiponatremia, natriurese e aumento dos níveis plasmáticos de FNA no período pós-operatório, não houve qualquer correlação estatisticamente significativa entre essas dosagens, o que sugere que o FNA não foi o fator responsável pela hiponatremia e pela natriurese nos pacientes neurocirúrgicos.

As observações do presente estudo confirmam os relatos prévios de alguns autores que também observaram níveis plasmáticos elevados de FNA sem correlação com hiponatremia e natriurese nos pacientes neurocirúrgicos.
2,3,9,12,13,31,32

Outros pesquisadores também não encontraram qualquer correlação entre FNA, hiponatremia e natriurese, mas não encontraram níveis plasmáticos elevados de FNA, como foi observado no presente estudo.^{54,58,59}

Estes resultados sugerem que o FNA não é diretamente responsável pela hiponatremia e natriurese e, portanto, a presença de outros fatores natriuréticos, a participação de múltiplos fatores natriuréticos isoladamente ou em combinação, e efeitos neurais diretos nos rins podem estar envolvido na fisiopatologia da Síndrome Perdedora de Sal.

LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO

As limitações do presente estudo incluem o número pequeno de pacientes estudados, o sódio urinário foi medido por apenas 12 horas (durante a noite) e o FNA plasmático foi medido apenas no pré-operatório, primeiro, terceiro e quinto dias pós-operatórios.

Os estudos na literatura que envolvem SPS e FNA são principalmente artigos de revisão, relatos de caso e estudos retrospectivos que envolveram números pequenos de pacientes.

Outros estudos experimentais e multicêntricos devem ser realizados, inclusive para investigação de outros fatores natriuréticos.

6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos com o estudo permitem concluir que:

- A hiponatremia e a natriurese são encontradas frequentemente no pós-operatório de pacientes neurocirúrgicos.
- O FNA plasmático apresenta-se em níveis aumentados no pós-operatório de pacientes neurocirúrgicos.
- Apesar da presença de níveis plasmáticos aumentados do FNA no período pós-operatório de pacientes neurocirúrgicos, não houve correlação do mesmo com a hiponatremia e a natriurese presentes nestes pacientes, sugerindo que ele não é diretamente responsável por estas alterações.
- Portanto, a presença de outros fatores natriuréticos, a participação de múltiplos fatores natriuréticos isoladamente ou em combinação, e efeitos neurais diretos nos rins podem estar envolvido na fisiopatologia da Síndrome Perdedora de Sal.

7. REFERÊNCIAS

1. Cardoso APD, Dragosavac D, Araújo S, Falcão, ALE, Terzi RGG, Castro M, Marcondes FG, Melo TG, Oliveira RARA, Cintra EA. Syndromes related to sodium and arginine vasopressin alterations in post-operative neurosurgery. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(3-B):745-751.
2. Gasparotto APDC, Falcão ALE, Kosour C, Araújo S, Cintra EA, Oliveira RARA, Martins LC, Dragosavac D. Atrial natriuretic: is it responsible for hyponatremia and natriuresis in neurosurgery? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(2):154-160.
3. Diringer M, Ladenson W, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma Atrial Natriuretic Factor and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1988;19(9):1119-1124.
4. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*. 2003; 9(6):290-300.
5. Revilla-Pacheco FR, Herrada-Pineda T, Loyo-Varela M, Modiano-Esquenazi M. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2005;27(4):418-422.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, Van der Veer S, Biesen WV, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):G1-G47.
7. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium- Causes, Consequences, and Correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55-65.
8. Wright WL. Sodium and Fluid Management in Acute Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:466-473.
9. Cerdà-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández M, Goday A, Cano-Pérez JF, Rodríguez-Campello A, Roquer J. Cerebral salt wasting syndrome: Review. *Europ J Int Med*. 2008; 19:249-254.
10. Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC, Bolk JH. Hyponatremia in intracranial disorders. *Neth J Med*. 2001; 58(3):123-127.

11. Yee AH, Burns JD, Wijedicks EFM. Cerebral Salt Wasting: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):339-352.
12. Kirkman AM, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: Historical and Contemporary. *Neurocrit Care*. 2013 Jun;18(3):406-416.
13. Upadhyay UM, Gormley WB. Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):139-144.
14. Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hyponatremia in the neurocritical care patient: An approach based on current evidence. *Med Intensiva*. 2015;39(4):234-243.
15. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, Van der Veer S, Biesen WV, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*. 2014;40:320-331.
16. Nelson PB, Seif SM, Marron JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg*. 1981;55:938-941.
17. Nelson PB, Seif S, Gutai J, Robinson AG. Hyponatremia and natriuresis following subarachnoid hemorrhage in a monkey model. *J Neurosurg*. 1984;60:233-7.
18. Diringer M, Landenson PW, Borel C, Hart GK, Kirsch JR, Hanley DF. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. *Arch Neurol*. 1989; 46(8):928-930.
19. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery*. 1994;34(2):269-274.
20. Harrigan MR. Cerebral Salt Wasting Syndrome. *Neurosurgery*. 1996;38(1):152-160.
21. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery*. 1997; 40(2):312-317.

