
METABOLISMO DE ÁGUA E SÓDIO

ÁLVARO OSCAR CAMPANA

DAHIR RAMOS DE ANDRADE

CONSIDERAÇÕES FISIOLÓGICAS

Solução pode ser definida como sistema composto de duas ou mais espécies moleculares. *Solvente* é o componente do sistema presente em maior quantidade; *soluto*, aquêle em menor quantidade.

Electrólito é substância que, quando dissolvida em água, produz meio condutor, isto é, cria solução com partículas dissociadas, carregadas com cargas elétricas positivas e negativas.

A partícula positiva ou negativamente carregada de um electrólito em solução denomina-se *ion*. *Anion* é o íon carregado negativamente. Exs.: Cl^- (cloro), HCO_3^- (bicarbonato). *Cation* é o íon carregado positivamente. Exs.: H^+ (hidrogênio), Na^+ (sódio), K^+ (potássio).

A quantidade de qualquer íon que pode substituir ou combinar-se com um átomo de hidrogênio corresponde a um equivalente. O miliequivalente é a milésima parte dessa unidade.

É interessante usar-se miliequivalente (mEq) ao invés de grama ou miligrama. Soluções são eletricamente neutras, isto é, em uma solução, cada íon positivamente carregado é contrabalançado por íon carregado negativamente, de tal modo que a soma das cargas elétricas dos cátions seja igual à dos ânions. Assim, o número de mEq de cátions é igual ao número de mEq de ânions. Como exemplo, há, em 1 litro de sôro humano, cerca de 150 mEq de cátions e 150 mEq de ânions. Quando se expressa a concentração dessas substâncias em miligramas por unidade de volume, essa correspondência deixa de existir. Assim, há, no sôro, cerca de 350 mg% de cátions e 7500 mg% de ânions. Tais substâncias não reagem umas com as outras pêso a pêso, mas mEq a mEq. Deve-se, pois, preferir o uso dessa unidade ao de grama ou miligrama.

Substâncias que, quando em solução, não se dissociam ou, se o fazem, são anfóteras, são chamadas *crystalóides*. Exs.: glicose, uréia.

Colóides do sôro são constituídos principalmente por proteínas. Estando o pH dos líquidos do corpo afastado do ponto isoelétrico das proteínas, estas são carregadas negativamente.

Noções sobre osmolaridade⁷⁴ — Quando duas soluções aquosas estão separadas por membrana semipermeável, moléculas de água movem-se de uma solução para outra. Se o mesmo número de moléculas passa, em cada sentido, na unidade de tempo, não haverá alteração dos volumes de uma e outra das soluções. O movimento das moléculas de água constitui o *potencial químico* da água. Quando se adicionam solutos à água, seu potencial químico se reduz; a redução é proporcional à concentração dos solutos na solução aquosa. Se duas soluções com potenciais químicos diferentes estiverem separadas por membrana semipermeável, maior número de moléculas de água passa da solução com potencial químico maior para a de potencial químico menor, até haver equilíbrio. O resultado é o ganho de volume da solução que tem potencial químico menor. Pressão osmótica é a pressão hidrostática que deve ser aplicada à solução para impedir o movimento do solvente para dentro dela através da membrana semipermeável. A pressão osmótica de uma solução depende do número de partículas do soluto por unidade de volume da solução. Um mol de uma substância exerce pressão osmótica de um osmol. O milimol, que é a milésima parte do mol, exerce pressão de um miliosmol (mOsm).

A osmolaridade de uma solução — isto é, a pressão osmótica total de uma solução — é expressa em miliosmóis por litro. Quando se quer referir à concentração de solutos por unidade de massa de solvente (mOsm/kg) usa-se o termo *osmolalidade*. Os métodos laboratoriais para verificação de concentração de solutos por queda do ponto de congelação medem osmolalidade e não osmolaridade. As células do corpo respondem, também, à osmolalidade e não à osmolaridade do meio interno.

A pressão osmótica exercida por electrólitos depende do número de partículas e não do número de cargas ou da valência. Um milimol de íon monovalente, divalente ou trivalente exerce pressão osmótica de um miliosmol. Tratando-se de sal completamente ionizado, cada íon exerce pressão osmótica separadamente. Exemplo: um milimol de NaCl exerce pressão osmótica de 2 mOsm.

Os cristalóides também exercem pressão osmótica de acordo com a sua concentração molar: um milimol de uréia exerce pressão osmótica de um miliosmol.

Pressão osmótica efetiva⁷⁴ — Considerem-se dois meios ocupados por soluções I e II, separados por membrana *a* que é permeável à água. No meio I há a substância S, para a qual a membrana é impermeável. No meio II há, dissolvida, a substância S', para a qual a membrana também é impermeável (fig. 1). Pode-se imaginar o estágio inicial em

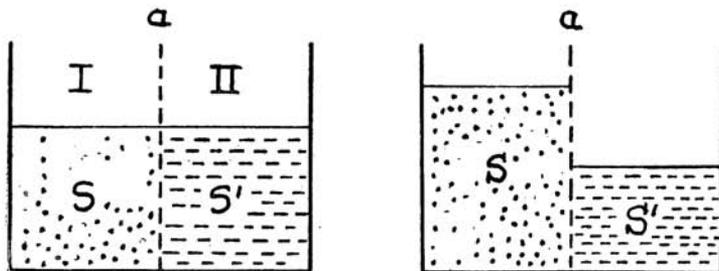


Figura 1

que há equilíbrio osmótico entre os dois meios isto é, mesmo número de moléculas de água passa de uma solução para outra. Supondo, porém, que a concentração de S no meio I aumente, o potencial químico da água em I diminui em relação a II. Há, assim, passagem de água de II para I, até haver novo equilíbrio. Esse deslocamento de água ocorreu graças ao aumento da pressão osmótica em I. Tendo o aumento da pressão osmótica sido eficiente em promover deslocamento de água, a esse tipo de pressão osmótica chama-se pressão osmótica efetiva.

Suponha-se, agora, uma substância S' para a qual a membrana *a* é permeável. Quando S' for adicionada a qualquer dos meios, I ou II, ela se difunde livremente através dos meios, de tal modo a não alterar a pressão osmótica efetiva, embora altere a pressão osmótica total das duas soluções I e II.

*Água total do corpo*¹⁶ — O volume da água total do corpo é avaliado com maior precisão pelo volume de distribuição da água marcada com deutério (D₂O) ou trítio (THO). A determinação do volume pela antipirina fornece certo erro, porque ela é metabolizada mais ou menos rapidamente. A água total, no adulto, corresponde a 45-60% do peso do corpo de acordo com os métodos citados.

Há variações de acordo com o sexo e idade do indivíduo. O volume de água decresce progressivamente com a idade; é maior no sexo masculino a partir da puberdade.

Tabela 1 — VALORES MÉDIOS PARA ÁGUA TOTAL DO CORPO. OS VALORES SÃO EXPRESSOS EM % DO PESO DO CORPO. MÉTODOS USADOS: ÓXIDO DE DEUTÉRIO, ANTIPIRINA E ÓXIDO DE TRÍTIO. RETIRADO DE EDELMAN E LEIBMAN¹⁶

<i>Idade</i>	<i>Homens e Mulheres</i>	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>
0 — 1 mês	75,7	—	—
1 — 12 meses	64,5	—	—
1 — 10 anos	61,7	—	—
10 — 16 anos	—	58,9	57,3
17 — 39 anos	—	60,6	50,2
40 — 59 anos	—	54,7	46,7
60 em diante	—	51,5	45,5

A diferença entre os sexos, a partir da puberdade, relaciona-se com a diferença do conteúdo de gordura do corpo, as mulheres tendo maior quantidade de gordura que os homens. Gordura neutra tem pouca água e, por essa razão, os obesos têm menor volume de água em relação ao seu peso que os indivíduos magros.

A água total do corpo distribui-se por dois compartimentos: extracelular e intracelular. Os métodos para medida do volume de água do compartimento extracelular não são totalmente satisfatórios, mas dão informações bastante úteis a seu respeito. O volume da água do compartimento intracelular é obtido pela diferença entre o volume da água total e o volume da água extracelular.

Os métodos para medida da água extracelular constam da introdução, no corpo, de substâncias que, teoricamente, se distribuem homogêneas e apenas no compartimento extracelular, não sendo metabolizadas nem sintetizadas no organismo. Verifica-se a sua diluição após certo tempo, calculando-se, então, o volume em que se distribuíram. Inulina, sucrose, manitol, tiosulfato, sulfato, brometo, tiocianato têm sido usados, assim como o cloro e sódio radioativos (Cl^{36} e Na^{24}). Alguns desses métodos fornecem valores mais altos para o volume em que se distribuíram; outros, menores. Durante algum tempo, considerou-se que a inulina e a sucrose mediam, realmente, o volume da água extracelular porque forneciam valores mais baixos (16% do peso do corpo). Nessas condições, quantidades apreciáveis de sódio e cloro estariam localizadas no compartimento intracelular. Cotlove¹² e Wallace (cit. por Elkinton e Danowski¹⁹) mostraram, porém, que o cloro e o sódio rapidamente se difundem no tecido colágeno denso, ao passo que a inulina, por exemplo, exige mais tempo para a difusão. Essa é razão da discrepância entre os valores da água extracelular baixos pelo método da inulina e mais altos pelo do cloro radioativo*.

A água do compartimento extracelular distribui-se por vários sub-compartimentos: 1) Água contida dentro dos vasos sanguíneos. É a água plasmática, não incluindo o sistema linfático; corresponde a 4,5% do peso do corpo. 2) Água do espaço intersticial e da linfa, que corresponde a 12% do peso do corpo. 3) Água do tecido conectivo denso e da cartilagem, correspondendo a 4,5% do peso do corpo. 4) Água óssea. Pode ser considerada quase inteiramente extracelular. Inulina, sucrose e manitol provavelmente penetram nela em muita pequena proporção. Corresponde a 4,5% do peso do corpo. 5) Água transcelular é variedade especial de líquido extracelular; seu acúmulo depende de mecanismo celular de transporte ativo. Corresponde ao líquido das glândulas salivares, do fígado,

Tabela 2 — DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA DO CORPO EM ADULTO JOVEM DO SEXO MASCULINO. RETIRADO DE EDELMAN E LEIBMAN¹⁰

Compartimentos		% do peso do corpo	% da água total do corpo
Extracelular	Plasma	4,5	7,5
	Líquido intersticial e linfa	12,0	20,0
	Tecido conectivo denso e cartilagem	4,5	7,5
	Osso	4,5	7,5
	Transcelular	1,5	2,5
	Total	27,0	45,0
Intracelular		33,0	55,0
Total		60,0	100,0

* Deve-se, porém, ter em mente que há, realmente, pequena quantidade de cloro dentro das células. Há, por outro lado, células especializadas do corpo que contêm apreciável quantidade de cloro.

árvore biliar, pâncreas, tireóide, gônadas, das membranas mucosas dos tractos respiratório e gastrintestinal, dos rins, das cavidades serosas, cavidades líquidas dos globos oculares, líquor e da luz do tracto gastrintestinal. O volume da água contido nessas porções corresponde a 1,5% do peso do corpo de adulto normal.

Manutenção da normalidade — Para que o volume de água do corpo seja mantido dentro dos limites normais, é preciso que haja balanço de água equilibrado, isto é, que a ingestão de água consiga cobrir a eliminação pela pele e pulmões e a necessária para a excreção de solutos através dos rins.

a) *Vias de eliminação de água*

1. Pele e pulmões — O adulto afebril, em repouso, elimina 800 a 1200 ml de água por dia através da pele e dos pulmões. É a chamada perda de água insensível.

2. Pelas fezes, há perda de 50 a 150 ml de água por dia.

3. O volume urinário é variável; 1200 ml diários são perdidos, em média, pelos rins.

A perda de água diária chega, portanto, a 2500 ml.

b) *Fontes de ganho de água*

1. “Água de oxidação” — Trata-se da água proveniente do metabolismo das gorduras, das proteínas dos alimentos e do próprio organismo. Cerca de 300 a 400 ml são fornecidas ao corpo, diariamente, por esse mecanismo.

2. Os próprios alimentos contêm água, fornecendo cerca de 800 ml diários ao organismo.

3. O restante, completando as perdas calculadas de 2500 ml, é, geralmente, fornecido sob forma de água como tal (sucos, caldos, etc.).

Quando a ingestão de líquidos for menor, mecanismos de adaptação entram em jogo de tal modo a restabelecer o equilíbrio entre ingestão e excreção.

Meios usados para manutenção da normalidade — 1) *Variação da ingestão*: A ingestão maior ou menor de água está relacionada com o mecanismo da sede. Na regulação diária do balanço de água, o estímulo mais importante para o aparecimento da sede é, provavelmente, o pequeno decréscimo do volume da água total do corpo com discreto aumento da osmolalidade do líquido extracelular e desidratação intracelular. Essas alterações constituiriam estímulos para centros subcorticais (hipotalâmicos) dos quais partiriam impulsos para o córtex cerebral, determinando o aparecimento da sede. O volume da água é repostado ao nível normal pela ingestão de água.

2) *Excreção urinária de água*: O balanço equilibrado de água é, também, mantido às custas da variação da excreção urinária de água. Quando há diminuição do volume da água total do corpo, estabelece-se oligúria; em situação contrária, há aumento da diurese. Essa variação diária do volume urinário está sujeita, em grande parte, à ação do hormônio antidiurético, em condições normais.

Estímulo importante para a liberação do hormônio antidiurético é a queda do volume da água intracelular secundária à hiperosmolalidade do líquido extracelular. Quando há diminuição do volume da água do corpo, o líquido extracelular sofre primeiramente, contraindo-se; como não ocorre perda de solutos, sua pressão osmótica se eleva, determinando passagem de água do compartimento intracelular para o extracelular.

Segundo Verney (cit. por Pitts⁵⁸), nos núcleos supra-ópticos há pequenas vesículas que funcionam como osmômetros. Quando há hiperosmolalidade no meio que as circunda, elas se contraem e isso representa o estímulo para a liberação do hormônio antidiurético. Verney mostrou que, após injeção de pequena quantidade de solução hipertônica de cloreto de sódio na carótida de cão, havia inibição da diurese com hiperosmolalidade urinária. A injeção de uréia em concentração osmótica equivalente não provocava oligúria, porque as células dos núcleos supra-ópticos são permeáveis àquela substância*. Tais células nervosas respondem a alterações osmóticas e por isso são chamadas de *osmoceptores*.

O hormônio antidiurético é produzido nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares e depositado no lobo posterior da hipófise. Axônios desses núcleos constituem os tractos supra-óptico-hipofisários; terminam em forma de bulbo, aderindo-se às paredes dos capilares do lobo posterior da hipófise. É provável que tais alongamentos correspondam aos sítios de depósito do hormônio. Os estímulos para liberação do hormônio caminham pelos tractos supra-óptico-hipofisários, vindos dos osmoceptores⁴⁶.

O hormônio antidiurético age, no rim, nos túbulos contorneados distais e nos dutos coletores, permitindo a difusão de água da luz dos túbulos para o interstício, obedecendo a gradientes de concentração⁴⁰. Quando em quantidade mínima, os túbulos ficam impermeáveis à água. O hormônio antidiurético parece ter outras ações ao nível do rim: pode estimular o transporte de sódio, ao nível da alça de Henle, da luz tubular para o interstício e, provavelmente, reduz o fluxo de sangue nos vasa recta⁵⁸. Essas duas ações condicionam o estabelecimento de interstício renal mais hipertônico, o que possibilita maior reabsorção de água a partir dos túbulos.

Sódio total do corpo — A quantidade de sódio do corpo de dois indivíduos adultos, estudados por Forbes e Lewis²⁸, foi de 3575 e 4161 mEq. Pelo uso do método da diluição de sódio radioativo, porém, tem-se valor bem menor: cerca de 2950 mEq para o sexo masculino e 2250 mEq para o feminino. Os dados acumulados nos últimos anos, mostram que há certa porção de sódio que pode se transferir rapidamente de um para outro lugar, de um para outro tecido; uma porção que o faz mais lentamente e há, por fim, certa quantidade de sódio que não se transfere para outro local. As duas primeiras porções constituem o sódio *permutável* (exchangeable) total. A medida da quantidade de sódio por seu isótopo radioativo mede a porção permutável do sódio. O sódio permutável total corresponde, pois, a 70% do sódio total do corpo.

* Há outros estímulos importantes para a produção do hormônio antidiurético. Como, porém, alguns deles são mais importantes em situações anormais, serão comentados posteriormente.

Distribuição do sódio entre os vários compartimentos — 1) Plasma: Sódio é o catíon que existe em maior concentração no plasma. A concentração média em indivíduos normais, em jejum, é de cerca de 140 a 145 mEq/l.

2) Intersticial e linfa: A concentração de sódio no líquido intersticial difere um pouco da do plasma por causa da menor concentração de proteínas no interstício.

A quantidade de sódio que existe no plasma, no líquido intersticial e na linfa corresponde a 57% do sódio permutável total ou 40% do sódio total do corpo.

3) Tecido conectivo denso e cartilagem: O tecido conectivo denso é constituído de feixes de fibras colágenas compactamente dispostas, de substância interfibrilar, poucas células e poucos vasos sanguíneos. A concentração de sódio nesse tecido é um pouco superior à do líquido intersticial. A cartilagem tem alta concentração de sódio. É provável que o condroitin-sulfato seja responsável por isso. O condroitin-sulfato dispõe de muitas cargas negativas, de modo a ligar-se a grande número de moléculas de catíons; quando completamente ionizado, tem carga negativa teórica de 100 unidades por molécula isto é, pode se ligar a 100 Eq de catíons. Há dados que indicam que se liga ao sódio tornando o catíon osmoticamente inativo. Em certas situações patológicas consegue manter no conectivo altas concentrações do íon, sem que este exerça efeito osmótico⁸.

O sódio do tecido conectivo denso e da cartilagem corresponde a 16,5% do sódio permutável total ou 11,7% do sódio total do corpo. O sódio da cartilagem é totalmente permutável.

4) Osso: Cerca de 60% do sódio ósseo não apresentam movimentos de troca com sódio de outras regiões do corpo; constituem a porção do

Tabela 3 — DISTRIBUIÇÃO DO SÓDIO DO CORPO EM ADULTO JOVEM DO SEXO MASCULINO. RETIRADO DE EDELMAN E LEIBMAN¹⁰

Compartimentos		mEq/Kg de peso do corpo	% do sódio total permutável	% do sódio total do corpo
Estracelular	Plasma	6,5	15,9	11,2
	Líquido intersticial e linfa	16,8	41,0	29,0
	Tecido conectivo denso e cartilagem	6,8	16,5	11,7
	Osso (fração permutável)	8,0	19,5	13,8
	Osso (total)	25,0	—	43,1
	Transcelular	1,5	3,7	2,6
	Total permutável	39,6	96,6	68,3
	Total	56,5	—	97,6
Intracelular		1,4	3,4	2,4
Total		58,0	142,9	100,0

sódio ósseo não permutável, localizada em área muito mineralizada, não acessível à circulação. Os restantes 40% constituem a fração permutável, localizada na fase líquida e, em parte, na fase mineral do osso. A fração permutável corresponde a 19,5% do sódio permutável total ou 13,8% do sódio total do corpo.

