
EDEMA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

DAHIR RAMOS DE ANDRADE

ÁLVARO OSCAR CAMPANA

O líquido extracelular se distribui fundamentalmente em dois compartimentos: o intravascular e o intersticial. Cada um destes compartimentos mantêm o seu volume relativamente constante, graças a um equilíbrio de forças existentes ao nível da membrana que os separa, que é representada pela parede vascular. Quando o equilíbrio é rompido no sentido de dirigir um fluxo de líquido do compartimento vascular para o intersticial, o aumento de volume deste último acima de um certo limite, resulta no aparecimento do edema.

O líquido intravascular está também em equilíbrio com várias cavidades do corpo (peritoneal, pleural, luz intestinal, etc.), conhecidas como compartimentos transcelulares. Quando o equilíbrio entre o compartimento vascular e a cavidade peritoneal é rompido, determinando grandes acúmulos de líquido dentro da cavidade, resulta no aparecimento clínico da ascite.

Na evolução dos conhecimentos sôbre os mecanismos responsáveis pelos edemas teve, de início, maior impulso, o estudo dos fatores locais representados principalmente pela pressão hidrostática intracapilar e a pressão coloidsmótica do plasma. Starling, em fins do século passado, estabelecia que o aparecimento dos edemas dependia de um desequilíbrio entre a pressão hidrostática, que facilitaria a transudação de fluído, e a pressão osmótica do plasma, que se oporia à sua saída. Outros fatores representados pela permeabilidade capilar, pressão tecidual, drenagem linfática, etc., contribuem também para o equilíbrio dos compartimentos vascular e intersticial. Entretanto, êsses fatores só poderiam explicar o aparecimento de edemas discretos, que se limitariam, quando houvesse novo equilíbrio de forças, isto é, no momento em que a pressão do líquido intersticial igualasse com a do intravascular³⁹.

A observação de que os estados edematosos se caracterizam por retenção generalizada de sódio e água, veio trazer melhor compreensão para sua fisiopatologia e uma explicação para os grandes acúmulos de líquido dentro do interstício ou da cavidade peritoneal, sem praticamente

Departamento de Clínica Médica, 2.ª Divisão (Prof. L. V. Décourt) Seção de Gastroenterologia (Dr. J. F. Pontes) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

fatôres limitantes. De acôrdo com essa noção, os fatôres locais seriam principalmente localizadores, isto é, facilitariam o aparecimento dos edemas em regiões do corpo que apresentassem desequilíbrio desses fatôres.

A retenção de sódio nesses estados é mais evidente na urina, embora se verifique também na saliva, suor e fezes. Verifica-se que o rim é o órgão mais importante no estudo dos mecanismos dos edemas, pois é o efector de uma série de estímulos que determinam como conseqüência final a excreção diminuída de sódio e água. Torna-se, portanto, imperioso o estudo de alguns aspectos da anatomia e fisiologia do rim normal²⁸, para compreendermos a retenção de sódio e água na urina.

ASPECTOS DA ANATOMIA E FISIOLOGIA DO RIM NORMAL

Consideraremos duas estruturas fundamentais no parênquima renal: o *interstício*, dividido nas zonas cortical e medular e constituído principalmente por vasos, nervos, linfáticos e solutos, especialmente os electrólitos, e o *néfron* considerado a unidade funcional do rim, existindo aproximadamente um milhão de unidades em cada rim. Compõe-se do glomérulo e da porção tubular. O glomérulo está constituído pelo tufo de capilares dependentes das arteríolas aferente e eferente e pela cápsula de Bowman. A porção tubular compõe-se dos túbulos contorneados proximal e distal, da alça de Henle e do duto coletor.

Na zona cortical localizam-se os glomérulos e os túbulos contorneados proximal e distal, enquanto que na zona medular estão, principalmente, as alças de Henle e os dutos coletores. A população dos néfrons não é homogênea, havendo aquêles com alças de Henle curtas, colocados na zona cortical e outros mais profundos, justamedulares, com alças longas que mergulham na zona medular. Esta heterogeneidade morfológica poderá ter implicações de ordem funcional, estando demonstrado o papel importante representado pela alça de Henle longa no mecanismo da concentração urinária. Certos roedores do deserto que eliminam urina várias vêzes hipertônica em relação ao plasma, têm néfrons exclusivamente de alças longas.

Ao nível do glomérulo forma-se o filtrado glomerular por processo essencialmente mecânico. O filtrado entra, em seguida, no túbulo proximal onde se dá uma reabsorção ativa de sódio, uma vez que se realiza contra gradientes electroquímicos, necessitando de gasto de energia. O cloro acompanha o sódio passivamente. A água sofre reabsorção importante, passiva, pois é considerada como dependente do sódio. Êstes processos de reabsorção se realizam de tal forma que o líquido tubular ao sair do túbulo proximal ainda é isotônico com o plasma. Estima-se que cerca de 80% do filtrado é reabsorvido neste local.