22. Rahman M, Freidman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: Clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009;65(5):925-936.
23. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid haemorrhage. *Postgrad Med J*. 2009;85:171-5.
24. Soriano FG. Hiponatremias em neurocirurgia. In: STÁVALE, M.A. Bases da Terapia Intensiva Neurológica. 1ª ed. São Paulo: Santos Livraria e Editora, 1996. p.591-603.
25. Kröll M, Juhler M, Lindholm J. Hyponatraemia in acute brain disease. *J Inter Med*. 1992; 232:291-7.
26. Cintra EA, Maciel Jr JA, Araújo S, Castro M, Martins EF, Falcão ALE, Sardinha ALC, Terzi RGG, Dragosavac D, Cardoso APD, Oliveira RARA. Vasopressin serum levels in patients with severe brain lesions and in brain-dead patients. *Arq NeuroPsiquiatria*. 2004;62(2-A):226-232.
27. Schrier RN, Berl T, Andersen RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*. 1979; 236:321-32.
28. Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G.- Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed, New York: Mc Graw Hill, 1996; 715-31.
29. Peters JP, Welt LG, Sims EAH, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians*. 1950; 63:57-64.
30. Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion *versus* cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:262-8.
31. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1957; 23:529-42.
32. Bartter FC, Schwartz WB. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Am J Med*. 1967; 42: 790-806.

33. Vingerhoets F, Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolality in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "Cerebral salt wasting syndrome". *Acta Neurochir.* 1988; 91(1-2):50-54.
34. Diring MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contractions but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol.* 1992; 31:543-50.
35. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, Van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol.* 1985; 18(2):211-216.
36. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction aneurysms. Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol.* 1985;17(2):137-140.
37. Betjes MGH. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *European J of Intensive Medicine.* 2002;13:9-14.
38. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28(1):89-94.
39. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, Hirakawa K. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1994; 25(11): 2198-2203.
40. Wijdicks EFM, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurismal subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 1991; 22(12):1519-1524.
41. Juul R, Edvinsson L, Ekman R, Frederiksen TA, Unsgard G, Gisvold SE. Atrial natriuretic peptide-L1 following subarachnoid hemorrhage in man. *Acta Neurochir.* 1990; 106(1-2):18-23.
42. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O. Atrial natriuretic Polypeptide in patients with subarachnoid hemorrhage due to aneurismal rupture. *Acta Neurochir.* 1989(1-2);97:53-61.

43. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H. hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage- Clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(12):2147-52. and
44. Espiner EA, Lekis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CH, Richards AM. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(5):629-35.
45. Smith HW. Salt and water volume receptors: An exercise in physiologic apologetics. *Am J Med*. 1957;23:623-652.
46. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *Journal of Internal Medicine*. 1994;235:527-541.
47. Ulfendahl HR, Göransson A, Hansell P, Karlsson M, Sjöquist M: Natriuresis obtained by stimulation of the cerebroventricular system with sodium ions indicates a blood-borne natriuretic factor. *Acta Physiol Scand* 1986; 127:269-271.
48. Kawata M, Ueda S, Nakao K, Morii N, Kiso Y, Imura H, Sano Y. Immunohistochemical demonstration of alpha-atrial natriuretic polypeptide-containing neurons in the rat brain. *Histochemistry* 1985. 83:1-3
49. Kurokawa Y, Ueda T, Ishiguro M. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol*. 1996; 46:500-8.
50. Yamamoto N, Kuwayama A, Miyamoto N, Seo H, Matsui N. Elevation of plasma atrial natriuretic peptide in a neurosurgical patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Case report. *Neurol Med Chir*. 1989; 29:255-8.
51. Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL. A study of serum anti-diuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery*. 1989;25:781-785.
52. Doczi T, Joo F, Veceneryes M, Bodosi M. Increased concentration of atrial natriuretic factor in the cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and raised intracranial pressure. *Neurosurgery*. 1988; 23(1):16-19.

53. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke , Schulte M, von Wild K, Scherer K. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349(9047):245-249.
54. Hansell P, Goransson A, Leppaluoto J. CNS-induced natriuresis is not mediate by the atrial natriuretic factor. *Acta Physiol Scand*. 1987;129(2):221-227.
55. Bouzarth WF, Shenkin, HA. Is "cerebral hyponatraemia" iatrogenic? *The Lancet*. 1982; 1061-2.
56. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia - A prospective study. *Arch Intern Med*.1986; 146:333-6.
57. Gowrishankar SHL, Mallie, JP, Oh MS, Halperins ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clinical Nephrology*. 1998; 50:352-60.
58. Tsubokawa T, Kurita H, Kaneko N, Iino N, Shiokawa Y. Clinical significance of natriuretic peptides in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *No To Shinkei*. 2003;55(11):953-960.
59. Yamaki T, Tano-oka A, Takahashi A, Imaizumi T, Suetake K, Hashi K. Cerebral salt wasting syndrome distinct from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115:156-162.
60. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A Practical Scale. *The Lancet*. 1974; 304:81-4.

8. ANEXOS

ANEXO 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.