5) Líquido transcelular: Contém cerca de 2,6% do sódio total do corpo.

6) Líquido intracelular: A avaliação do sódio intracelular é feita a partir da dosagem do sódio permutável, descontando-se o sódio contido no compartimento extracelular. Em tecidos, analisa-se o sódio total do fragmento e mede-se o líquido extracelular por processo adequado; o sódio intracelular corresponde à diferença entre o primeiro e o sódio contido nesse compartimento. Nessas condições, a concentração de sódio intracelular é pequena: cerca de 5 mEq/l.

Manutenção da normalidade — Para que a quantidade de sódio total do corpo se mantenha dentro da normalidade, é preciso que a perda diária do íon seja reposta. Geralmente, a quantidade ingerida, através de alimentos e bebidas, é maior que a necessária, sendo o excesso excretado. Dietas comuns contêm geralmente de 6 a 12 g de sal (cloreto de sódio).

Perdas diárias em situação normal:

1) *Pele:* A perspiração insensível constitui perda de água desacompanhada de electrólitos* Suor é solução que contém água e electrólitos; é sempre solução hiposmolar. Nela, a concentração do sódio varia de 10 a 120 mEq/l (média: 59 mEq/l); a do cloro, de 4 a 80 mEq/l (média: 32 mEq/l) ⁶¹.

2) *Fezes* normais contêm pequena quantidade de sódio; em média 3,9 mEq por dia (Danowski, cit. por Elkinton e col. ¹⁹).

3) Todo o sódio introduzido em excesso no corpo é eliminado pela *urina*. Indivíduo, por exemplo, que ingere, diariamente, 155 mEq de sódio sob forma de cloreto de sódio (o que corresponde a 9 g de sal) pode eliminar 10 mEq pela pele e 5 mEq pelas fezes; os restantes 140 mEq serão eliminados pela urina.

Meios usados para manter a normalidade — A quantidade total do sódio do corpo é mantida graças ao balanço entre ingestão e excreção. Em situação normal, mantendo-se constante a ingestão, a excreção pelas várias vias é, também, constante e igual à ingestão. Compreende-se, facilmente, que, se não houvesse tal correspondência, a quantidade de sódio do corpo aumentaria ou diminuiria.

Suponha-se que a ingestão de sódio seja reduzida de modo acentuado. A correção dessa situação é feita por variação da quantidade excretada, não se tendo provado a existência de "apetite" para o sal. Tem sido relatada a "fome de sal" de pacientes portadores de insuficiência cortical da supra-renal, mas é provável que se trate de fenómeno condicionado. Assim, na defesa do sódio total do corpo, entra em jôgo a variação da excreção de sódio e, especialmente, da urinária; a excreção pela pele e

* Há realmente perda pequena, mas significativa através da pele intacta, sem sudorese.

pelas fezes é muito pequena, não exercendo papel digno de nota na conservação do sódio.

Estudos experimentais mostraram que ratos alimentados com dieta desprovida de sódio, passavam a eliminar, em poucos dias, urina praticamente isenta do íon. A excreção urinária de sódio caía gradualmente, alcançando o máximo entre o terceiro e sexto dias após o estabelecimento da dieta, mantendo-se nesse nível a seguir. Tratando-se de perda de sódio sem perda acompanhante de água e sendo o sódio íon predominantemente extracelular, a concentração do sódio no extracelular cai. Há queda da osmolalidade extracelular, o que determina inibição da liberação do hormônio antidiurético e aumento da diurese. Na experiência citada acima, há eliminação maior de água pelo rim, com duas conseqüências: a volta da concentração do sódio extracelular ao normal e perda de peso do animal; a perda de peso se deve à perda de água.

Os mecanismos que podem explicar a diminuição da excreção urinária de sódio são os seguintes:

1. Alterações da circulação sangüínea intra-renal: Como há estudos que demonstram que a excreção de sódio pode diminuir sem variação da filtração glomerular, sugeriu-se a possibilidade do desvio do sangue, dentro do rim, para néfrons longos, conservadores de sal, ao invés dos curtos, perdedores de sal. É possível que algum fenômeno relacionado com a queda do sódio total do corpo e mediado pelo sistema nervoso simpático exerça tal ação. Esses fatos não foram, porém, provados.

Deve ser lembrado que os métodos usados para medir filtração glomerular fornecem erro de $\pm 2\%$. É possível, pois, que a perda de sódio tenha sido capaz de provocar alteração da filtração glomerular que o método usado não avalia corretamente.

2. Quando a perda de sódio é mais acentuada, pode-se demonstrar queda da filtração glomerular. Nessas condições, menor quantidade é filtrada e boa parte é reabsorvida no túbulo proximal, passando pequena porção de sódio ao túbulo distal. Essa porção é menor que a capacidade de reabsorção a esse nível, em conseqüência do que o sódio será mais ou menos completamente reabsorvido.

3. Demonstrou-se, nos ratos alimentados com dieta sem sal, hipertrofia do córtex das supra-renais com atividade secretora aumentada. Assim sendo, a retenção de sal poderia depender de hormônio da supra-renal que agiria nos túbulos renais economizando sódio. Luetscher⁴¹ comprovou o aumento da excreção urinária de aldosterona e diminuição da natriurese em indivíduos normais submetidos a dieta com baixo teor de sal.

Pelo que ficou exposto, alterações da circulação renal, alterações da filtração glomerular e aumento da secreção de aldosterona são responsáveis pela economia renal de sódio quando há diminuição do íon no organismo. Se o indivíduo não sofrer perdas extra-renais de sódio, êle poderá continuar vivendo indefinidamente, usando seus próprios depósitos, sem necessidade de reposição do sal. Nessas condições, 1 a 2 mEq de sódio são eliminados por litro de urina.

É interessante referir qual a importância relativa dos fenômenos hemodinâmicos e da produção de aldosterona na manutenção do balanço diário de sódio. Demonstrou-se que o extrato total de supra-renal produziria resposta, com relação à retenção de sal, 40 a 60 minutos após uso parenteral. Verificou-se, no entanto, que a hemorragia produz rápida diminuição da excreção urinária de sódio. Pode-se admitir, pois, que o meio de defesa contra variações súbitas de volume seja representado por alterações da circulação intra-renal e da filtração glomerular, ao passo que as oscilações de volume mais lentas, que ocorrem durante o dia, sejam corrigidas pela maior ou menor produção de aldosterona. O efeito final é o mesmo: retenção de sódio ao nível do rim.

Em situação inversa, isto é, quando a quantidade de sódio administrada é grande, o peso do corpo aumenta e estabiliza em nível acima do normal. A secreção de aldosterona cai e a excreção de sódio aumenta, estabelecendo-se novo equilíbrio.

Aldosterona é um esteróide isolado do córtex da supra-renal; age, no rim, no túbulo distal, promovendo reabsorção de sódio por troca com hidrogênio e potássio. É possível que tenha ação, também, no túbulo proximal.

Com relação ao estímulo capaz de aumentar a produção de aldosterona têm sido estudadas várias hipóteses nos últimos anos. Diminuição do volume de líquido extracelular², do volume de líquido intersticial²⁴ e da volemia³⁹ foram propostas como estímulos. Idéias mais recentes são as que consideram o volume de sangue e, especialmente, o estiramento de certas porções da árvore vascular (estiramento relacionado à volemia) como estímulos eficientes. Realmente, há a possibilidade da diminuição localizada do fluxo arterial determinar secreção aumentada de aldosterona, independentemente do volume total de sangue.

Um dos pontos que é sensível a essa alteração do fluxo arterial é a junção arterial tireocarotídea³. Quando a pressão de pulso cai nesse local, há aumento da secreção de aldosterona. Impulsos recebidos na junção carotídea são transmitidos em parte através do vago ao sistema nervoso central, onde algum fator estimulante da produção de aldosterona é elaborado.

Outro ponto sensível a alteração de volume é representado por receptores no átrio direito³¹. Quando a distensão nesse local fôr maior, há diminuição da produção de aldosterona; quando menor, há aumento.

O aparelho justaglomerular de Goormaghtigh pode funcionar, também, como baroreceptor ou receptor de estiramento. Quando a pressão de perfusão é baixa, êle exhibe aumento da granulação e há secreção intensificada da renina. A renina combina-se com a alfa-globulina do plasma e forma a angiotensina I; esta é transformada em angiotensina II que estimula a zona glomerular do córtex da supra-renal a produzir maior quantidade de aldosterona. É interessante assinalar que Tobian⁷² verificou, em ratos alimentados com dieta pobre em sal, aumento da granulação do aparelho justaglomerular e Pitcock e col.⁵⁷, nas mesmas condições, mostraram a correlação entre a largura da zona glomerular do córtex da supra-renal e a granulação das células do aparelho justaglomerular. A idéia do aparelho justaglomerular como receptor para produção de aldosterona é defendida, também, por Davis¹⁴.

Fica, assim, exposto que a diminuição do sódio do corpo torna ativos mecanismos de defesa que levam a retenção urinária do íon. Entre êles, a maior secreção de aldosterona é mecanismo importante. O estímulo para sua maior produção reside nas conseqüências da diminuição do líquido extracelular determinada pela perda de sódio, isto é, reside, provavelmente, na hipovolemia ou na diminuição da volemia arterial ou, talvez melhor, na queda da pressão de perfusão sanguínea em certas áreas da árvore vascular.

É interessante, também, relatar os seguintes pontos:

1) O ACTH parece ser necessário para a manutenção da síntese de aldosterona em níveis altos.

2) Foi descrito centro diencefálico que controlaria a secreção de aldosterona através de substância por êle elaborada, a glomerulotropina²².

3) É possível que certas porções do sistema nervoso central exerçam papel de "integração" dos diversos estímulos relacionados com o metabolismo de água e sal. Estariam localizadas no diencéfalo e relacionariam estímulos antidiuréticos com estímulos para retenção do sódio. Exemplo: impulsos atuantes no hipotálamo e hipófise determinam liberação de hormônio antidiurético; êste age sôbre a adeno-hipófise promovendo liberação de ACTH, que atua sôbre a glomerular do córtex da supra-renal levando a maior liberação de aldosterona.

4) O hormônio antidiurético pode agir diretamente na supra-renal promovendo maior secreção de aldosterona.

5) Hormônios simpatomiméticos secretados pela medular da supra-renal determinam produção de ACTH e estimulam produção de aldosterona.

6) Pode haver, no rim, vasoconstrição de arteríolas aferentes com estimulação do aparelho justaglomerular e liberação da renina. Já foi visto como esta aumenta a produção de aldosterona. A vasoconstrição arteriolar pode ser determinada pelo sistema simpático que estaria respondendo a estímulos relacionados com o volume de sangue.

7) A diminuição da concentração de sódio sérico não é estímulo para a produção de maior quantidade de aldosterona.

Em resumo, quando um indivíduo é submetido a dieta sem sódio, ocorre o seguinte: a) perda inicial de sódio pela urina com queda da concentração de sódio no líquido extracelular e, em conseqüência, inibição da liberação de hormônio antidiurético e eliminação maior de água, com o que se corrige a concentração de sódio; b) a diminuição do volume extracelular determina alterações da circulação intra-renal, alterações da filtração glomerular e secreção aumentada de aldosterona; em conseqüência há diminuição da excreção urinária de sódio, restabelecendo-se o balanço equilibrado.

Cloro total do corpo — O cloro é íon predominantemente extracelular. A quantidade total de cloro de um homem de 70 kg é cerca de 2300 mEq. Pelo uso de radioisótopos obtém-se valor de 2100 mEq. Os 2100 mEq correspondem, pois, ao cloro permutável total.

O cloro plasmático representa cerca de 14,5% do cloro permutável. Sua concentração por litro de plasma é de 100 a 102 mEq.

O cloro do líquido intersticial e da linfa corresponde a 39,7% do cloro permutável. O tecido conectivo denso tem maior concentração de cloro que outros tecidos e menor quantidade de água; é possível, pois, que certa quantidade de cloro, nesse tecido, esteja fora do líquido intersticial livre, talvez ligado a proteínas extracelulares do conectivo; 17,8% do cloro permutável estão localizados no tecido conectivo denso e na cartilagem. Cloro ósseo parece ser apenas extracelular e compreende 15,9% do cloro permutável.

Líquidos transcelulares contêm cloro em quantidades variáveis; os sucos gastrintestinais apresentam concentração maior do íon. Compreendem 4,8% do cloro permutável do corpo.

Há cloro na água intracelular de hemácias, leucócitos, testículos e mucosa gástrica. O músculo esquelético de mamíferos tem, provavelmente, concentração muito pequena de cloro intracelular. O cloro intracelular corresponde a 13,0% do cloro permutável.

Compartimentos líquidos do corpo — 1) Compartimento intracelular — A presença da membrana celular determina a separação da água total em dois compartimentos: intracelular e extracelular. Estudos demonstraram que a diferença de estrutura electrolítica entre os dois compartimentos justifica a separação.

Volume da água intracelular: Não há método direto para a medida do volume da água intracelular; medem-se água total e água extracelular; desses valores, por subtração, obtém-se o volume de água intracelular (tabela 2).

Composição do compartimento: É avaliada de modo indireto. A quantidade total de certos íons, como sódio, potássio e cloro pode ser determinada em pequenos fragmentos de tecidos. Usando-se método que consiga avaliar o volume do compartimento extracelular nesses fragmentos e conhecendo-se a concentração daqueles íons no extracelular, pode-se determinar qual a quantidade que pertence ao extracelular; o restante situa-se na célula. É preciso, porém, assinalar que tecidos diferentes apresentam variação na sua composição e, assim sendo, não se pode, a rigor, descrever a estrutura química do intracelular aplicando-a a todas as células.

Em linhas gerais, a composição do intracelular é a seguinte: potássio e magnésio são os cátions principais, havendo 150 mEq de potássio e 30 a 40 mEq de magnésio por litro de água celular; a concentração de sódio é pequena, entre 5 a 10 mEq/l; com relação aos ânions, há 140 mEq de fosfatos orgânicos, 40 mEq de proteínas, 10 mEq de sulfatos, 3 mEq de lactato e 1 mEq de bicarbonato por litro.

Osmolalidade: Estudando-se a composição electrolítica dos líquidos do corpo, chama a atenção o fato da concentração dos solutos no intracelular ser diferente da do extracelular. Há 400 mEq/l de cátions e ânions no intracelular, ao passo que há, apenas, 310 mEq/l no extracelular. Uma das explicações seria a de que as células não precisam estar em equilíbrio osmótico com o meio que as circunda. No entanto, o que é mais aceito é que o líquido celular é isosmótico em relação ao extracelular^{1, 60}. Assim sendo, fração variável de cátions intracelulares está ligada a ânions sob forma osmoticamente inativa.

Movimentos de água através da membrana celular: Embora, recentemente, tenha sido postulado transporte ativo de água através da membrana celular, o mais provável é que isso não aconteça, o movimento sendo passivo, governado pelas forças osmóticas.

A água move-se através da membrana com a finalidade de eliminar gradientes osmóticos, tornando a pressão osmótica intracelular igual à extracelular.

1. Alterações da concentração do sódio no extracelular podem determinar movimento de água. Sódio é o cátion que existe em maior concentração no líquido extracelular. Quando há aumento dessa concentração, a pressão osmótica do compartimento se eleva e, em consequência, há diminuição do potencial químico da água extracelular em relação ao da água intracelular. O resultado é o movimento de água do compartimento intracelular para o extracelular até haver novo equilíbrio. Acontece o inverso quando há queda da concentração do sódio no extracelular: a água, então, passa para o compartimento intracelular.

O movimento de água não ocorre quando houver aumento lento da concentração de uréia. Isso porque a uréia é difusível e penetra nas células, elevando a pressão osmótica nos dois compartimentos: há aumento da pressão osmótica total sem que haja aumento da pressão osmótica efetiva do extracelular.

O aumento da concentração de substâncias normais do extracelular que não têm acesso ao intracelular ou a introdução de substâncias estranhas ao corpo e que também não são difusíveis para o intracelular produzem movimento de água do intracelular para o extracelular.

2. Movimentos de íons, ativos, através da membrana celular, podem alterar a osmolalidade intra ou extracelular com conseqüente movimento passivo de água. O potássio, por exemplo, pode sair da célula, determinando queda da osmolalidade intracelular e passagem de água para o extracelular.

3. A atividade metabólica intracelular pode fazer variar a concentração de substâncias orgânicas dentro da célula ou tornar substâncias osmoticamente ativas ou, inversamente, inativas. Há, em consequência, aumento ou diminuição da osmolalidade intracelular e movimentos de água através da membrana.

Distribuição de sódio e potássio em relação à membrana celular: O sódio é íon de localização extracelular preferencialmente, ao passo que

o potássio é intracelular. Explicações antigas consistiam na suposição de que a membrana celular era semipermeável, a substância passando através dela de acordo com o tamanho molecular. Boyle e Conway (cit. por Elkinton e col.¹⁹) achavam que a membrana era permeável ao potássio, mas impermeável ao sódio por causa do diâmetro diferente dos dois íons hidratados. Foi, porém, demonstrado que o sódio entra em muitas células, especialmente as do músculo esquelético. Dean (cit. por Elkinton e col.¹⁹) acha que o sódio difunde-se livremente para a célula e é, a seguir, transportado ativamente para o extracelular por uma "bomba de sódio"; a passagem sendo ativa, ocorre com gasto de energia. Conway (cit. por Elkinton e col.¹⁹) propõe a existência de "bomba de redução-oxidação" para explicar o transporte de sódio para o extracelular. Ling (cit. por Elkinton e col.¹⁹) pensa que o sódio e o potássio podem entrar livremente nas células, onde o potássio é adsorvido preferencialmente pelos complexos protéicos multivalentes, negativamente carregados. A adsorção preferencial de potássio seria devida ao tamanho menor do íon hidratado*.

Pode-se aceitar que o sódio se difunde livremente para o interior das células e é transportado ativamente** para fora por bomba de sódio, para cujo funcionamento adequado é indispensável a normalidade das reações metabólicas intracelulares. Venenos metabólicos e certas drogas podem interferir com o metabolismo celular; nessas condições, o potássio sai da célula e o sódio e cloro entram, obedecendo a simples gradiente de concentração.

2) Compartimento extracelular — Corresponde ao líquido que fica para fora das células; é o "milieu intérieur" de Claude Bernard. Compreende vários subcompartimentos: plasma, líquido intersticial e linfa, água do conectivo denso e cartilagem, água óssea e líquido transcelular, que já foram comentados.

Plasma, líquido intersticial e linfa, tecido conectivo denso e cartilagem constituem o *extracelular funcional*; este corresponde a 21% do peso do corpo ou 35% do volume da água total do corpo. O extracelular funcional pode, ainda, ser subdividido em uma porção que compreende plasma e líquido intersticial, em que as trocas se processam rapidamente — extracelular rapidamente permutável — e outra em que ocorrem mais lentamente — extracelular lentamente permutável — que se situa no tecido conectivo denso e na cartilagem. O primeiro corresponde a 17,5% do peso do corpo ou 27,5% da água total do corpo.

Plasma e líquido intersticial: A integridade do volume plasmático e a distribuição de água entre plasma e interstício depende da pressão osmótica efetiva das proteínas plasmáticas. O endotélio capilar é per-

* Com relação a esse problema, é interessante que as resinas troca-cátions possam "preferir" ligar-se ao potássio ao invés do sódio; da mesma forma, proteínas intracelulares podem "preferir" o potássio. Também é interessante notar que o sódio e o potássio podem ter efeitos opostos no sentido de intensificar ou diminuir a ação de certos enzimas protéicos. Outro exemplo dessa "preferência" relaciona-se ao rubídio e céσιο; sua afinidade pelo interior das células é maior que a do próprio potássio, de tal modo que seus sais neutros produzem acidose extracelular intensa por deslocamento de íons hidrogênio de proteínas celulares.

** Chama-se transporte ativo ao movimento da substância através da membrana contra gradiente de concentração. Assim, a concentração do sódio no extracelular é de 140 mEq e no intracelular, de 5 mEq/l. Apesar desse gradiente, o sódio intracelular é transferido para o extracelular em condições normais.

meável a quase todos os solutos do líquido extracelular com exceção das proteínas; estas ficam retidas dentro dos vasos, em consequência do que exercem pressão osmótica efetiva e, portanto, atuam na distribuição de água entre interstício e plasma. A pressão osmótica por elas exercida é chamada coloidosmótica. A maior fração da pressão coloidosmótica é exercida pela albumina por ter pêso molecular menor e por apresentar concentração maior no plasma.

A "circulação" de água e solutos entre plasma e líquido intersticial, segundo a hipótese de Starling, se processa com saída de líquido ao nível da extremidade arterial do capilar e passagem para dentro do vaso ao nível da extremidade venosa. A passagem de líquido através da parede capilar obedece, realmente, à resultante de quatro forças: a) pressão hidrostática intravascular e b) pressão coloidosmótica tissular*, que tendem a retirar líquido do vaso; c) pressão coloidosmótica intravascular e d) pressão tissular, que se opõem às primeiras. Naturalmente, são mais importantes a pressão hidrostática e a pressão coloidosmótica intravasculares. Na extremidade arterial, a resultante dirige-se de dentro do vaso para fora. À medida que o sangue corre através dos capilares, a resistência oferecida pelo atrito reduz a pressão hidrostática; há, também, aumento ligeiro da pressão coloidosmótica devido à passagem de líquido para o intersticial. Nessas condições, a resultante, na extremidade venosa, dirige-se de fora para dentro dos vasos, havendo, então, reabsorção de água. Esse processo é tão bem regulado que há, em condições normais, equilíbrio dinâmico entre os dois compartimentos, isto é, estes não apresentam alterações de volume.

Landis (cit. por Pitts⁵⁸) e Pappenheimer⁵⁴ demonstraram que a quantidade de líquido que circula de acôrdo com a explicação acima é muito pequena; nem as necessidades metabólicas dos tecidos conseguiriam ser atendidas, nem os catabolitos seriam removidos de acôrdo com as necessidades. Há, realmente, independentemente da ação das forças citadas, difusão de água e solutos através das paredes capilares em velocidade bastante elevada. Pappenheimer calcula que capilares do antebraço trocam água com o líquido intersticial cêrca de 300 vêzes por minuto; cloreto de sódio do plasma troca-se 120 vêzes por minuto com o cloreto de sódio do interstício. Deve-se notar que êsse tipo de movimento não determina transferência de água e sal num só sentido, mas "troca" entre os dois compartimentos.

Zweifach (cit. por Pitts⁵⁸) demonstrou que o leito vascular terminal é mais complexo do que faz supor a descrição de Starling. Esfincteres constituídos de musculatura lisa situam-se no ponto de emergência dos capilares terminais; podem relaxar-se ou contrair-se sob a influência de impulsos nervosos, de hormônios e da concentração de metabolitos nos tecidos. Quando se relaxam, mais sangue é fornecido aos capilares, com consequente ascensão da pressão hidrostática e maior passagem de líquido para o interstício. Quando se contraem, pela queda da pressão hidrostática intracapilar, há reabsorção de líquido intersticial.

* Esta pressão é pequena, exercida pela baixa taxa de proteínas intersticiais.

meabilidade sendo variável conforme os tecidos. A proteína que chega ao interstício é transportada, novamente, para a circulação através dos linfáticos. A concentração de proteína dos linfáticos é variável: desde 1,4 g% (linfa dos membros inferiores e dos músculos) até 5,3 g% (linfa da vesícula biliar).

Tecido conectivo⁶: Consta de matriz, contínua através de todo o corpo, entremeada de proteínas constituindo fibras, de proteínas não fibrosas e apresentando consistência variável desde a do subcutâneo até a do tendão.

Há, no tecido conectivo, células (fibroblastos, histiócitos e mastócitos) e material extracelular. No material extracelular, há água, electrólitos, compostos de peso molecular baixo e macromoléculas. Estas são proteínas que constituem as fibras colágenas, reticulínicas e elásticas; proteínas que não constituem fibras como, provavelmente, a própria albumina e globulinas (ou proteínas muito semelhantes), e polissacarídeos, como o ácido hialurônico, os condroitin-sulfatos A, B e C, heparina, etc..

A água contida no tecido conectivo denso e cartilagem faz parte do compartimento extracelular. A concentração de sódio no tecido conectivo foi discutida anteriormente.

Ossos: A percentagem da água óssea em relação ao peso do corpo foi apresentada em item anterior. 80% dela é extracelular e 20% apenas é intracelular⁵². Edelman¹⁶ mostrou que a água óssea está em equilíbrio dinâmico com a água total do corpo; é água quase completamente permutável. A quantidade de sódio ósseo e a forma sob a qual se apresenta já foi comentada.

PROPEDEÚTICA LABORATORIAL

Análises de sangue — Plasma ou soro: Colhe-se sangue de veia ou artéria; a dosagem é feita em plasma ou soro e permite a verificação da concentração dos electrólitos nesse setor e, portanto, no extracelular, porque, do ponto de vista prático, a concentração é igual nos dois sub-compartimentos (ver item anterior). Expressa-se a concentração em miliequivalente por litro de plasma ou soro (mEq/l).

Concentração de electrólitos no sangue¹⁹ — Deve-se notar que a soma da concentração dos cátions é igual à dos ânions; há cerca de 150 mEq/l de cátions e 150 mEq/l de ânions.

Cátions

Sódio — adultos jovens: $146,0 \pm 2,6$ mEq/l

idosos: $144,0 \pm 3,2$ mEq/l

Potássio — poucas semanas de vida: $5,9 \pm 1,4$ mEq/l

crianças: $4,3 \pm 0,4$ mEq/l

adultos jovens: $4,4 \pm 0,3$ mEq/l

idosos: $4,6 \pm 0,4$ mEq/l

Magnésio — 1,5 a 3,0 mEq/l

Cálcio — $10,0 \pm 0,6$ mg% (5,0 mEq/l)

Anions

Cloro — semanas de vida:	104,9 ± 4,7 mEq/l
crianças:	103,3 ± 3,0 mEq/l
adultos jovens:	masculino 100,2 ± 2,4 mEq/l
	feminino 102,3 ± 2,9 mEq/l
idosos:	105,3 ± 3,0 mEq/l
CO ₂ total — crianças:	23,1 ± 1,3 mEq/l
	adultos jovens: masculino: 25,6 ± 1,3 mEq/l
	feminino: 24,0 ± 1,6 mEq/l
	idosos: 25,0 ± 2,0 mEq/l
Fosfatos (HPO ₄ [—]) —	2,0 mEq/l
Sulfatos (SO ₄ [—]) —	1,0 mEq/l
Ácidos Orgânicos —	3,0 a 6,0 mEq/l
Proteínas —	15,0 a 19,0 mEq/l

Os electrólitos, porém, estão distribuídos na fase aquosa do sôro; seria, pois, melhor exprimí-los por litro de água do sôro. Para se ter concentração na água do sôro basta dividir a concentração no sôro por 0,93 (isto porque a concentração média da água do sôro é de 93%).

Para a interpretação correta da concentração sérica de electrólitos, os seguintes aspectos devem ser lembrados:

1. Hiperlipemia⁷⁴ — Quando a taxa de lípidos do sangue é alta, a percentagem de água do sôro é menor. Electrólitos estão dissolvidos na fase aquosa do sôro, não entrando na fração ocupada pelos lípidos; assim sendo, sua concentração pode ser normal em relação à fase aquosa do sôro, mas, em relação ao sôro total, está baixa. Nessas condições, pode-se ter, por exemplo, diminuição da concentração do sódio sérico sem que haja, realmente, aumento do potencial químico da água do sôro. É o que se encontra em acidose diabética e em síndrome nefrótica, quando há acentuada hipercolesterolemia e hiperlipemia*.

2. Hiperglicemia⁶⁵ — Quando há hiperglicemia, o potencial químico da água extracelular diminui, o que determina ganho de água do extracelular a partir do intracelular. A concentração de electrólitos do extracelular pode, pois, encontrar-se diminuída sem que isso signifique diminuição da osmolalidade extracelular, ou, em outras palavras, aumento do potencial químico da água desse setor.

3. Hiperproteinemia por aumento de globulinas, observado em certas doenças, pode também condicionar hiponatremia com as mesmas características relatadas na hiperlipemia.

Hiponatremia e hipopotassemia significam diminuição da concentração sérica de sódio e potássio em relação aos níveis normais citados; hipernatremia e hiperpotassemia, a elevação da concentração sérica.

Osmolalidade plasmática — A pressão osmótica do plasma é exercida, na sua quase totalidade, por electrólitos. Sódio, cloro e bicarbonato exer-

* Outras causas podem, nessas doenças, determinar hiponatremia.

cem 93% do efeito osmótico total. Os valores normais oscilam entre 285 a 295 mOsm/kg de água do soro. Variações da osmolalidade são, em geral, paralelas a variações da concentração do sódio sérico; não é o caso da hiperglicemia quando há hiperosmolalidade e hiponatremia conforme já foi visto. Quando há elevação nítida da uréia do sangue, a osmolalidade do plasma, penetrando facilmente nas células, pelo que não determina elevação da pressão osmótica efetiva do extracelular. Sendo realmente esta a que interessa conhecer, deve-se descontar do valor determinado no osmômetro o valor da taxa da uréia no sangue*.

Hemácias: A dosagem de sódio e potássio em hemácias pode ser considerada meio para se averiguar a composição intracelular.

*Análises de tecidos*⁴⁶ — O tecido muscular corresponde a cerca de 50% do peso do corpo, de modo que o seu estudo é considerado como dos mais representativos com relação ao metabolismo de água e electrólitos. Em fragmento de músculo, são medidos a água e os electrólitos. A verificação do teor de gordura aperfeiçoa as relações que podem ser obtidas entre êsses dados.

*Técnica de balanço*⁴⁶ — Consiste em averiguar as alterações em uma ou várias das substâncias do corpo pela medida cuidadosa do total ingerido e excretado dessa ou dessas substâncias em certo período de tempo. Quando a quantidade ingerida é igual à excretada, tem-se o que se chama “balanço equilibrado”. Se a ingestão é maior que a excreção, “balanço positivo”; se é menor, “balanço negativo”. Em situação normal, existe balanço equilibrado, isto é, a quantidade ingerida é igual à excretada. Em cirrótico que está desenvolvendo ascite, por exemplo, a técnica de balanço demonstrará balanço positivo de água e de sódio, isto é, o indivíduo está retendo água e sódio. A técnica de balanço permite, pois, reconhecer o movimento de substâncias do corpo para o meio exterior e, também, a sua distribuição nos líquidos orgânicos.

Estudos com isótopos radioativos — A partir da quantidade introduzida de isótopos radioativos e da sua concentração em determinados líquidos, é possível saber-se a quantidade total dos isótopos comuns do corpo. Exemplo: injeta-se potássio radioativo e verifica-se, no fim de 24 horas, quanto de potássio ficou retido no corpo; verifica-se, também, a relação entre o isótopo radioativo e o potássio não radioativo na urina; supõe-se que esta relação é a mesma no corpo todo; sabendo-se, então, quanto potássio radioativo existe no corpo, pode-se calcular o potássio total. Esse é o princípio usado para a medida de sódio, potássio e cloro totais do corpo. Há, porém, certos locais em que a penetração do isótopo radioativo é dificultada; é o que acontece com zonas muito mineralizadas do osso em que há sódio, mas que não são atingidas pelo radioisótopo. O termo permutável aplica-se à quantidade de sódio ou po-

* A molécula-grama da uréia pesa 60 g; quando dissolvida em um litro de água exerce pressão osmótica de 1 osmol ou 1000 mOsm. Se a taxa de uréia no sangue for de 30 mg%, a contribuição osmótica dada por ela é de 5 mOsm/l. Para cada 30 mg% a mais, haverá aumento de 5 mOsm/l; assim, quando a uréia chegar a 330 mg%, a osmolalidade sofreu aumento de 50 mOsm/l em relação aos 5 mOsm/l iniciais.

tássio ou cloro medida pela diluição do radioisótopo. A fração dificilmente atingível, com a qual o isótopo não consegue misturar-se, é chamada de fração não permutável. Já foi visto que quantidade apreciável de sódio é não permutável e localiza-se no osso. Potássio e cloro são, praticamente, totalmente permutáveis.

A medida do fon permutável é importante no sentido de se verificar variações da quantidade do fon no corpo.

DEPLEÇÃO DE ÁGUA

Neste ítem e no seguinte, serão examinadas a diminuição do volume da água total e da quantidade de sódio total do corpo. A rigor, não existe situação em que há apenas perda de água ou apenas perda de sódio. Há, sempre, perda associada de água e sódio. O que ocorre é que, de um lado, a diminuição do volume de água do corpo é muito acentuada ao passo que a perda de sódio é quase insignificante e, de outro lado, há o conjunto de situações em que, embora possa haver perda acentuada de água, a perda de sódio é moderada ou acentuada. Embora alguns chamem a todos os casos, indiscriminadamente, de desidratação, talvez seja realmente mais interessante separar-se o primeiro do segundo grupo.

Desidratação ou desidratação verdadeira ou desidratação hipertônica ou perda primária de água em excesso em relação à perda de sódio extracelular ou dessecação são termos propostos por vários autores para a situação em que há diminuição do volume de água total do corpo com depósitos de sódio praticamente intactos. Pode-se também, dizer que há déficit ou depleção de água.

Etiologia — Falta de ingestão de água: É o que ocorre com indivíduos perdidos em regiões em que não consigam água (deserto, mar*); em perturbações psíquicas com recusa de líquidos; em lesões altas do aparelho digestivo que impeçam a ingestão líquida; em indivíduos em depressão mental ou coma.

Perdas anormais de água: 1) Hiperventilação. Pacientes com hiperpnéia intensa podem perder quantidades grandes de água pelos pulmões.

2) Sudorese excessiva. Já foi visto que suor é solução que pode ter concentrações muito baixas de sódio. Em situações com sudorese intensa, há a possibilidade de aparecer depleção de água. Febre ou sudorese intensa por outras razões podem fazer perder de 500 a 1500 ml de água por dia, além do normalmente perdido através da pele e dos pulmões.

3) Diurese por solutos. Quando a quantidade de glicose, uréia ou de outros solutos oferecido aos túbulos é superior àquela capaz de ser reabsorvida, há eliminação maior de água. Com relação à glicose há, realmente, eliminação maior não só de água como também de sódio. Do ponto de vista clínico, interessa o uso de dietas ricas em proteínas dadas por sonda a pacientes comatosos. Esses pacientes, devido ao estado cata-

* A água do mar é solução bastante concentrada; sua osmolalidade é de cerca de 1000 mOsm/kg.

bólico que acompanha muitas formas de "injúria", são incapazes de aproveitar o nitrogênio fornecido; a produção de uréia é grande e obrigará o rim a excretar maior quantidade de água. Se os pacientes estiverem conscientes, queixar-se-ão de sede; quando estão em depressão mental ou em coma, não conseguem defender-se por ingestão maior de água. Esses pacientes, apesar de desidratados, continuam apresentando volumes urinários altos com urina pouco concentrada, de modo que a primeira impressão é de que estão bem hidratados.

4) Diabetes insípido. Trata-se de doença em que há defeito ou na produção ou na eliminação do hormônio antidiurético, do que resulta a incapacidade de conservar água. O paciente elimina grandes volumes de urina hipotônica, com densidade usualmente menor que 1005. Sabe-se, atualmente, que pode haver defeito incompleto na produção ou liberação do hormônio citado, de modo a haver quadros de diabetes insípido leves ou moderados. Em aproximadamente 50% dos casos, não se consegue apurar a causa da doença. Pode aparecer após hipofisectomia, após fratura da base do crânio, na ocorrência de tumores supra e intra-selares, no granuloma eosinófilo, na doença de Hand-Schüller-Christian, em doenças granulomatosas, após lesões vasculares como trombozes, em meningites, etc..

Sintomas clínicos são sede intensa e poliúria, que pode variar de 3 a 15 l por dia. É preciso, porém, lembrar que se a desidratação fôr marcada e houver decréscimo concomitante da filtração glomerular, a poliúria desaparece e a densidade urinária pode apresentar-se moderadamente elevada.

Quando o paciente estiver consciente, ingerirá água, de modo que não haverá deflagração do quadro de desidratação. Entretanto, o diabetes insípido pode estar associado a traumatismo (acidental ou cirúrgico) ou a infecção do sistema nervoso central; o paciente pode exibir, então, graus variáveis de depressão mental. Nessas condições, grandes déficits de água podem se estabelecer em poucas horas.

A pitressina corrige os efeitos da falta do hormônio antidiurético.

5) Diabetes insípido nefrogênico. Doença rara, familiar. Os túbulos renais não respondem ao hormônio antidiurético presente em quantidades normais.

6) Diabetes insípido nefrogênio adquirido. É situação encontrada em algumas doenças renais adquiridas. O paciente excreta urina hipotônica e apresenta poliúria; a pitressina não corrige esse defeito. A anomalia pode ser encontrada no mieloma múltiplo, na lesão renal secundária à hipercalcemia e à hipercalcúria, na lesão renal que acompanha a depleção de potássio⁵⁹, na pielonefrite crônica³⁵ e na hidronefrose por obstrução (após alívio desta).

Fisiopatologia — Quando há decréscimo do volume de água total do corpo, o organismo procura defender-se com ingestão maior de água, através da sede, e com retenção de água ao nível do rim. Esses mecanismos de defesa já foram comentados anteriormente. Se o indivíduo

estiver inconsciente, o único mecanismo eficiente de defesa é a oligúria, que se acentua diariamente até chegar a níveis de 250 a 350 ml por dia se as funções renais eram, previamente, normais.