☎ 0 XX 19 7888936

fax 0 XX 19 7888925

✉ cep@head.fcm.unicamp.br

Campinas, 10 de fevereiro de 2.000

PARECER CONSUBSTANCIADO **PESQUISA Nº 142/99**

I-IDENTIFICAÇÃO

-TÍTULO: ALTERAÇÕES NO CONTROLE DO EQUÍLBRIO HIDRO-ELETROLÍTICO EM PACIENTES NEUROLÓGICOS.

-PESQUISADOR: Desanka Dragosavac

-INSTITUIÇÃO: UTI/HC/UNICAMP

II-OBJETIVOS

Tem como objetivo descrever a Síndrome perdedora de sal em adultos com TCE, com AVC a pós operatório do SNC, e diferenciá-la da síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) em pacientes com estes mesmos distúrbios, a fim de verificar a incidência de ambas na UTI do HC-UNICAMP.

III-SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo aberto e observacional. Os métodos incluem a utilização de amostras de sangue (coleta de rotina) e urina. Serão estudados 30 pacientes (10 em cada grupo).

IV-COMENTÁRIOS DO RELATOR

O projeto atende a resolução 196/96, sendo que os aspectos éticos foram inseridos no termo de Consentimento livre e esclarecido. Os riscos para o paciente são mínimos.

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 os termos do Consentimento Livre e Esclarecido, O Consentimento Informado Adicional para Mulheres com Potencial de Uterogravidez, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - DATA DA REUNIÃO

A ser homologado na 1ª Reunião Ordinária do CEP em 15 de fevereiro de 2000.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
1ª SECRETÁRIA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Projeto de Pesquisa: “Alterações no controle do equilíbrio hidroeletrólítico em pacientes neurológicos”.

Responsáveis pelo projeto: Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto

Profa. Dra. Desanka Dragosavac

Esta é uma proposta para que o seu familiar participe de um projeto de pesquisa que será desenvolvido nesta UTI HC-UNICAMP, cujos detalhes lhe serão fornecidos a seguir.

Justificativa da pesquisa

Indivíduos que sofreram um trauma de crânio (TCE), um derrame cerebral (AVC), ou cirurgias do Sistema Nervoso Central podem apresentar grande volume urinário com alteração nos níveis de sal no sangue.

Este estudo visa, através da dosagem de volume urinário, sal e algumas substâncias e hormônios no sangue, procurar a razão destas alterações.

Com este conhecimento, o tratamento de seu familiar e dos demais pacientes que serão internados nesta UTI será muito mais adequado e eficaz, proporcionando com certeza uma melhor recuperação.

Serão colhidas do seu familiar amostras de 5 ml de sangue diariamente pela manhã(procedimento já realizado de rotina) e urina de 12 horas noturnas (19-7 h) começando antes da cirurgia (D0) seguindo-se 5 dias à partir da cirurgia (D1, D2, D3, D4 e D5), sendo que no D0, D1, D3 e D5 também será colhido mais 25ml de sangue para dosagens de hormônios especiais, com o objetivo de controlar o volume urinário e eletrólitos no sangue e na urina para fins de estudo. Sendo o

estudo observacional, não há nenhum risco para o seu familiar e as amostras analisadas são amostras de controle de rotina.

Resultados esperados

Seu familiar poderá se beneficiar com o decorrer do estudo, pois dados extras de sua doença serão coletados, e o seu tratamento será o mais adequado.

Outras informações

1. Você tem a garantia de receber qualquer informação adicional ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
2. A sua recusa para que seu familiar participe do estudo não lhe trará qualquer prejuízo, e você estará livre para retirá-lo do estudo a qualquer tempo, estando inteiramente garantida a continuidade de seu tratamento.
3. As informações obtidas pelo estudo, assim como a identidade de seu familiar serão mantidas sobre sigilo, podendo apenas serem utilizadas a fins de pesquisa.
4. Você tem o direito de obter informações sobre os resultados dos exames que foram colhidos, a qualquer tempo do estudo.
5. Não haverá compensações financeiras, nem também qualquer tipo de custo adicional para seu familiar ao participar deste estudo.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos deste estudo para mim ou para meu familiar, eu _____, Idade: _____ anos, RG: _____, Endereço: _____, sendo _____ (grau de parentesco) _____ do paciente: _____, HC: _____, idade: _____ anos, RG: _____, concordo com o termo presente de consentimento pós informação, datando e assinando abaixo.

Campinas, de _____ de _____.

Paciente ou responsável

Responsáveis pela pesquisa

Profa. Dra. Desanka Dragosavac

Ana Paula D.Cardoso Gasparotto

Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP

3788-7232 / 3289-3749

ANEXO 3**ESCALA DE COMA DE GLASGOW (ECG)**

Abertura ocular	Espontânea	4
	Ordem verbal	3
	Dor	2
	Sem resposta	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons	2
	Sem resposta	1
Melhor resposta motora	Obedece comando verbal	6
	Localiza dor	5
	Flexão normal	4
	Decorticação	3
	Extensão à dor	2
	Sem resposta	1
TOTAL		15

Adaptada de TEASDALE e JENNETT (1974).⁵⁹