O volume urinário depende, porém, da quantidade de solutos a ser excretada. Em situação de jejum, cerca de 800 mOsm são produzidos por dia devido ao catabolismo endógeno³⁰. Se uma quantidade razoável de hidratos de carbono (75 g de glicose por metro quadrado de superfície do corpo e por dia) fôr fornecida, sem quantidade adicional de gordura e proteínas, o catabolismo diminui acentuadamente, de modo que o número de miliosmóis produzidos pode cair para a metade. Numa dieta comum, a produção média de solutos é de cerca de 1000 a 1200 mOsm. Demonstrou-se que 0,7 ml de água são necessários para a eliminação de 1 mOsm em indivíduo normal, em condições normais. Em situações de stress, no entanto, 2,5 ml de água são necessários para cada miliosmol⁷⁰. Assim, o indivíduo normal, em jejum, eliminaria os 800 mOsm em $800 \times 0,7 = 560$ ml de urina; o mesmo indivíduo, sob condições de stress, eliminaria os 800 mOsm em $800 \times 2,5 = 2000$ ml de urina.

Quando a excreção de solutos é grande, tem-se a chamada *diurese por solutos* ou *diurese osmótica*^{53, 65}. Ocorre quando uma quantidade apreciável de solutos, não reabsorvíveis ao nível dos túbulos, é filtrada ou quando a quantidade de solutos filtrada é tal que supera a capacidade de reabsorção tubular. O volume de líquido que alcança o túbulo distal aumenta nitidamente; sabe-se que a êsse nível, mesmo que a atividade antidiurética seja máxima, a reabsorção de água não vai além da necessária para tornar o líquido tubular isosmótico com o filtrado. Dessa maneira, volume grande de líquido isosmótico alcança o duto coletor, onde, no máximo, 5 a 7 ml de água serão reabsorvidos da luz do duto, o que não possibilitará a concentração dêsse líquido até 1400 mOsm/kg. Assim, quanto maior fôr a quantidade de solutos filtrada, menor será a osmolalidade da urina eliminada. Atinge-se um ponto em que, havendo reabsorção constante de água ao nível do duto coletor, a osmolalidade do líquido intratubular se alterará menos; nesse momento a osmolalidade urinária se aproxima da do plasma.

Com relação à excreção de solutos, os seguintes pontos devem ser, pois, considerados: 1) o volume urinário tem relação com a quantidade de solutos a ser eliminada; 2) quando a quantidade de solutos a ser eliminada é muito grande, haverá grande diurese com densidade urinária baixa; 3) em situações de stress, maior quantidade de água é necessária para eliminar certa quantidade de solutos relativamente à situação normal; 4) tôdas as afirmações anteriores são válidas, embora o paciente esteja desidratado e, portanto, sob intensa ação antidiurética.

Estabelece-se, assim, situação em que o volume de água total do corpo está diminuído. A perda de água reflete-se, primariamente, no líquido extracelular, porque êste é o compartimento que está em contacto mais direto com o meio exterior. Havendo perda de água, a concentração de solutos extracelulares aumenta, isto é, há aumento da sua osmolalidade. De acôrdo com o que já foi visto, a água intracelular transfere-se para o extracelular. Há, assim, tentativa de correção do extracelular às custas do intracelular. Dados experimentais demonstram que a depleção de água

é compartilhada pelos dois compartimentos em proporções iguais e que a queda do volume plasmático é proporcional à queda do extracelular²⁰.

Com o evoluir da depleção de água, nota-se que a excreção urinária de sódio e cloro cai a níveis muito baixos, enquanto que a de potássio aumenta. A retenção de sódio deve-se, provavelmente, à contração do volume de água extracelular e deve ser mediada pela aldosterona. O potássio transfere-se do intracelular para o extracelular e é eliminado na urina. A retenção de sódio acentua a hipernatremia produzida pela desidratação e a saída de potássio da célula diminui a osmolalidade intracelular. Esses dois fatos podem permitir passagem adicional de água do intracelular para o extracelular, talvez numa tentativa de manutenção da volemia e da circulação sanguínea em nível eficiente.

Na depleção de água, ocorrem, realmente, ligeiro déficit de sódio e déficit de potássio. O déficit de sódio decorre da perda urinária na fase inicial, antes dos mecanismos de ajuste atuarem determinando retenção do íon.

Sintomas e sinais — Quando a desidratação é leve, as manifestações são poucas. Estando o indivíduo consciente, queixar-se-á de sede. Nessa fase, a verificação da variação de peso em 24 horas, ou menos, pode ser útil para o diagnóstico.

Em desidratação mais acentuada, verificam-se pele e mucosas secas: mucosa ocular seca e sem brilho, língua ou gengivas e axilas secas e ausência de sudorese. Se o paciente estiver respirando pela boca, não se pode atribuir a ausência de umidade da língua à desidratação. Por outro lado, o paciente pode apresentar febre alta e sudorese e estar desidratando-se justamente por essa razão.

A oligúria com densidade alta pode facilitar o diagnóstico. Lembrar que, se houver diurese osmótica, o volume urinário será grande com densidade baixa. Mesmo na ausência de diurese osmótica, a densidade urinária pode ser baixa e talvez isso se deva à alteração da capacidade de concentração renal, quando a desidratação é acentuada.

Quando a desidratação se acentua aparecem, invariavelmente, alterações de consciência: confusão mental, torpor e coma. Convulsões podem ocorrer. Alterações nervosas foram descritas em indivíduos que se abstiveram, voluntariamente, de ingerir água e em naufragos que dispunham de pouca água. É provável que as alterações nervosas ocorram porque as células nervosas também participam da desidratação celular.

Hipertermia e hiperpnéia são verificadas na desidratação acentuada. Taquicardia e hipotensão arterial podem ser encontradas. Alterações circulatórias são, porém, discretas e ocasionais; colapso circulatório não ocorre com regularidade, não só clinicamente, como também, experimentalmente. Quando a desidratação fôr muito acentuada, porém, a hipotensão arterial e choque ocorrem.

Em doentes que falecem com tal quadro, apenas edema e hemorragias petéquias são encontradas no cérebro³⁷. Em crianças com hipernatremia e em animais em que se provocava hipernatremia, hemorragias ao nível do sistema nervoso central também foram encontradas, seja sob forma de hemorragias subdurais ou, com menor freqüência, intracerebrais²³.

A causa da morte não é bem conhecida. Dados experimentais mostram que pode ser devida a falência respiratória. A experiência clínica mostra que distúrbios acompanhantes (brônco-pneumonia por exemplo) ou choque com insuficiência renal são causas de morte. Casos há em que a razão da morte não é aparente. Fato positivo é que hipernatremia mantida é, habitualmente, fatal³⁷.

*Exames de laboratório*³⁷ — Há aumento da concentração dos solutos no plasma e dos elementos figurados no sangue.

Elevação do hematócrito, da concentração de hemoglobina, da osmolaridade plasmática, do sódio, cloro e proteínas do soro ocorrem. Concentrações de sódio de 170 mEq/l ou mais (até 200 mEq/l) podem ser encontradas. Com frequência, a concentração de potássio no soro está abaixo dos níveis normais. Há ascensão da uréia sanguínea que, em parte, é devida ao comprometimento da função renal devido à desidratação. A densidade urinária já foi comentada.

Avaliação da intensidade da depleção de água — Seria interessante, do ponto de vista clínico, ter-se alguns dados que permitissem avaliar qual a intensidade da depleção.

Marriott⁴³ dividiu o quadro clínico da depleção de água em três fases evolutivas: a) inicial, em que apenas a sede chama a atenção; o déficit de água é de cerca de 2% do peso do corpo; b) depleção moderadamente grave, que se estabelece em indivíduo que fica de 72 a 96 horas sem ingerir água; os sintomas são sede mais intensa, fluxo salivar diminuído com secura da boca, astenia, alterações discretas de personalidade; o déficit corresponde a cerca de 6% do peso do corpo; c) depleção muito grave, onde aparecem perturbações mentais nítidas e alterações neurológicas; o déficit de água varia de 7 a 14% do peso do corpo.

A perda de peso em paciente que está em ingestão nula de água é de cerca de 1 kg por dia; a perda é constituída, praticamente, de água. Depleção que atinja 15 a 25% do volume de água total do corpo pode determinar a morte.

Tratamento — Água tem de ser repostada por via oral ou venosa.

É usada como tal por via oral, administrada naturalmente ou por sonda. Hidratos de carbono, como a glicose ou mistura de lactose e sacarose, são adicionados à água, preferindo-se não usar concentrações maiores que 10%. Sucos de fruta podem ser dados por terem pouco sódio e apreciável quantidade de potássio; não deveriam ser usados se, devido a queda acentuada da diurese, há a possibilidade da existência de hiperpotassemia.

Por via venosa, água é fornecida com glicose ou frutose. Os hidratos de carbono são metabolizados e a água é distribuída entre os compartimentos extra e intracelular. Deve-se preferir usar concentração a 5% quando a infusão necessita ser rápida. Menor proporção de soluções a 10%, porém, poderá ser usada; mistura de glicose a 5% com frutose a 5% tem vantagens em relação a glicose a 10%, porque a frutose é metabolizada rapidamente, apressa o catabolismo da glicose e a sua reabsorção renal independe da glicose.

Com relação à quantidade a ser administrada, os seguintes itens devem ser considerados: 1) avaliação do déficit atual; 2) avaliação das necessidades diárias; 3) consideração das perdas que continuam a ocorrer.

1) Avaliação do déficit atual — Não se dispendo de dado laboratorial algum, o esquema de Marriott⁴³ pode ser usado. Assim, para adulto de 70 kg, a perda de água, em desidratação intensa, pode oscilar entre 5 a 10 litros. Quatro a sete litros, no entanto, constituem o déficit de água nos casos de desidratação acentuada relatados na literatura; mais comumente déficits menores, de 1 a 3 litros é que são vistos em adultos¹⁹.

É útil ter-se em mente que perda rápida e apreciável de peso pode ser considerada como sendo devida a perda de água.

Quando se consegue a dosagem sérica de sódio, a seguinte fórmula é usada para o cálculo do volume atual de água de corpo — desde que não tenha havido, ao mesmo tempo, ganho ou perda de sódio:

$$V_{\text{água}_p} = \frac{[Na_n] \cdot V_{\text{água}_n}}{[Na_p]} *$$

onde: $[Na_n]$ = concentração normal de sódio do soro

$[Na_p]$ = concentração patológica de sódio do soro

$V_{\text{água}_n}$ = volume total normal de água do corpo

$V_{\text{água}_p}$ = volume total patológico de água do corpo

Admite-se que $[Na_n]$ seja igual a 140 mEq/l e que $V_{\text{água}_n}$ seja igual a 60% do peso do paciente. Exemplo: sódio sérico de 170 mEq/l em paciente que, hidratado, pesa 70 kg.

$$V_{\text{água}_p} = \frac{140 \times 42}{170} = 34,5 \text{ litros}$$

O déficit de água será dado pela subtração do valor obtido, patológico, a partir do valor normal. Exemplo: déficit no caso anterior: 42 — 34,5 = 7,5 litros.

2) Avaliação das necessidades diárias — Na rehidratação, a perda através da pele, pulmões e urina deve ser considerada. Deve-se procurar manter o volume urinário, nas 24 horas, em torno de 800 a 1000 ml. Como a diurese é proporcional à quantidade de solutos a ser excretada, é indicado diminuir o catabolismo endógeno e evitar a introdução excessiva de solutos. 75 g de glicose por metro quadrado de superfície do corpo por dia diminuirão o catabolismo endógeno. Hidrolisados de proteínas não devem ser dados, porque não serão aproveitados e levarão a perda adicional de água. Essas considerações são interessantes porque, colocadas em prática, permitem economia de água.

* Tendo havido perda de água sem perda ou ganho de sódio, pode-se escrever:

$$[Na_n] \cdot V_{\text{água}_n} = [Na_p] \cdot V_{\text{água}_p}$$

donde se segue a fórmula acima apresentada.

3) Perdas de água que continuam a ocorrer devem ser levadas em conta. Naturalmente, o ideal seria eliminá-las.

Analizados, assim, os três itens, deve-se procurar resolver o problema prático, isto é, quanto de água e em quanto tempo deve ser dado ao paciente.

Suponha-se um paciente com 70 kg em que o quadro clínico faz suspeitar perda de 10% do peso em água, isto é, perda de 7 litros. Se se procurar fornecer 1 litro de água para as perdas pulmonares e através da pele e 1 litro para a perda urinária, chega-se a 9 litros de água. Tal quantidade de água não deve, porém, com toda probabilidade, nunca ser dada em um dia. A experiência clínica mostra que a correção deve ser lenta. O corpo parece adaptar-se à hipernatremia; a introdução rápida e excessiva de água, embora ainda aquém das necessidades, pode levar a quadro de intoxicação aquosa³⁷. Além disso, o que importa não é chegar ao estado normal em um dia, mas retirar o paciente da faixa perigosa. A correção do erro metabólico é feita em vários dias, lentamente.

Assim, do ponto de vista prático:

1) Em depleção de água grave, 6 a 8 litros de água podem ser dados nas primeiras 48 horas de tratamento (3 a 4 l/dia). Via oral ou venosa são empregadas.

2) De início, não dar líquidos contendo sódio. Glicose a 5% em água destilada na veia é a solução de escolha.

3) Inicialmente, os líquidos venosos podem ser dados na velocidade de 8 a 10 ml por minuto. Diminuir a velocidade a seguir, quando se constatam melhoras como, por exemplo, melhora do fluxo urinário. Se o paciente fôr idoso ou portador de doença cardiovascular, aconselha-se a reposição lenta de líquidos, tendo o cuidado de se verificar a presença de estertores de bases pulmonares durante a rehidratação. Se o paciente esteve em choque durante certo tempo, deve-se pensar na possibilidade de necrose tubular aguda; nessas condições, a rehidratação deve ser cuidadosa. Se a diurese melhorar nitidamente, a oligúria estava relacionada com a desidratação.

4) Na fase inicial da depleção de água, há perda de pequenas quantidades de sódio. Dessa maneira, quando a rehidratação estiver sendo feita e as reservas de água estiverem alcançando o valor normal pode aparecer pequeno déficit de sódio. Pequenas quantidades de sódio serão dadas, preferencialmente no fim do primeiro dia da rehidratação: 500 ml de solução salina a 0,9 g% ou pouco menos.

5) Foram assinaladas a depleção de potássio e a hipopotassemia. Potássio deverá ser dado: 60 a 80 mEq/dia*. Se houver choque e oli-

* Como um átomo de potássio substitui um átomo de hidrogênio, o peso atômico do potássio corresponde ao equivalente-grama, isto é, 39,1 g correspondem a 1 Eq ou 1000 mEq; 80 mEq correspondem a 3,1 g de potássio. Potássio pode ser dado na veia sob forma de cloreto de potássio. Há no comércio, ampolas de cloreto de potássio a 19,1%; 3,1 g de potássio correspondem a 5,9 g de cloreto de potássio, que estão contidas em 31 ml de solução a 19,1%.

gúria extrema ou anúria, o potássio não deve ser infundido. Convém esperar que a pressão arterial volte ao normal e que o paciente tenha diurese apreciável; quando a diurese chegar a 700 a 800 ml ou pouco mais, é que se considerará se se deve dar potássio ou não. O ideal, ainda, seria ter-se dosagem no sôro. Não sendo isso possível, a introdução de potássio será feita com cuidado: 40 mEq no fim do primeiro dia de reidratação ou, talvez melhor, no segundo dia, após constatação de boa diurese.

6) Procura-se remover a causa da depleção da água. A pitressina, por exemplo, será dada no diabetes insípido.

DEPLEÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA

No ítem anterior, foram estudadas as situações em que havia diminuição do volume da água total do corpo. Referiu-se que havia, também, perda de sódio, embora muito pequena. Agora, serão examinadas as condições em que há diminuição não só do volume da água total do corpo, mas, também, diminuição apreciável da quantidade de sódio total.

A sinonímia é extensa: desidratação hipotônica, perda de sódio em excesso em relação à de água, perda de água e sal ou depleção de sódio. A designação depleção de sódio e água é interessante porque revela a importância dos dois componentes na produção do quadro clínico. Há, também, a palavra francesa *déchloruration* e a designação de Moore *desalting water loss* para a mesma situação.

A perda de sódio e água pode ocorrer nas seguintes proporções: a) perda discreta de sódio e acentuada de água; exemplo: sudorese, quando pode haver espoliação de 30 ou 40 mEq de sódio para cada litro de água perdido; b) perda de sódio e de água na proporção em que existem no líquido extracelular; exemplo: diarreia, com eliminação de cerca de 140 mEq de sódio e de um litro de água; c) perda excessiva de sódio; exemplo: fístula pancreática, onde pode ser eliminado um litro de água com 180 mEq de sódio.

Como foi assinalado anteriormente, há autores que também usam a denominação desidratação para esse grupo de situações. Talvez seja melhor reservar esse termo para as condições estudadas no ítem anterior, onde há, praticamente, perda pura de água, isto é, onde, realmente, há desidratação.

Etiologia — Já foi comentado que, quando a ingestão de sódio é diminuída a níveis muito baixos, após fase inicial, há adaptação do organismo que passa a economizar avidamente o íon.

Nessas condições, mesmo que se mantenha a ingestão em níveis baixos, durante muito tempo, o indivíduo não desenvolverá quadro clínico relacionado à diminuição da quantidade total de sódio do corpo. Conclui-se, pois, que, para o aparecimento da depleção de sódio, é preciso que o paciente esteja ou eliminando secreções normais em excesso (sudorese excessiva) ou eliminando líquidos que, normalmente, seriam reabsorvidos (vômitos). Como tais líquidos contêm quantidade variável de sódio, dé-

ficits de sódio aparecerão. Entretanto, se a ingestão de sódio for mantida, o déficit poderá não aparecer. Exemplo: paciente apresentando sudorese abundante (cerca de dois litros) pode eliminar 60 mEq de sódio pelo suor; se ingerir 150 mEq de sódio, corrigirá esse déficit e poderá fornecer ainda 90 mEq de sódio para a excreção urinária.

Os fatos são diferentes quando a função renal está alterada como ocorre em certas nefropatias. Nessas condições, a economia de sódio não tem a eficiência vista em indivíduos normais. Em pielonefrites crônicas, por exemplo, se a ingestão de sódio for reduzida a níveis muito baixos, aparecerá depleção do cátion porque a excreção urinária de sódio não diminui paralelamente à ingestão.

Na depleção de sódio e água, portanto, os seguintes pontos devem ser cuidadosamente analisados: a) composição e volume do líquido perdido; b) nível da ingestão de sódio durante o estabelecimento do desequilíbrio; c) estado das funções renais.

1. Sudorese — Referiu-se que a concentração de sódio no suor é variável em indivíduos normais. Contudo, ela é sempre mais baixa que a concentração de sódio sérico. Nessas condições, sudorese excessiva determina perda maior de água que de sódio e, portanto, estaria mais relacionada ao quadro da depleção de água. Se, entretanto, o paciente ingerir grandes quantidades de água sem sódio devido à sede, o déficit de água será corrigido, mas não o de sódio⁵⁶.

Na mucoviscidose, doença observada em crianças com infecções respiratórias repetidas e insuficiência pancreática com esteatorréia, as glândulas sudoríparas produzem suor com concentrações muito elevadas de sódio, em torno de 120 mEq/l ou mais. Essas crianças exibem quadros de depleção de sódio e água com mais frequência na época quente do ano, seja por sudorese excessiva ou por sudorese associada a vômito e diarreia⁶¹.

Em queimaduras e nas lesões dermatológicas exsudativas, há perda, através da pele, ou acúmulo, nela, de líquido contendo sódio.

2. Secreções digestivas — Grandes quantidades de água e electrólitos são secretados no estômago e intestinos diariamente. O volume secretado oscila entre 7,5 a 10 l, representando 20 a 25% da água total do corpo. A quantidade de sódio é de cerca de 1000 mEq, isto é, cerca de 1/3 do sódio total do corpo. Normalmente, água e electrólitos passam às porções mais distais do intestino onde são reabsorvidos em grande parte no íleo e, também, no colo proximal.

Todas as secreções têm composição semelhante à do extracelular, com algumas variações. No estômago, quando o suco é ácido, sódio é substituído por hidrogênio. Cloro e bicarbonato são os principais ânions. Cloro predomina no conteúdo ácido do estômago, mas à medida que se desce no tubo digestivo, a concentração do íon bicarbonato aumenta e tem-se secreções mais alcalinas. A concentração de potássio no estômago pode ser 2 a 5 vezes maior que a do líquido extracelular. Nos líquidos restantes, porém, a sua concentração é praticamente idêntica à do extracelular.

Tôdas as situações citadas a seguir podem, pois, causar depleção considerável de sódio e água: vômitos, aspiração gástrica ou intestinal por sondas, drenagem biliar ou pancreática, fistulas biliar e pancreática,

Tabela 4 — VOLUME DAS SECREÇÕES DIGESTIVAS
PRODUZIDAS EM 24 HORAS POR ADULTO DE
TAMANHO MÉDIO. RETIRADO DE GAMBLE³⁰

Saliva	1500 ml
Secreção gástrica	2500 ml
Bile	500 ml
Suco pancreático	700 ml
Mucosa intestinal	3000 ml
Total	8200 ml

diarréias agudas ou crônicas, esteatorréia, ileostomia, cecostomia, uso de resinas troca-íons. Do ponto de vista prático interessa lembrar:

1) Gastreenterite aguda por intoxicação ou toxiinfecção alimentar; o quadro clínico inclui vômitos e diarréia.

2) Obstrução pilórica por úlcera duodenal ou gástrica (préпилórica) estenosantes e por neoplasia do estômago. Há vômitos repetidos, tipo estase.

3) Pancreatite aguda — Quadro doloroso abdominal agudo acompanhado de vômitos.

4) Aspiração de grandes quantidades de suco gástrico em pós-operatório.

5) Na deficiência de produção de secreção externa na pancreatite crônica, gorduras podem ser absorvidas de modo insatisfatório o que condiciona o aparecimento de diarréia e esteatorréia. Nessa condição, as fezes são volumosas, contendo grandes quantidades de sódio e potássio.

6) No nosso meio, diarréia intensa pode ser causada por infestação intestinal maciça de larvas de *Strongyloides stercoralis*.

7) Diante de diarréia crônica, lembrar a possibilidade do síndrome de malabsorção intestinal: doença celíaca, espru tropical, moléstia de Whipple, linfossarcomas, moléstia de Hodgkin (com comprometimento de gânglios mesentéricos), doença de Crohn. Em tôdas essas situações, a perda de electrólitos pelas fezes pode ser bastante intensa.

8) Mais recentemente, descreveu-se síndrome que consta de quadro doloroso epigástrico recidivante — tipo úlcera péptica — e diarréia (síndrome de Zollinger-Ellison). Trata-se de adenoma ou adenomas múltiplos e hiperplasia de células não-beta das ilhotas de Langerhans; admite-se que tais células secretem hormônio semelhante à gastrina, o que explica

a secreção ácida intensa do estômago e a recorrência da ulceração péptica. A diarréia e a esteatorréia seriam devidas ao baixo pH do suco jejunal alto, que dificulta a ação dos fermentos pancreáticos⁶⁶. Há, porém, relatados na literatura, casos de adenomas desacompanhados de hipersecreção clorídrica e ulceração péptica, nos quais a diarréia é a principal manifestação^{49, 50}.

9) Diarréia mucosa ou aquosa intensa com sinais acentuados de depleção de sódio e água — hipotensão arterial, choque, oligúria, uremia — foi também descrita em certos tumores papilíferos do reto⁶⁷. O volume de líquido perdido pelo reto, por dia, pode chegar a 1,5, 2 e até 3 litros. O líquido é geralmente isotônico em relação ao sódio, mas sua concentração de potássio é alta, chegando a 50 a 90 mEq/l. Déficits de água, sódio e potássio alcançam níveis perigosos.

10) O estabelecimento de ileostomia determina, na fase inicial, perda marcada de água e electrólitos. A depleção de sódio pode ser maciça, estabelecendo-se comprometimento circulatório no pós-operatório imediato.

11) Retocolite ulcerativa grave.

12) Diarréia profusa pode ser também vista na enterocolite pseudo-membranosa, condição que aparece ocasionalmente em indivíduos em mau estado geral, em pós-operatório e após o uso de antibióticos de largo espectro.

13) Nas obstruções mecânicas de intestino delgado, grande quantidade de líquido extracelular passa para a luz intestinal e aí se acumula, não sofrendo reabsorção. Essa quantidade atinge vários litros nas 24 a 48 horas após estabelecimento da obstrução; parte dela é eliminada pelos vômitos.

14) Fístulas entre alças intestinais altas e baixas e fístulas entre alças jejunais ou ileais e parede abdominal e fístulas pancreáticas levam a depleção de electrólitos, quando a drenagem de líquido fôr grande.

Nas tabelas 5 e 6 são apresentadas as concentrações de electrólitos em várias secreções digestivas e em secreções digestivas anormais.

3. Perdas renais — a) Doenças intrínsecas. I. Nefropatias crônicas. Nas nefropatias crônicas, quando se instala a insuficiência renal, sódio pode ser perdido pela urina, embora haja concomitante diminuição da filtração glomerular e, portanto, menor quantidade de sódio filtrada. A *nefrite com perda de sal* não é um tipo especial de doença renal; é uma das manifestações de várias doenças renais crônicas. A perda de sódio pode ser devida ao seguinte: 1) a queda da filtração glomerular determina ascensão da concentração de uréia do sangue, em consequência do que se estabelece diurese osmótica e, segundo alguns, também salurese osmótica; 2) a troca de sódio com hidrogênio produzido nos túbulos está reduzida por causa de alteração tubular; 3) o efeito da aldosterona na troca de sódio com o potássio ao nível do túbulo distal pode, também, estar alterado.

Tabela 5 — COMPOSIÇÃO ELECTROLÍTICA DE SECREÇÕES GASTRINTESTINAIS. OS NÚMEROS ENTRE PARENTÊSES REPRESENTAM VALORES MÍNIMO E MÁXIMO. O OUTRO NÚMERO REPRESENTA A MÉDIA

	Na+ mEq/l	K+ mEq/l	Cl— mEq/l	HCO ₃ — mEq/l
Saliva	44 (16-78)	20,4 (9-29)	—	—
Suco gástrico normal	42 (16-59)	9,7 (6-13)	—	—
Suco gástrico com acidez elevada	19-55	11-16	94-144	—
Suco gástrico com acidez baixa	100	45	115	—
Suco pancreático	141,1 (113-153)	4,6 (3-7)	76,6 (54-95)	121
Bile	148,9 (131-164)	4,98 (3-12)	100,6 (89-118)	40
Secreção de intestino delgado alto	111 (85-150)	4,6 (2,3-8,0)	104 (45-125)	31
Secreção de intestino delgado baixo	117 (85-118)	5,0 (2,5-8,0)	105,0 (60-127)	—

Tabela 6 — COMPOSIÇÃO ELECTROLÍTICA DE SECREÇÕES GASTRINTESTINAIS EM SITUAÇÕES ANORMAIS. OS NÚMEROS ENTRE PARENTÊSES CORRESPONDEM AOS VALORES MÍNIMO E MÁXIMO. O OUTRO NÚMERO REPRESENTA A MÉDIA

	Na+ mEq/l	K+ mEq/l	Cl— mEq/l	HCO ₃ — mEq/l
Ileostomia recente	129,4 (105-144)	11,2 (6-29)	116,2 (90-136)	—
Ileostomia antiga	46	3,0	21,4	—
Cecostomia	79 (45-135)	20 (5-45)	45 (18-88)	—
Fezes esteatorreicas ¹¹	Até 1000 ml: 100 mEq/dia Até 3000 ml: 170 mEq/dia	Até 100 mEq/dia	—	—

Deve-se notar, entretanto, que não é grande a freqüência de quadro franco de depleção de sódio e água nesses doentes. A experiência clínica mostra que a depleção surge quando dietas muito pobres em sódio são fornecidas a nefropatas crônicos na suposição de que os rins dêesses doentes estão retendo sódio ao máximo. Comparando a evolução de glomerulonefrites crônicas e pielonefrites crônicas, Kleeman³⁶ verificou que, entre as primeiras, 4 de 33 casos e entre as pielonefrites, 19 de 55 casos desenvolveram déficits pequenos de sódio quando era fornecida dieta contendo 200 mg do íon. Nesses casos, o quadro clínico piorava devido à depleção de sódio, com acentuação da uremia.

Há casos mais raros em que a perda de sódio é, realmente, mais intensa. Quadro idêntico pode ser encontrado em hidronefrose ou em doença renal policística.

É preciso lembrar que quando a filtração glomerular cai a nível crítico, começa a ocorrer retenção de sódio. Em presença de oligúria acentuada, insuficiência cardíaca congestiva e hipoproteinemia, retenção de sódio e não perda é que é encontrada.

II. Fase diurética da insuficiência renal aguda. Na fase evolutiva da necrose tubular aguda em que a diurese se restabelece, a elevada carga osmótica apresentada aos túbulos e a reabsorção tubular defeituosa de água e sódio condicionam concentração de electrólitos urinários mais ou menos fixa, independente da concentração sérica e da ingestão. A urina é, geralmente, hipotônica com concentração de sódio e cloro em torno de 50 mEq/l. Se a restrição de sódio e água fôr mantida nessa fase, déficits de sal e água ocorrerão.

Na fase oligúrica, quantidades excessivas de sódio e água podem ter-se acumulado por erro terapêutico, de modo que, na fase diurética, poliúria e excreção excessiva de sódio correspondem à eliminação dos excessos. Sendo tal fato interpretado como incapacidade do rim de reter corretamente água e sódio, quantidades equivalentes ou maiores são repostas; nessas condições poliúrias e natriureses cada vez maiores são observadas. Não se trata, realmente, de incapacidade tubular de reter o sódio; a excreção maior do íon é condicionada pela terapêutica incorreta.

b) Acidose diabética. Na descompensação diabética, com o estabelecimento de cetose e acidose, estabelece-se depleção apreciável de sódio e água. As causas da depleção são: 1) Hiperglicemia, que determina "salurese osmótica". Quando a hiperglicemia é elevada, a glicose filtrada ultrapassa a capacidade de reabsorção tubular; certa porção dela, portanto, está presente no túbulo proximal e essa porção limita a reabsorção de água. Em conseqüência, há queda da concentração de sódio nesse ponto, o que parece impedir o transporte ativo de sódio da luz tubular para o líquido intersticial. Nessas condições, maior quantidade de sódio é oferecido às porções distais do néfron, excedendo sua capacidade de reabsorção, do que resulta perda urinária maior. 2) Na descompensação diabética, a produção de corpos cetônicos acelera-se, com hipercetonemia e cetonúria; o pH do extracelular, em conseqüência, mostra tendência a mover-se para o lado ácido. Mecanismos de defesas renais, pulmonares e celulares procuram corrigir a variação do pH. Os mecanismos renais

incluem entre outros, produção de amônia, troca de sódio por hidrogênio e aumento da excreção de fosfatos monobásicos; procuram, em parte, promover economia de sódio. Se, porém, a perturbação inicial não fôr corrigida, eles não serão suficientes e quantidades apreciáveis de sódio são perdidas na urina ligadas a compostos ácidos. 2) Vômitos, que aparecem na evolução do quadro clínico, determinam perda adicional de sódio.

A depleção de sódio, observada na literatura, oscila entre 300 e 700 mEq aproximadamente; a perda de água, para indivíduo de 70 kg, do sexo masculino, oscila entre 6,3 e 8,0 l.

Em outras formas de acidose metabólica, como na cetose de jejum e nas acidoses metabólicas de outras origens, pode haver, também, depleção de sódio por causa da eliminação do íon com os compostos ácidos.

c) Drogas diuréticas. O uso de drogas eliminadoras de sódio no tratamento de edemas pode determinar excreção acentuada do íon com déficit no corpo. É o caso da acetazolamida, diuréticos mercuriais e tiazídicos. O quadro é, porém, extremamente raro^{5, 42}. É interessante mencionar que há duas possibilidades com relação a êsse problema: 1) Paciente cardíaco ou cirrótico que é tratado, vigorosamente, com dieta muito pobre em sódio, com acidificantes e mercuriais, associados ou não a tiazídicos poderá apresentar diureses grandes, com remoção total de edemas e ascite e desaparecimento da dispnéia, mas se queixará de astenia, cainbras e apresentará hipotensão arterial. Nesse paciente, é provável que a espoliação de sódio tenha sido grande e que haja depleção de sódio²⁹. 2) Paciente edemaciado, que respondeu mal a tôdas essas medicações e que, também, desenvolve quadro de astenia e hipotensão arterial com oligúria e uremia^{32, 45, 55, 68}; a dosagem de sódio sérico revela hiponatremia às vêzes acentuada: nesse caso, porém, não há depleção de sódio; dados da literatura mostram, realmente, que êsses pacientes, sempre, têm sódio total permutável acima do normal⁷¹.

d) Insuficiência do córtex supra-renal. Insuficiência do córtex da supra-renal pode ser primária ou secundária a pan-hipopituitarismo. No primeiro grupo, pode-se ter insuficiência permanente ou temporária. Adrenalectomia bilateral, atrofia idiopática, processos inflamatórios como tuberculose e blastomicose e processo tumoral podem causar insuficiência permanente. Insuficiência temporária pode ser verificada após administração prolongada de ACTH ou de esteróides exógenos e após remoção de adenoma supra-renal com atrofia secundária da glândula oposta. A insuficiência temporária dura dias ou meses, pode manifestar-se apenas quando o paciente é exposto a stress de traumatismos, intervenções cirúrgicas e infecções graves.

A "crise" supra-renal ou insuficiência aguda resulta de déficit absoluto ou relativo de esteróides da supra-renal em consequência da suspensão de hormônios ou stress súbito (traumatismos, cirurgia ou infecção).

Está demonstrado experimentalmente, que a deficiência de aldosterona determina diminuição da capacidade de reabsorção tubular máxima de sódio. Em indivíduo adulto com insuficiência supra-renal, a perda de sódio raramente excede 150 a 200 mEq/dia, o que sugere que toda a reabsorção tubular proximal de sódio é independente da aldosterona e

que esta deve agir no túbulo distal e no duto coletor. É possível, pois, ter-se situação em que há acentuada depleção de sódio.

Quando a ingestão de sódio é restringida, há perda renal do íon. A excreção do sódio não continua, porém, inalterada. Há, como no indivíduo normal, uma acomodação, de modo que a excreção urinária diminui com o correr do tempo. A razão disso é que processando-se economia renal mais lentamente do que no normal, estabelece-se certa depleção de sódio, que determina diminuição do volume de líquido extracelular, da volemia e da filtração glomerular. Nessas condições, diminui bastante a quantidade filtrada de sódio, o que explica a baixa do sódio urinário. Assim, se em fase inicial, o doente excretava 150 mEq de sódio por dia, passa, a seguir, a excretar 25 a 30 mEq.

Crise aguda pode, porém, ocorrer sem depleção de sódio, com concentrações séricas de sódio e potássio alteradas (hiponatremia e hiperpotassemia) ou não. É o que acontece após início de infecção aguda, ainda que com terapêutica hormonal adequada de manutenção. Swingle⁶⁹ mostrou que a interrupção da administração de esteróides em cães adrenalectomizados, condicionava o aparecimento de choque, hiponatremia e hiperpotassemia. Mantendo cães em jejum absoluto e sem administração alguma de sódio e água, as alterações eram completamente corrigidas pela administração de grandes doses de 2-metil, 9-alfa-fluor-hidrocortisona. As idéias de Swingle eram que o hormônio exercia influência importante na distribuição de água, sódio e potássio no organismo: na falta de hormônio, água e sódio deslocavam-se para tecidos, conectivo ou osso, determinando a hiponatremia, queda do extracelular e da volemia; o movimento era inverso quando o hormônio era administrado e, daí, a normalização da volemia e da hiponatremia. É possível, por outro lado, que a melhora do tônus vascular explique a melhora da volemia, da hemodinâmica renal e, em consequência, das alterações electrolíticas. De qualquer modo, o que importa ter em mente é que crise aguda pode aparecer sem que haja depleção de sódio e água.

Hipoaldosteronismo primário — Trata-se de deficiência pura de aldosterona. Pacientes nos quais se comprova ausência de qualquer doença renal exibem perda urinária acentuada de sódio com hiponatremia e hiperpotassemia. Alterações do ritmo cardíaco correlacionadas com hiperpotassemia podem ser vistas, como bloqueio AV total ou síndrome de Stokes-Adams. A resposta favorável aos mineralocorticóides é rápida.

Insuficiência hipofisária anterior — A insuficiência supra-renal secundária à insuficiência hipofisária de longa data pode exibir quadros de depleção de sódio moderada ou grave. Em situação recentemente desenvolvida, desde que pacientes estejam sob terapêutica glicocorticóide, a conservação renal de sódio pode ser ótima, mesmo quando lhes seja fornecida dieta com reduzida quantidade de íon.

e) "Perda cerebral de sal" — É situação que se segue a várias formas de lesão cerebral: acidentes vasculares cerebrais, incluindo hemorragia subaracnóideia, encefalites, polioencefalite bulbar e lesões localizadas como tumores.

A excreção de sal pela urina acha-se aumentada, não havendo diminuição após restrição dietética de sódio. ACTH ou DOCA não alteram

êsse balanço negativo. Demonstrou-se não haver hipofunção da supra-renal e afastaram-se, também, nas verificações necroscópicas, patologias renal e supra-renal. Acredita-se que o defeito consista em diminuída reabsorção de sódio ao nível do túbulo proximal, o que determina oferta de grandes quantidades do íon ao túbulo distal. Nesse local, é possível que a reabsorção aumente, mas, de qualquer forma, quantidade apreciável é perdida na urina. A reabsorção aumentada de sódio nesse nível poderia explicar a secreção e, portanto, eliminação urinária maior de potássio. Essa hipótese justifica, também, a ausência de hiperpotassemia no quadro clínico (realmente, pode haver até déficit de potássio).

A hiponatremia pode chegar a níveis muito baixos, de 120, 115 mEq/l de sôro. É preciso referir que muitos desses casos provavelmente resultem de secreção inadequada de hormônio antidiurético. A existência de um verdadeiro síndrome de perda cerebral de sal não pode, porém, ser excluída.

4. Outras vias de perda de sódio — Sódio pode ser perdido a partir de cavidades serosas como em paracenteses, nas ascites e nas toracocenteses repetidas; também devido a drenagem cirúrgica de qualquer grande cavidade.

Fisiopatologia — Em tôdas as situações clínicas apresentadas anteriormente, há perda de água e sódio, embora não necessariamente nas proporções em que existem no corpo. O líquido perdido tem, pois, características semelhantes ao extracelular e é êste compartimento o mais comprometido. O volume plasmático diminui, acompanhando a queda do volume de líquido extracelular. O débito cardíaco e o retôrno venoso diminuem. Vasoconstrição reflexa mantém a pressão arterial central durante certo tempo, mas há vasoconstrição na área esplâncnica de modo que o fluxo sanguíneo renal e esplâncnico diminuem. A pressão arterial cai a seguir, podendo haver choque. Pioram as condições circulatórias renais, com queda acentuada da filtração glomerular e aparecimento de insuficiência renal (pré-renal), oligúria e uremia²⁰

Alterações da osmolalidade plasmática — 1. No líquido extracelular, para cada litro de água há 140 mEq de sódio. Supondo-se perda de líquido que contenha 70 mEq de sódio por litro, o sódio do corpo difunde-se em volume menor, de modo que sua concentração aumenta nesse compartimento. Há, portanto, hipernatremia e aumento da osmolalidade plasmática. Quando o líquido perdido tiver características iguais às do extracelular, não há alteração da concentração de sódio sérico e da osmolalidade plasmática. Outra situação é a em que há perda de secreção que contenha altas concentrações de sódio; a quantidade menor de sódio que fica no corpo difunde-se em volume relativamente maior, de modo que a concentração do íon no extracelular diminui, havendo queda também da osmolalidade.

Exemplos: Suponha-se volume extracelular "funcional" de 15 litros, contendo $15 \times 140 = 2100$ mEq de sódio.

a) Perda de 1 litro de água com 70 mEq de sódio:

Volume extracelular = 14 l

Sódio total = 2030 mEq

Concentração do sódio no líquido extracelular = 145 mEq/l

b) Perda de 1 litro de água com 140 mEq de sódio:

Volume extracelular = 14 l

Sódio total = 1960 mEq

Concentração do sódio no líquido extracelular = 140 mEq/l

c) Perda de 1 litro de água com 200 mEq de sódio:

Volume extracelular = 14 l

Sódio total = 1900 mEq

Concentração de sódio no líquido extracelular = 135,7 mEq/l

Em qualquer das situações anteriores, entretanto, o que mais frequentemente se encontra, nas fases iniciais da depleção de sódio e água, é a manutenção da concentração do sódio sérico e, também, da osmolalidade plasmática em nível normal. Atividade antidiurética é que corrigirá os desvios de concentração; assim, quando há hiponatremia, há inibição da liberação de hormônio antidiurético de modo a ser possível eliminação renal maior de água com correção da hiposmolalidade. Este é interessante meio de defesa de que o corpo lança mão contra variações do meio interno. Em fases iniciais de perturbações do metabolismo de água e sódio, a tendência é controlar, com mais cuidado, concentração do que volume dos líquidos do corpo.

2. Quando em qualquer das situações em que há perda de sódio e água, o tratamento, oral ou venoso, consta apenas de água (água, solução glicosada); o déficit de água é corrigido, mas o de sódio não o é, criando-se estado de depleção pura de sódio. Nessas condições, o volume do extracelular é corrigido em parte, mas a concentração do sódio nesse compartimento cai, aparecendo hiponatremia e hiposmolalidade plasmática.

3. Em fases mais adiantadas da depleção, há outras alterações que condicionarão hiponatremia. Uma delas é a diminuição do volume do extracelular que, alcançando determinado grau, constitui estímulo para liberação do hormônio antidiurético. Aparece oligúria apesar da presença de hiponatremia.

Por outro lado, água endógena é produzida em maior quantidade. Provém das células e da oxidação intensificada das gorduras. Quase sempre o paciente está ingerindo menor quantidade de alimentos nessa fase, de modo a estar em déficit calórico; essa é a razão da aceleração da queima das gorduras. As células cedem água ao extracelular devido à situação especial de stress que acompanha a doença aguda. A água originada pelo catabolismo das gorduras e cedida pelas células não tem sódio. Essa água extra é deficientemente eliminada pelo rim por causa da atividade antidiurética exagerada, ficando no compartimento extracelular, onde agrava a hiponatremia.

Os comentários anteriores mostram que, quando há depleção de sódio e água e hiponatremia, o quadro está mais avançado, é mais intenso e mais grave. Hiponatremia significa que os ajustes iniciais que procuram manter a concentração às custas do volume não estão mais atuando ou são inadequados ou, mesmo, indesejáveis.

Alterações do volume de líquido intracelular — A variação do volume de líquido intracelular está, em parte, ligada à osmolalidade e, portanto, à concentração de sódio no líquido extracelular. 1) Se as perdas evoluírem de modo que a concentração sérica de sódio permaneça inalterada, poder-se-ia imaginar que não houvesse alteração significativa do volume de líquido intracelular. Deve, porém, ser considerado que, junto a perda de água e sal há, também, espoliação de potássio. O potássio transfere-se das células para fora, de modo que pode haver queda da osmolalidade intracelular, com oferta de água intracelular ao extracelular. Assim, certa diminuição do volume de líquido intracelular deve ocorrer nesses casos. 2) Na acidose diabética, a hiperglicemia condiciona elevação nítida da osmolalidade extracelular, de modo que a água intracelular transfere-se para o intersticial. A desidratação intracelular pode ser intensa. 3) Quando a hiponatremia é acentuada, o movimento de água se processa no sentido inverso, determinando hiperhidratação celular. Nessas circunstâncias pode-se declarar quadro de intoxicação aquosa; animais deplecionados em sódio e tratados com soluções glicosadas exibem tal quadro.

Alterações do volume de líquido extracelular — A contração do volume extracelular é fenômeno constante. Deve-se à perda de sódio e água e, também, à hiponatremia e hiposmolalidade, que desviam água para o interior da célula. Em cães deplecionados em sódio, verifica-se que, apresentando quedas de 10% do volume de água total, a queda do extracelular era de 31% e a do intracelular de 2% em relação aos valores respectivos iniciais¹⁹. Em depleção aguda, em cachorros, demonstrou-se que 70% do sódio perdido provinham do plasma, do líquido intersticial e linfa⁵¹. Esses dados mostram a relação entre perda de sódio e contração do extracelular.

Volume plasmático — Alguns estudos demonstraram que a queda do volume plasmático não é proporcional à queda do volume do líquido extracelular. A queda da volemia é desproporcionalmente maior e há possibilidade que se relacione com a diminuição das proteínas plasmáticas totais circulantes²⁰. A queda da volemia condiciona a hipotensão arterial e o choque.

Sódio — Aspectos relacionados com o sódio sérico já foram discutidos. O papel de certos tecidos que são verdadeiros reservatórios de sódio, deve ser comentado. Osso, por exemplo, tem quantidade considerável de sódio. Inúmeros dados experimentais têm demonstrado que o sódio ósseo pode ser liberado em várias situações como em acidose metabólica, em depleção crônica de sódio, diurese mercurial e em adrenalectomia bilateral^{4, 52}. Conseguiu-se verificar, no homem, que na depleção aguda, grandes perdas para o exterior podem ocorrer sem alteração da concentração de sódio sérico. Julga-se que isso seja devido em parte ao movimento de sódio a partir do osso. Os dados não indicam que a fração não permutável participe desses deslocamentos.

O condroitin-sulfato do conectivo também pode ter papel nesses processos de reajuste. Já foi comentado que o condroitin-sulfato pode man-

ter ligado a si sódio em altas concentrações, osmoticamente inativo. Em animais, demonstrou-se que o teor de sódio da cartilagem diminui na depleção do íon.

A importância clínica desses dados reside na possibilidade de perdas de sódio para o meio exterior serem respostas às custas de sódio localizado principalmente em osso e, também, em cartilagem e tecido conectivo denso. Provido desses locais, o sódio transferir-se-ia para o extracelular funcional corrigindo-o. Kerrigan³⁴ estudando 13 crianças com gastroenterite e hipernatremia, mostrou que, nelas, o sódio permutável total estava diminuído e que o espaço-bromo, que mede o líquido extracelular funcional estava normal e, mais vezes, aumentado. Nessas condições, sódio deve ter sofrido redistribuição no interior do organismo.

Potássio — Perda de potássio é concomitante com a de água e sódio. O stress agrava a situação, promovendo maior excreção de potássio pela urina, em troca pelo sódio, ação mediada por alterações da atividade adrenocortical.

Com relação ao potássio extracelular, sua concentração aumenta nos indivíduos oligúricos e anúricos, mesmo que a quantidade total no corpo esteja diminuída.

Sintomas e sinais — Quando a depleção de sódio e água for leve, poucos sintomas estarão presentes. Incluem manifestações gerais como astenia, apatia e anorexia. O paciente pode queixar-se de tonturas e vertigens quando assume posição erecta. Em situação mais avançada, vertigem e lipotímia são mais freqüentes; a pressão arterial sistólica, partindo de nível normal, pode cair a cerca de 90 mmHg. Quando a depleção for mais intensa, aparecem, vômitos, hipotensão arterial e choque.

As extremidades apresentam temperatura mais baixa que as porções centrais; turgor cutâneo diminui, evidenciado pela demora da prega cutânea, feita pelo beliscamento da pele, em desfazer-se. Globos oculares apresentam tônus diminuído; aparecem caimbras musculares e taquicardia.

Em fases iniciais pode não haver oligúria, mas esta estabelece-se a seguir. O choque pode determinar necrose tubular aguda. A morte ocorre por insuficiência circulatória periférica.

Exames de laboratório — Desde que não haja perda concomitante de sangue, há ascensão do hematócrito graças à contração do volume do líquido extracelular e da volemia.

Osmolalidade plasmática, sódio e cloro séricos estão normais em fases iniciais, mas seus valores diminuem nas fases avançadas. Concentração de potássio sérico pode estar normal ou diminuída nas fases iniciais, mas, quando se estabelece oligúria, a tendência é em direção à hiperpotassemia. CO₂ total do corpo: se houver perda de líquidos com pH ácido (suco gástrico de casos de úlcera duodenal), os valores de CO₂ serão altos; caso contrário, serão baixos. No primeiro caso, tem-se alcalose metabólica; no segundo, acidose metabólica. Quando a oligúria e anúria se estabelecem, há retenção renal de compostos ácidos, o que

determina acidose metabólica. Na oligúria ou anúria há, também, aumento de concentração de uréia do sangue.

✓ *Avaliação da intensidade da depleção de sódio e água* — Marriott⁴⁴ classifica a intensidade da depleção de sódio em três graus: 1.º) Depleção leve a moderada, quando há, apenas, astenia, tonturas e mal estar na posição erecta; o déficit de sódio pode chegar a 600 mEq. 2.º) Depleção moderada a grave, quando, além dos sintomas anteriores, há náuseas, vômitos e discreta queda da pressão arterial sistólica; o déficit de sódio é da ordem de 600 a 900 mEq. 3.º) Depleção grave a muito grave, com vômitos, torpor, hipotensão arterial e choque; o déficit de sódio é de 900 a 1500 mEq.

O próprio autor assinala que essa classificação deve servir como guia para informações grosseiras sobre o déficit de sal do corpo e que deve ser usada, em cada caso, com cautela e reservas. Realmente, dados inúmeros da literatura mostram que os déficits de sódio encontram-se, com mais freqüência, em níveis mais baixos do que os apontados acima. Em acidose e coma diabéticos e em obstrução pilórica, por exemplo, os déficits mais comumente encontrados, em adulto de porte médio, oscilam entre 300 a 600 mEq de sódio. Em cetoacidose diabética intensa, déficits de 350 a 910 mEq foram verificados.

Déficit que diminua a quantidade de sódio extracelular para 50% do valor inicial pode determinar a morte por colapso circulatório. Isso corresponde a perda de 14 mEq de sódio por quilograma de peso ou, em adulto de 70 kg, a perda de cerca de 1000 mEq.

Tratamento — Demonstrou-se experimentalmente que a reposição de líquidos não contendo sódio é prejudicial em situação em que há depleção de sódio e água. A introdução de solução glicosada, em animais com déficit de sódio, podia melhorar o volume extracelular e a volemia; a função cardiovascular, no entanto, piorava. Além disso, os animais exibiam convulsões por intoxicação aquosa. A introdução de água agrava a hiponatremia e a hiposmolalidade extracelular, o que explica o quadro da intoxicação aquosa. É importante, pois, administrar-se sódio e água. A administração de sódio e água determina considerável melhora da eficiência circulatória, embora não a restaure completamente ao normal.

Tipos de líquidos — Os dados anteriores mostram que a água e sódio devem ser administrados nessas condições. As soluções salinas podem ser isotônicas, contendo 0,9 g% de cloreto de sódio, ou 155 mEq/l de sódio e 155 mEq/l de cloro*; hipotônicas, contendo 0,225 g% a 0,45 g% e hipertônicas, contendo 3 g% ou 5 g%.

Com relação à quantidade a ser administrada, os seguintes itens devem ser considerados: 1) avaliação do déficit atual; 2) avaliação das necessidades diárias; 3) consideração das perdas que continuam a ocorrer.

Avaliação do déficit atual — Alguns aspectos relacionados com esse problema já foram comentados. Os dados de Marriott, embora sirvam como guia, talvez superestimem déficits realmente presentes.

* Solução de cloreto de sódio a 0,9 g% que, realmente, não é isotônica, costuma ser denominada *soro fisiológico* na prática hospitalar.

Conhecendo-se o pêso do paciente antes e após o quadro da perturbação electrolítica e admitindo-se que a queda de pêso se deva à perda de extracelular, o produto da variação do pêso pela concentração do sódio sérico forneceria o déficit do íon.

× Outro modo de se avaliar a intensidade da depleção consiste em multiplicar a diferença da concentração do sódio sérico do paciente em relação à concentração normal pelo volume da água total do corpo. Exemplo: sódio sérico de 120 mEq/l em paciente adulto pesando 70 kg; depleção de sódio = $(140 - 120) 60\%$ do pêso do corpo = $20 \times 42 = 840$ mEq.

Foi comentada a gênese da hiponatremia anteriormente; verificou-se que ela não se deve, exclusivamente, à perda de sódio, sendo, em parte originada pela passagem da água ao nível do rim. Essa fórmula, pois, pode superestimar os déficits. Várias fórmulas foram elaboradas por Edelman para o cálculo da depleção de sódio; incluem verificações laboratoriais mais delicadas pelo que não são apresentadas aqui¹⁷.

Avaliação das necessidades diárias — Deve-se fornecer aos pacientes o necessário de água para cobertura de perdas através da pele e pulmões e para a eliminação de solutos através dos rins. Já foi assinalado que 2,5 ml de água são necessários para eliminação de 1 mOsm através do rim em situação de stress. Carga de solutos de 800 mOsm será excretada, portanto, com 2000 ml de água. A quantidade de água sem solutos que deve ser administrada a adultos, por dia, gira assim, em tórno de 2000 ml em situação de stress.

As perdas anormais que ocorrem após início do tratamento devem ser, também, compensadas.

† Vistas essas considerações, o problema da rehidratação pode ser assim encarado:

1) Déficits grandes de sódio não devem ser corrigidos em 24 horas. Há estudos que sugerem que, em situação de stress, quantidades de sódio maiores que 250 mEq por metro quadro de superfície do corpo* não devem ser administradas nas 24 horas⁷⁰. Para adulto de porte alto pesando, por exemplo, 80 kg, 500 mEq de sódio seriam valor limite nas 24 horas.

* Seguem alguns dados que dão idêcia da área da superfície do corpo baseada em altura e pêso dos indivíduos.

Altura cm	Pêso kg	Superfície m ²
150	50	1,42
150	60	1,54
160	60	1,62
160	70	1,73
170	60	1,69
170	70	1,81
180	70	1,89
180	80	2,00
180	90	2,10

2) O fornecimento de 200 a 450 mEq de sódio em depleções de 300 a 600 mEq consegue, quase sempre, retirar o paciente de faixa perigosa.

3) Quando há choque, solução salina fisiológica deve ser dada rapidamente na veia: 4 a 8 ml/min (60 a 120 gotas/min); 500 ml correm em uma hora. Velocidade maior pode ser usada, fazendo correr 1000 ml em uma hora.

4) Quando há choque, solução salina fisiológica ou isotônica deve ser preferida em relação à hipotônica.

5) Os líquidos restantes contendo sódio devem ser dados mais vagarosamente em período de 24 horas.

6) Quando quantidades grandes de sódio deverão ser dadas, é útil usarem-se soluções que contenham menos cloro que sódio com a finalidade de evitar-se a acidose hiperclorêmica. Pode-se misturar, por exemplo, 650 ml de solução salina fisiológica com 350 ml de solução de lactato de sódio 1/6 M. Essa mistura fornecerá 159 mEq/l de sódio, 100 mEq/l de cloro e 59 mEq/l de lactato. Sendo, por exemplo, necessários três litros de líquido contendo sódio, é interessante que um deles tenha essa composição.

A demonstração de que, nem sempre, o lactato de sódio corrige eficientemente a acidose metabólica e de que, nos quadros graves, o bicarbonato age mais rapidamente e, também, que a concentração de lactato pode estar elevada antes do tratamento, faz sugerir que a terapêutica de escolha, em casos graves, seja bicarbonato de sódio ao invés do lactato⁶³. 5,2 g de bicarbonato de sódio correspondem a 60 mEq de sódio; é a quantidade fornecida por 145 ml da solução a 3,75% ou por 350 ml da solução a 1,5%.

7) Perdas gastrintestinais ou renais que estejam ocorrendo durante a terapêutica são verificadas e, se possível, medidas. Se intensas, podem alterar o plano terapêutico.

8) Estudos experimentais mostraram que a eficiência circulatória, na depleção de sódio e água, melhora com a reposição de sódio e água, mas não inteiramente. A administração de colóides (albumina ou gelatina) com cloreto de sódio é que produz melhores resultados¹³. Tem sido demonstrada queda da proteinemia circulante nesses estados, embora a concentração de proteinemia plasmática esteja elevada.

Nessas condições, sangue, se houver anemia concomitante, ou plasma ou albumina humana, quando o hematócrito estiver elevado, são fornecidos ao paciente. Quando há hipotensão arterial ou choque, um ou outro são imprescindíveis.

Soluções poliônicas — Têm algumas vantagens como a de conterem outros electrólitos além de sódio: potássio, cálcio, magnésio e fosfato. Por essa razão, são preferidas quando o tratamento parenteral é necessário durante períodos mais longos. Têm, geralmente, concentração baixa

de potássio, pelo que é recomendável, quando o paciente não estiver ingerindo alimentos, adicionar certa quantidade de cloreto de potássio às soluções.

Solução de Hartmann (salina-lactato) — Contém 103 mEq/l de sódio sob forma de cloreto de sódio e 51 mEq/l de sódio sob forma de lactato de sódio.

Solução de Butler — Contém 30 mEq/l de sódio, 15 mEq/l de potássio, 20 mEq/l de cloro, 3 mEq/l de fosfato e 22 mEq/l de lactato.

Solução proposta por Border e col.⁷ — Contém 100 g de glicose, 40 mEq/l de sódio, 35 mEq/l de potássio, 40 mEq/l de cloro, 20 mEq/l de lactato e 15 mEq/l de fosfato.

Exemplo de terapêutica em depleção de sódio acentuada:

Ligados, de início, plasma (400 a 500 ml, na veia) e solução salina fisiológica (1000 ml, na veia) para correr em 1 ou 2 horas. A seguir, solução salina (1000 ml na veia) para correr em 2 ou 4 horas. A seguir: 1) solução glicosada a 5% (1000 ml na veia); 2) solução salina fisiológica (650 ml) misturada a solução de lactato de sódio 1/6M (350 ml, na veia); 3) solução glicosada a 10% (1000 ml, na veia).

Foram dados: plasma, 400 ou 500 ml; volume de líquido contendo sódio, 3 l; volume de líquido sem sódio, 2 l; quantidade de sódio administrada, 470 mEq; quantidade de hidratos de carbônio administrada, 150 g.

O exemplo acima refere-se a caso em que a depleção de sódio é acentuada. Em depleção menos grave, naturalmente, a quantidade fornecida de sódio é menor. Note-se, ainda, que a quantidade total de líquidos fornecida, em 24 horas, é de 5 l, dos quais três contêm sódio. O volume total de líquidos não constitui, provavelmente, problema algum para pessoa jovem e basicamente saudável. Tratando-se, porém, de pessoa idosa ou de indivíduo portador de doença cardíaca ou hipertensão arterial, deve-se preferir fornecer quantidades menores não só de água, como de sódio. Nesses pacientes é aconselhável auscultar-se com frequência as bases pulmonares durante o tratamento no sentido de se reconhecer insuficiência cardíaca por excesso de hidratação.

Atenção, também, deve ser dirigida para o volume urinário. Em depleção grave de sódio, pode haver choque em consequência de que necrose tubular aguda eventualmente ocorrerá. Quando o tratamento é iniciado, frequentemente há dúvida sobre se a anúria se deve às condições circulatórias ou à necrose tubular. Essas considerações, entretanto, não devem alterar a fase inicial do tratamento. O retorno da diurese é vigiado com cuidado. Urina, provavelmente, fluirá durante a infusão do primeiro litro de soro se lesão renal mais grave não tiver ocorrido. Se a diurese, em período de 4 horas, atingir cerca de 150 ml, não há, provavelmente, problema renal grave; se após certa rehidratação, a diurese, em 4 horas, fôr nula ou quase, há fortes possibilidades de que tenha havido lesão renal.

Com relação ao potássio, valem comentários idênticos àqueles feitos no item sobre o tratamento da depleção de água. É fornecido após ter-se constatado diurese razoável, quando as condições circulatórias voltaram ao normal, geralmente algumas horas após o início do tratamento. De início, é preferível infundí-lo em pequenas quantidades, na concentração de 40 mEq/l de solução dada na veia*. No primeiro dia de tratamento, é mais aconselhável, talvez, não fornecer mais que 80 ou 100 mEq de potássio. O déficit de potássio freqüentemente é grande, mas não há necessidade de repô-lo rapidamente. Há situações em que a depleção de potássio é o elemento dominante; nessas condições, maiores quantidades serão dadas**.

Outro aspecto, do tratamento refere-se à interrupção do processo responsável pela depleção. Ficam, apenas, mencionados, aqui, a insulina na cetoacidose diabética, corticosteróides na insuficiência supra-renal aguda, tratamento etiológico das gastroenterites, etc.

Uso das soluções salinas hipertônicas — Existe certa tendência para o uso de soluções salinas hipertônicas nos casos de depleção de sódio e água acentuados com hipotensão arterial e hiponatremia. Fornecer maior quantidade de sódio em menor volume de líquido total é a razão do uso das soluções hipertônicas. É duvidoso, porém, que isto seja benéfico. Dados da literatura mostram que há espécie de *valor-teto* para a administração de sódio a indivíduos em stress. Quantidades de sódio maiores que 250 mEq/m²/24 horas, em doença aguda, podem exceder a capacidade de eliminação de sódio, com acúmulos do íon no corpo e aparecimento de hipernatremia⁷⁰. Justifica-se, porém, o uso de soluções salinas hipertônicas quando o paciente exhibe hiponatremia franca e sinais de intoxicação aquosa. Tal quadro pode surgir, por exemplo, quando a terapêutica prévia consistiu do uso exclusivo de soluções glicosadas. Ver correção terapêutica no item a seguir.

ALTERAÇÕES DO LÍQUIDO INTRACELULAR

Diminuição do volume de líquido intracelular (Desidratação celular)

— 1) Ocorre nas situações em que há depleção de água, com hiperosmolaridade extracelular e hipernatremia. 2) Pode ser vista, também, em certas formas de depleção de sódio e água, como na cetoacidose diabética, em que a hiperosmolaridade do extracelular é devida à elevada hiperglicemia. Note-se que, nesse caso, pode haver hiponatremia conforme já foi visto anteriormente.

A sintomatologia inclui sede, alterações psíquicas, torpor e coma.

Aumento do volume de líquido intracelular — A hiperhidratação celular pode ser devida à hiponatremia ou ao aumento da osmolaridade do líquido intracelular.

* Como já foi visto, 31 ml da solução de cloreto de potássio a 19,1% contém 80 mEq de potássio.

** Alterações do metabolismo do potássio serão comentadas em seção futura.

1) Diminuição da concentração do sódio no extracelular — Um primeiro grupo de situações inclui perda de sódio com perda praticamente nula de água (o que é muito raro) e por perda de sódio e água com correção terapêutica constando, apenas, de água. Se o organismo estivesse em condições basais, a queda da osmolalidade determinada por tal terapêutica faria o corpo eliminar, em fase inicial, o excesso de água pelo rim para corrigir a concentração do meio interno. Tratando-se, porém, de doente em situação de stress, a secreção aumentada de hormônio antidiurético condiciona retenção de água ao nível do rim. Continuando-se a administrar água, pode haver certa expansão do extracelular com duas conseqüências: melhor filtração glomerular e menor secreção de aldosterona, que determinam aumento da excreção urinária de sódio, agravando a hiponatremia. A água desloca-se para o intracelular e provoca o quadro de intoxicação aquosa.

O segundo grupo inclui: a) Doenças orgânicas renais avançadas em que há comprometimento intenso da filtração glomerular; b) queda da filtração glomerular por hipotensão arterial; c) situações especiais em que parece haver secreção aumentada de hormônio antidiurético, estando o rim normal; serão discutidas adiante. Em tôdas essas condições, a introdução de água em nível superior ao das perdas pode levar à hiponatremia e à intoxicação aquosa.

2) Aumento da osmolalidade do líquido intracelular — Pode surgir por dois mecanismos: a) aumento da concentração de sódio intracelular, que ocorre por passagem de sódio para dentro da célula sem saída de potássio; b) aumento dos compostos orgânicos intracelulares.

Dados obtidos em hipernatremias produzidas experimentalmente sugeriram que pode haver dissociação de complexos intracelulares com aumento da osmolalidade intracelular²³. Nessas condições, qualquer situação que determine queda da osmolalidade do extracelular, mesmo que ligeira pode provocar hiperhidratação celular. Esta ocorrência foi descrita em crianças com gastrenterite aguda e hipernatremia em que o tratamento com soluções hipotônicas provocou convulsões. Demonstrou-se, nessas crianças, aumento do volume de líquido intracelular.

O aumento do volume de líquido intracelular, ao atingir certo grau, determina o quadro clínico da intoxicação aquosa⁷⁶. Nos casos em que a intoxicação aquosa desenvolve-se agudamente, o quadro é dramático. O paciente comporta-se de modo estranho, não consegue concentrar-se, passa a apresentar confusão mental, fraqueza muscular intensa e a seguir, sonolência, agitação, delírio, convulsões e coma. Quando o processo se desenvolve lentamente, isto é, em certo número de dias, o paciente evolui, aos poucos, de prostração, fraqueza muscular, sonolência, desorientação mental e vômitos até sintomas mais graves com convulsões e coma.

Os sinais físicos revelam turgor cutâneo e tonicidade dos globos oculares normais, pele e mucosas úmidas, pressão arterial normal. Coma nas fases mais evoluídas; bradicardia, bradipnéia, hipertensão arterial e edema de papila podem ser encontradas e revelam hipertensão intracraniana. Há ganho de peso, o que revela a retenção de água no organismo.

Exames de laboratório mostram queda de hematócrito, de proteínas, do sódio e cloro séricos. Potássio sérico, frequentemente, está diminuído. Uréia do sangue acha-se, habitualmente, em níveis baixos, a não ser que haja anúria ou que haja comprometimento renal de base. Apesar da hiponatremia, a excreção urinária de sódio e cloro pode-se encontrar em níveis altos.

Quando o quadro se estabelece súbitamente, manifestações clínicas são encontradas com níveis de sódio sérico de 120 mEq/l. Nos casos progressivos, porém, a concentração de sódio pode ser mais baixa, ainda com sintomas leves. A anatomia patológica revela apenas edema cerebral¹⁵.

O tratamento⁷⁶ dessa situação consta de:

1) Restrição rígida de água;

2) Quando os sintomas e sinais de intoxicação aquosa forem mais acentuados, doses pequenas de soluções salinas hipertônicas devem ser usadas, principalmente quando certo grau de depleção de sódio estiver presente. A quantidade dada deve ser suficiente, segundo alguns, para fazer subir a concentração do sódio sérico de 10 mEq. Dessa maneira, em indivíduos de 70 kg, $10 \times 42 = 420$ mEq de sódio são fornecidos em volume pequeno de água*. Quantidade menores de sódio talvez sejam mais seguras. A metade do valor acima ou pouco mais, pode ser administrada. Essa recomendação aplica-se, especialmente, a pessoas idosas, a cardíacos e a hipertensos. O volume de líquido corre, em veia periférica, em período de 3 a 4 horas.

Soluções hipertônicas que podem ser usadas: NaCl a 2% (contém 340 mEq/l de sódio); NaCl a 3% (contém 515 mEq/l de sódio); NaCl a 5% (contém 856 mEq/l de sódio); bicarbonato de sódio a 7,5% (contém 893 mEq/l de sódio); lactato de sódio 1 molar (contém 1000 mEq/l de sódio).

Quando há acidose, bicarbonato ou lactato de sódio são preferidos.

3) Evite-se o uso de soluções salinas isotônicas, porque expandem o extracelular e não promovem a retirada de água das células.

4) Glicose hipertônica e manitol em solução hipertônica têm sido aconselhados em casos de intoxicação aquosa em que há tendência a retenção excessiva de sódio, como em cardíacos.

5) Diálise é também indicada como tratamento (rim artificial, diálise peritoneal).

6) Como já foi visto, quadro de intoxicação aquosa é encontrado em situações com hiponatremia acentuada e, também, mais raramente, em hipernatremia com hiperosmolalidade intracelular. A última condição tem sido descrita por pediatras e é suspeitada quando crianças hipernatremicas que estão tomando soros hipotônicos passam a ter convulsões. A observação clínica mostrou que as crianças ganhavam peso e desen-

* O cálculo é feito em relação ao volume total de água do corpo considerando-se que se deve elevar a osmolalidade de todo o líquido do corpo.

volviam convulsões durante queda da natremia, a qual podia estar ainda acima do normal. Os soros hipotônicos fazem cair a osmolalidade do extracelular, com o que o intracelular ganha mais água; em consequência da hiper-hidratação celular, o paciente passa a apresentar convulsões. A terapêutica, apesar do alto sódio sérico, consta, também, de sódio hipertônico⁶. Naturalmente, manitol hipertônico poderá, também, ser usado.

7) Usar barbitúricos com cuidado porque foi demonstrado experimentalmente que podem agravar as convulsões devidas à intoxicação aquosa¹⁵.

HIPONATREMIA

À concentração do sódio sérico abaixo do limite inferior normal chama-se hiponatremia. A hiponatremia condiciona aumento do potencial químico da água do soro e do extracelular e, como consequência, transferência de água para o intracelular. Nem sempre isso é verdade, como foi assinalado anteriormente, quando foram explicadas a hiponatremia dos estados com hiperglicemia, hiperlipemia e hiperproteinemia.

A hiponatremia pode ser verificada nas seguintes eventualidades: 1) em hiperglicemia acentuada como em diabetes descompensado; 2) em hiperlipemias; 3) em hiperproteinemias acentuadas; 4) em situações em que há perda excessiva de sódio, a perda de água sendo pequena; 5) em depleção de sódio e água, quando a terapêutica consiste, exclusivamente, de água; 6) em situações de antidiurese acentuada com reservas de sódio intactas no corpo; é o que ocorre, por exemplo, no pós-operatório; a hiponatremia é agravada, naturalmente, se a introdução de água for excessiva nesse período⁴⁷; 7) têm sido descritas condições em que a gênese da hiponatremia é mais complexa, podendo dever-se a um ou outro ou a todos os fatores comentados abaixo.

a) *Diminuição da osmolalidade intracelular*, que pode ser devida ou a menor atividade osmótica de solutos orgânicos ou a menor concentração de potássio celular — I. Atividade osmótica dos solutos orgânicos intracelulares. Os compostos orgânicos intracelulares não difusíveis têm cargas elétricas positivas e negativas; a soma dessas cargas é carga negativa. Conway deu o símbolo η ao conjunto desses compostos orgânicos. O número de miliequivalentes de cátions necessários para manter a electroneutralidade, dentro da célula, constitui o valor ϵ de Conway¹⁰ (valor idiomolar e seu equivalente electrostático).

Supondo que haja queda de η , haverá queda de ϵ e, portanto, queda da osmolalidade intracelular. Isso possibilita a transferência de água do intracelular para o extracelular, com diluição desse compartimento e hiponatremia.

η e ϵ podem alterar-se sob ação hormonal. É possível, também, que a contração muscular faça diminuir ϵ porque, nessa fase, potássio sai da célula para voltar a ela na fase de relaxamento.

A anóxia aumenta a permeabilidade da membrana celular. Nas condições em que há anóxia, solutos intracelulares podem transferir-se para

o extracelular. Em outras circunstâncias em que a permeabilidade da membrana aumenta, fato idêntico pode ocorrer^{26, 27}.

Admite-se também, em circunstâncias adversas, polimerização de moléculas orgânicas intracelulares.

Em qualquer dessas situações, a osmolalidade intracelular diminui deslocando água para fora da célula.

Essas hipóteses são defendidas por alguns como cofatores na produção da hiponatremia em insuficiência cardíaca congestiva e, também, em subnutrição.

II. Potássio intracelular. A pressão osmótica intracelular está estreitamente ligada ao potássio. A queda da concentração de potássio na água intracelular determinará, portanto, passagem de água para o extracelular. Diminuição do potássio celular pode ser provocada por perdas do íon para o meio exterior ou por menor capacidade da própria célula de fixar potássio. Esta capacidade relaciona-se ao glicogênio e a outros componentes orgânicos, conforme já foi visto. Se o glicogênio fôr insuficientemente depositado nas células, estas apresentarão quantidades menores de potássio. É possível que, nos quadros de subnutrição, o déficit calórico crônico produza depleção celular de potássio⁷³ por êsse mecanismo e, em consequência, hiponatremia.

Demonstrou-se experimentalmente, que após convulsões o potássio passa do intracelular para o extracelular⁷⁵. Há concomitante contração do líquido extracelular e admite-se que isso se deve a produção de hiperosmolalidade celular. Esta ocorreria pela ruptura de moléculas grandes em menores durante as convulsões. Nessas condições, o potássio poderia ser liberado dos complexos com que estaria ligado e sairia da célula.

A inativação osmótica de cátions, entre êles potássio, faz cair a osmolalidade intracelular, sem concomitante passagem do íon através da membrana. Demonstrou-se que a variação do pH da célula pode exercer êsse tipo de ação, ligando potássio a proteínas.

b) *Alterações do funcionamento da bomba de sódio* — Já foi comentado que uma das hipóteses para explicar a posição do sódio e potássio em relação à membrana celular é a de que o sódio a atravessa livremente sendo retirado da célula por processo ativo, isto é, com gasto de energia. Em situações com comprometimento geral, as reações metabólicas que liberam energia podem estar defeituosas; nessas condições, sódio acumula-se na célula por mau funcionamento da *bomba de sódio* ao passo que o potássio se desloca para fora²⁵. Por outro lado, a membrana celular pode ficar extremamente permeável ao íon, o acúmulo na célula dependendo da incapacidade da bomba de transportá-lo para fora. Há dados experimentais que parecem comprovar os dois últimos fatos citados¹⁰. A causa da hiponatremia, nessa situação, residiria no transporte de quantidades apreciáveis de sódio extracelular para o intracelular.

Tentando estabelecer a correlação entre sódio sérico e várias medidas concernentes à composição do corpo em doentes crônicos, Edelman mostrou que havia alta correlação entre o primeiro dado e a soma das quantidades permutáveis totais de sódio e potássio relacionada à água

total do corpo^{17*}. Nessas condições, hiponatremia pode corresponder a: I) déficit primário de sódio; II) déficit primário de potássio; III) excesso primário de água; IV) combinações dessas alterações.

Reverendo os comentários anteriores sobre hiponatremia, situações em que a perda de sódio é praticamente “pura” ou em que, tendo havido perda de sódio e água a terapêutica consistiu apenas de água, realmente correspondem a déficit primário de sódio; situações de antidiurese com reservas de sódio intactas correspondem a excesso primário de água; a hiponatremia vista em indivíduos com potássio intracelular diminuído pode dever-se ao déficit primário de potássio; hiponatremia encontrada em situações com hiposmolalidade intracelular devida à diminuição dos solutos orgânicos contidos dentro da célula apresenta concomitante queda de potássio intracelular. Verifica-se, assim, que a fórmula de Edelman consegue explicar a maior parte das situações acima referidas.

Não é evidentemente, possível provar, pela fórmula, a importância da inativação osmótica de cátions — como potássio — na gênese da hiponatremia.

Os comentários relacionados à bomba de sódio devem ser melhor analisados. A idéia original era que a hiponatremia surgia devida à penetração do sódio na célula. Nessas condições não haveria déficit de sódio no corpo mas, apenas, distribuição anormal do íon entre os dois compartimentos intra e extracelular. A fórmula de Edelman mostra, porém, que a hiponatremia, quando o sódio total não sofre variações apreciáveis, só pode surgir ou por déficit de potássio ou por excesso de água no organismo. Dessa maneira, a alteração do funcionamento da bomba de sódio por si só, não provoca hiponatremia; para que essa ocorra é preciso que haja ou depleção de potássio⁴² ou excesso de água.

c) A fórmula de Edelman torna clara a importância do *excesso de água* na gênese da hiponatremia. As alterações descritas no parágrafo 7 podem encontrar-se em conjunto de doenças ou situações anormais crônicas⁴⁸: anorexia nervosa²¹, panhipopituitarismo, neoplasias, tuberculose, subnutrição, cardiopatias, hepatopatias e nefropatias crônicas.

Recentemente, na maior parte desses estados, tem-se dado importância à produção inadequada de hormônio antidiurético, com conseqüente retenção de água no organismo. Certas neoplasias de pulmão exemplificam essa ordem de idéias. A hiponatremia que é nelas demonstrada pode ser devida a estímulos que se originam nas zonas em que o tumor entra em relação com o vago; a via aferente desses estímulos é representada pelos vagos, a resposta sendo secreção aumentada de hormônio antidiurético. Vários pontos do organismo podem ser fonte de estímulo para a produção de hormônio antidiurético e, daí, a ocorrência de hiponatremia em situações bastante diferentes: em casos de porfíria aguda³³, em tumores e traumas do sistema nervoso central⁹, em tuberculose e carcinoma broncogênico⁶², após comissurotomia mitral e em cardíacos, hepáticos e renais crônicos. É provável que muitos dos casos apresen-

* Relação $\frac{TBW}{(Na_e + K_e)}$, onde Na_e = sódio permutável total do corpo; K_e = potássio permutável total do corpo; TBW = volume de água total do corpo.

tados como exemplos de “perda cerebral de sal” sejam, realmente, situações em que há secreção inadequada de hormônio antidiurético relacionada a lesões do sistema nervoso central.

d) *Fatores hemodinâmicos* — Em cirroses hepáticas com má evolução, foram verificadas alterações hemodinâmicas que consistem no aumento do débito cardíaco, queda do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular^{38, 55}. A explicação para os dois últimos dados talvez corresponda à resistência periférica vascular diminuída, cujo mediador não se conhece mas que ou poderia ser uma substância vasodilatadora ou a depleção de depósitos tissulares de norepinefrina⁴⁵. De qualquer modo, a queda da filtração glomerular pode explicar a retenção de água e o estabelecimento da hiponatremia.

Do ponto de vista prático interessa considerar os seguintes tipos de hiponatremias:

1. Hiponatremia verificada na presença de hiperglicemia, hiperlipemia e hiperproteinemia acentuadas.

2. Hiponatremia encontrada em subnutrição, em tuberculose e neoplasias pulmonares, em lesões tumorais ou traumáticas do sistema nervoso central. Pode corresponder a déficit energético crônico (“síndrome da célula cansada” de Elkinton¹⁸) ou a secreção inadequada de hormônio antidiurético. A hiponatremia é leve, mas pode ser acentuada. Com mais freqüência, sintomas são ausentes (hiponatremia assintomática). Entretanto, nos casos em que secreção inadequada de hormônio antidiurético esteja presente, a ingestão excessiva de água poderá provocar quadro de intoxicação aquosa. Quando a situação é recuperável, nos casos de subnutrição ou desnutrição, o fornecimento calórico adequado determina ascensão da natremia, eliminação do excesso de água e recuperação do potássio tissular.

3. Hiponatremia na depleção de sódio e água: comentada anteriormente.

4. Hiponatremia com edema, em cardíacos, hepáticos e renais crônicos. Nesses casos, há oligúria progressiva, uremia, hipotensão arterial, cainbras, torpor e coma.

Em 1949, Schroeder deu o nome de “low salt syndrome”⁶⁴ a essas manifestações. A experiência clínica posterior demonstrou, claramente, que, com raríssimas exceções, a quantidade total de sódio no corpo estava aumentada nessa condição, pelo que talvez seja preferível não usar a referida denominação. A evolução desses pacientes mostra, geralmente, que foram submetidos a dietas muito restritas em sódio e terapêutica diurética vigorosa durante bastante tempo, não tendo havido boa resposta a essas medidas.

O tratamento da hiponatremia, nessas situações, é bastante complexo. Alguns dos aspectos terapêuticos serão apresentados em seção futura; seguem, apenas, alguns comentários:

1) Deve-se restringir a ingestão de água a 1000 ml por dia ou menos.

2) O uso de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas não é benéfico: o sódio fornecido é retido e, com êle, maior quantidade de água será retida no corpo^{32, 55} Soluções hipertônicas são indicadas somente quando se declaram os sintomas graves da intoxicação aquosa.

3) Quando a concentração sérica de potássio for baixa, quantidades apreciáveis de potássio podem ser dadas — 100 a 250 mEq por dia. Edelman aconselha doses altas de potássio mesmo quando sua concentração está um pouco elevada no soro; contraindica-o quando a concentração sérica é de 6,0 mEq/l ou mais, principalmente com acidose metabólica⁴².

4) Corticosteróides, manitol, noradrenalina e metaraminol^{32, 45, 55} têm sido usados com resultados pouco favoráveis.

5) Quando há quadro grave de intoxicação aquosa, então sim, solução salina hipertônica (ou solução de manitol hipertônico) deve ser feita, procurando-se, também, restringir a ingestão de água.

BIBLIOGRAFIA

1. APPELBOOM, J. W.; BRODSKY, W. A. — Iso-osmotic level of freezing point depression in boiled tissues. *J. clin. Invest.*, 36:869-870, 1957.
2. BARTTER, F. C. — The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain disease states. *Metabolism*, 5:369-383, 1956.
3. BARTTER, F. C.; MILLS, J. H.; GANN, D. S. — Increase of aldosterone secretion by carotid artery constriction and its prevention by thyro-carotid arterial junction denervation. *J. clin. Invest.*, 38:986, 1959.
4. BERGSTROM, W. H. — The skeleton as an electrolyte reservoir. *Metabolism*, 5:433-438, 1956.
5. BIRKENFELD, L. W.; LEIBMAN, J.; O'MEARA, M. P.; EDELMAN, I. S. — Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water in edematous patients with cirrhosis of the liver and congestive heart failure. *J. clin. Invest.*, 37:687-698, 1958.
6. BLAND, J. H. — *Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes*. Saunders, Philadelphia, 1963.
7. BORDER, J.; TALBOT, N. B.; TERRY, M.; LINCOLN, G. — Use of multiple electrolyte solution to prevent disturbances in water and electrolyte metabolism. *Metabolism*, 9:897-904, 1960.
8. CARROLL, H. J.; FARBER, S. J. — The persistence of high body sodium in previously edematous patients with heart disease. *Circulation*, 24:626-632, 1961.
9. CARTER, N. W.; RECTOR, F. C.; SELDIN, D. W. — Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *New Engl. J. Med.* 264:67-72, 1961.
10. CONWAY, E. J. — Nature and significance of concentration relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle. *Physiol. Rev.*, 37:84-132, 1957.
11. COOKE, W. T. — Water and electrolyte upsets in the steatorrhea syndrome. In ADLERSBERG, D.: *The Malabsorption Syndrome*. Grune & Stratton, New York, 1957.
12. COTLOVE, E. — Mechanism and extent of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. *Amer. J. Physiol.*, 176:396-410, 1954.
13. DANOWSKI, T. S.; WINKLER, A. W.; ELKINTON, J. R. — The treatment of shock due to salt depletion; comparison of the hemodynamic effects of isotonic saline, of hypertonic saline and of isotonic glucose solutions. *J. clin. Invest.*, 25:130-138, 1946.
14. DAVIS, J. O. — A critical evaluation of the role of receptors in the control of aldosterone secretion and sodium excretion. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:27-46, 1961.
15. DODGE, P. R.; CRAWFORD, J. D. PROBST, J. H. — Studies in experimental water intoxication. *Arch. Neurol. (Chic.)*, 3:513-529, 1960.
16. EDELMAN, I. S.; LEIBMAN, J. — Anatomy of body water and electrolytes. *Amer. J. Med.*, 27:256-277, 1959.
17. EDELMAN, I. S.; LEIBMAN, J.; O'MEARA, M. P.; BIRKENFELD, L. W. — Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J. clin. Invest.*, 37:1236-1256, 1958.
18. ELKINTON, J. R. — Hyponatremia: clinical state or biochemical sign? *Circulation*, 14:1027-1034, 1956.
19. ELKINTON, J. R.; DANOWSKI, T. S. — *The Body Fluids — Basic Physiology and Practical Therapeutics*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1955.
20. ELKINTON, J. R.; DANOWSKI, T. S.; WINKLER, A. W. — Hemodynamic changes in salt depletion and in dehydration. *J. clin. Invest.*, 25:120-129, 1946.
21. ELKINTON, J. R.; HUTH, E. J. — Body fluid

- abnormalities in anorexia nervosa and undernutrition. *Metabolism*, 8:376-403, 1959. 22. FARRELL, G. — Adrenoglucomerulotropin. *Circulation*, 21:1009-1015, 1960. 23. FINBERG, L.; LUTTRELL, C.; REDD, H. — Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. *Pediatrics*, 23:46-53, 1959. 24. FINE, D.; MEISELAS, L. E.; AUERBACH, T. — The effect of acute hypovolemia on the release of "aldosterone" and on the renal excretion of sodium. *J. clin. Invest.*, 37:232-243, 1958. 25. FLEAR, C. T. G. — Water and electrolyte metabolism in congestive heart failure. *Postgrad. med. J.*, 36:104-119, 1960. 26. FLEAR, C. T. G.; CRAMPTON, R. F.; MATTHEWS, D. M. — Observations on the electrolyte and water composition of skeletal muscle in patients in congestive cardiac failure using an "in vitro" method for determination of inulin space. *Clin. Sci.*, 21:381-392, 1961. 27. FLEAR, C. T. G.; DOMENET, J. — Weight changes and sodium balances during deterioration and recovery in patients in congestive heart failure. *Clin. chim. Acta*, 6:656-665, 1961. 28. FORBES, G. B.; LEWIS, A. M. — Total sodium, potassium and chloride in adult man. *J. clin. Invest.*, 35:596-600, 1956. 29. GALAMBOS, J. T.; WILKINSON, H. A. — Reversible hyponatremia and azotemia in a patient with cirrhosis and ascites. *Amer. J. dig. Dis.*, 7:642-647, 1962. 30. GAMBLE, J. L. — *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid*. Harvard University Press, Cambridge, 1954. 31. GAUER, O. H.; HENRY, J. P.; SIEKER, H. O. — Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:1-26, 1961. 32. HECKER, R.; SHERLOCK, S. — Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*, 271:1121-1125, 1956. 33. HELLMAN, E. H.; TSCHUDY, D. P.; BARTTER, F. C. — Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. *Amer. J. Med.*, 32:734-746, 1962. 34. KERRIGAN, G. A. — Distribution of body sodium in hypernatremia due to gastroenteritis. *J. Pediat.* 61:307-308, 1962. 35. KLEEMAN, C. R.; EPSTEIN, F. H. — An illustrative case of chronic pyelonephritis with persistently hypotonic urine. *Amer. J. Med.*, 23:488-492, 1957. 36. KLEEMAN, C. R.; HEWITT, W. L.; GUZE, L. B. — Pyelonephritis. *Medicine (Baltimore)*, 1:3-116, 1960. 37. KNOWLES JR., H. C. — Hypernatremia. *Metabolism*, 5:508-518, 1956. 38. LANCESTREMERE, R.; DAVIDSON, P. L.; EARLEY, L. E.; O'BRIEN, F. J.; PAPPER, S. — Renal failure in Laennec's cirrhosis: II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J. clin. Invest.*, 41:1922-1927, 1962. 39. LARAGH, J. H. — The role of aldosterone in man. *J. Amer. med. Ass.*, 174:293-295, 1960. 40. LEAF, A.; FRAZIER, H. S. — Some recent studies on the actions of neurohypophysial hormones. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:47-64, 1961. 41. LUETSCHER JR., J. A.; AXELRAD, B. J. — Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 87:650-653, 1954. 42. MAFFLY, R. H.; EDELMAN, I. S. — The role of sodium, potassium and water in the hypo-osmotic states of heart failure. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:88-104, 1961. 43. MARRIOTT, H. L. — Water and salt depletion. *Brit. med. J.*, 1:245-250, 1947. 44. MARRIOTT, H. L. — Water and salt depletion. *Brit. med. J.*, 1:285-290, 1947. 45. MASHFORD, M. L.; MAHON, W. A.; CHALMERS, T. C. — Studies of the cardiovascular system in the hypotension of liver failure. *New Engl. J. Med.*, 267:1071-1074, 1962. 46. MAXWELL, M. H.; KLEEMAN, C. R. — *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. McGraw Hill, New York, 1962. 47. MOORE, F. D. — *Metabolic Care of the Surgical Patient*. Saunders, Philadelphia, 1959. 48. MOORE, F. D.; McMURREY, J. D.; PARKER, H. V.; MAGNUS, I. C. — Total body water and electrolytes: intravascular and extravascular phase volumes. *Metabolism*, 5:447-467, 1956. 49. MORRISON, A. B.; RAWSON, A. J.; FITTS, W. T. — The syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia in patients with a non-insulin-secreting islet cell tumor. A further case study and review of the literature. *Amer. J. Med.*, 32:119-127, 1962. 50. MURRAY, J. S.; PATON, R. R.; POPE II, C. E. — Pancreatic tumor associated with flushing and diarrhea. *New Engl. J. Med.*, 264:436-439, 1961. 51. NICHOLS JR., G.; NICHOLS, N. — Changes in tissue composition during acute sodium depletion. *Amer. J. Physiol.*, 186:383-392, 1956. 52. NICHOLS JR., G.; NICHOLS, N. — The role of bone in sodium metabolism. *Metabolism*, 5:438-446, 1956. 53. ORLOFF, J.; WAGNER, H. M.; DAVIDSON, D. G. — The effect of variation in solute excretion and vasopressin dosage on the excretion of water in the dog. *J. clin. Invest.*, 37:458-464, 1958. 54. PAPPENHEIMER, J. R. — Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. Rev.*, 33:387-423, 1953. 55. PAPPER, S.; BELSKY, J. L.; BLEIFER, K. H. — Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. I. Description of clinical and laboratory features. *Ann. intern. Med.*, 51:759-773, 1959. 56. PETERS, J. P. — Water balance in health and in disease. *In* Duncan, G. G.: *Diseases of Metabolism*. Saunders, Philadelphia, 1963. 57. PITCOCK, J. A.; HARTROFT, P. M.; NEWMARK, L. N. — Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular cell granulation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 100:868-869, 1959. 58. PITTS, R. F. — *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Year Book Publishers, Chicago, 1963. 59. RELMAN, A. S.; SCHWARTZ, W. B. — The nephropathy of potassium depletion. *New Engl. J. Med.*, 255:195-203, 1956. 60. RIXON, R. H.; STEVENSON, J. A. F. — Movements of sodium, potassium and water in rat diaphragm in vitro. *Amer. J. Physiol.*, 194:363-368, 1958. 61. SANT'AGNE-

- SE, P. A.; DARLING, R. C.; PERERA, G. A.; SHEA, E. — Sweat electrolytes disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Amer. J. Med.*, 15:777-784, 1953. 62. SCHWARTZ, W. B.; BENNETT, W.; CURELOP, S.; BARTTER, F. C. — A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*, 23:529-542, 1957. 63. SCHWARTZ, W. B.; WATERS, W. C. — Lactate versus bicarbonate. *Amer. J. Med.*, 32:831-834, 1962. 64. SCHROEDER, H. A. — Renal failure associated with low extracellular sodium chloride. The low salt syndrome. *J. Amer. med. Ass.*, 141:117-124, 1949. 65. SELDIN, D. W.; TARAIL, R. — Effect of hypertonic solutions on metabolism and excretion of electrolytes. *Amer. J. Physiol.*, 159:160-174, 1949. 66. SHAY, H.; CHEY, W. Y.; KOIDE, S. M.; BURNETT, W. E. — Mechanism of the disordered physiology involved in the Zollinger-Ellison syndrome. *Amer. J. dig. Dis.*, 7:401-419, 1962. 67. SHNITKA, T. K.; FREEDMAN, M. H. W.; KIDD, E. G.; MACKENZIE, W. C. — Villous tumours of the rectum and colon characterized by severe fluid and electrolyte loss. *Surg. Gynec. Obstet.*, 112:609-621, 1961. 68. SUMMERSKILL, W. H. J.; CLOWDUS II, B. F.; ROSEVEAR, J. W. — Long-term medical management and complications of "resistant" ascites. *Gut*, 2:285-296, 1961. 69. SWINGLE, W. W.; BRANNICK, L. J.; PARLOW, A. F. — Effect of 2-methyl-9-alpha-fluorohydrocortisone on internal distribution of fluid and electrolytes of fasted adrenalectomized dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 94:156-159, 1957. 70. TALBOT, N. B.; CRAWFORD, J. D.; BUTTLER, A. M. — Homeostatic limits to parenteral fluid therapy. *New Engl. J. Med.*, 248:1100-1108, 1953. 71. TALSO, P.; SPPAFFORD, N.; FERENZI, G.; JACKSON, H. — Paradoxical hyponatremia associated with congestive heart failure and with cirrhosis of the liver. *Metabolism*, 5:58-69, 1956. 72. TOBIAN, L.; THOMPSON, J.; TWEDT, R.; JANECEK, J. — The granulation of juxtaglomerular cells in renal hypertension, desoxycorticosterone and post-desoxycorticosterone hypertension, adrenal regeneration hypertension and adrenal insufficiency. *J. clin. Invest.*, 37:660-671, 1958. 73. WATERLOW, J. C.; MENDES, C. B. — Composition of muscle in malnourished human infants. *Nature*, 180:1361-1362, 1957. 74. WELT, L. G. — Water balance in health and disease. In Duncan, G. G.: *Diseases of Metabolism*. Saunders, Philadelphia, 1959. 75. WELT, L. G.; ORLOFF, J.; KYDD, D. M.; OLTMAN, J. E. — An example of cellular hyperosmolarity. *J. clin. Invest.*, 29:935-939, 1950. 76. WYNN, V. — Water intoxication and serum hypotonicity. *Metabolism*, 5:490-499, 1956.