Deixando o túbulo proximal, o fluído tubular entra na alça de Henle. É necessário referir neste ponto, qual o papel representado pela alça de Henle, com seus ramos ascendente e descendente, sôbre a osmolaridade do interstício medular. Estudos de micropuncturas e de fragmentos de rins de ratos têm demonstrado que, enquanto o interstício da zona

cortical tem osmolaridade igual à do plasma, o interstício medular se apresenta com hipertonia crescente a partir da junção córtico-medular, atingindo seus valores máximos ao nível da zona mais interna da medula e na papila renal. Tal disposição dos solutos na zona medular é considerada de grande importância no mecanismo de concentração da urina. Baseado fundamentalmente na forma da alça de Henle com seus ramos justapostos e sua localização preferencial dentro da zona medular, foi atribuída a este segmento do néfron a função de criar condições para o estabelecimento de um interstício medular hipertônico em relação ao plasma. A teoria mais aceita para explicar o fenômeno é a multiplicação contracorrente de Wirz, Hargitay e Kuhn (cit. por Pitts²⁸) tendo em vista o acúmulo de evidências experimentais nesse sentido. É preciso referir também o papel adicional representado pelos vasa recta, que apresentam dois ramos justapostos com a mesma disposição dos da alça de Henle, em garantir a integridade desta disposição medular, através do seu provável mecanismo de trocador contracorrente.

O fluido tubular no ramo descendente da alça de Henle, estando em equilíbrio com o interstício medular, apresenta também hipertonicidade crescente e, ao voltar pelo ramo ascendente, torna-se progressivamente mais diluído, de tal forma que, na entrada do túbulo distal, está hipotônico em relação ao plasma.

No túbulo distal dá-se reabsorção de água graças à permeabilidade aumentada desse segmento, de modo que ao aproximar-se do duto coletor, o líquido tubular se encontra novamente isotônico com o plasma. A permeabilidade do túbulo distal e do duto coletor à água é garantida pelo hormônio antidiurético (HAD). No túbulo distal também se processa reabsorção ativa de sódio, provavelmente por mecanismo de troca de íons com hidrogênio e potássio. Ao sair do túbulo distal com tonicidade igual à do plasma, o líquido tubular penetra no duto coletor onde se dará a concentração da urina a um nível hipertônico em relação ao plasma. Essa concentração do fluido tubular é conseguida graças à permeabilidade do duto coletor e à hipertonicidade do interstício medular, fazendo com que a água seja reabsorvida intensamente, em virtude dos gradientes osmóticos criados neste local. A uréia também participa, pela sua grande difusão, na eficiência do mecanismo de concentração da urina.

Finalizando essas noções de fisiologia renal, é importante referir os conceitos de "clearance" osmolar e de água livre. O "clearance" osmolar é definido como a quantidade de plasma em ml/minuto, depurada de solutos osmoticamente ativos ou a quantidade de água necessária para tornar os solutos urinários isotônicos com o plasma. É calculado pela equação:

$$C_o = \frac{V \quad U_{osm}}{P_{osm}} \quad \text{onde}$$

V = volume urinário em ml/min

U_{osm} = osmolaridade urinária em mOsm/l

P_{osm} = osmolaridade plasmática em mOsm/l

O "clearance" de água livre é definido como a água livre de solutos excretada durante uma diurese aquosa. É calculada pela equação:

$$C_{H_2O} = V - C_o \quad \text{onde}$$

V = volume urinário em ml/min

C_o = "clearance" osmolar em ml/min

Como corolário da definição, o "clearance" da água livre pode ser considerado como um índice indireto da atividade do HAD, atingindo o seu valor máximo durante uma diurese aquosa, quando é maior a inibição do HAD. Ao contrário, poderá ter valor negativo quando fôr máxima a atividade do HAD.

Desde o início, temos nos referido sobre a excreção diminuída de sódio e água nos edemas, admitindo, portanto, implicitamente, que os dois fenômenos variam paralelamente, isto é, que a retenção de sódio corresponde retenção de água e vice-versa. Tendo visto estas noções de fisiologia renal, podemos verificar de modo mais objetivo de que forma o rim condiciona a dependência entre êsses dois fatores.

Tanto a excreção urinária de sódio como a da água será sempre resultante da seguinte equação:

carga de H_2O filtrada (H_2O do plasma x F. G.) — reabsorção tubular de H_2O = excreção de água

carga de Na filtrada ([Na] plasmático x F. G.) — reabsorção tubular de Na = excreção de sódio

Analisando os termos dessas equações, conjuntamente para o sódio e água temos:

Carga de sódio ou água filtrada — Admitindo como constantes a porcentagem de água do plasma e a concentração plasmática de sódio [Na] para um dado indivíduo, é fácil concluir que a carga de sódio ou da água filtrada dependerá da filtração glomerular (F. G.), variando paralelamente com ela.

Reabsorção tubular de sódio e água — Cabe considerarmos aqui dois aspectos: 1) Reabsorção no túbulo proximal de sódio e água. Já vimos que a reabsorção é um processo ativo para o sódio e passivo para a água, isto é, primária do sódio e secundária da água, com os dois fenômenos variando na mesma direção. 2) Reabsorção no néfron distal (túbulo distal e coletor) de sódio e água. Neste local, embora a reabsorção de sódio ainda seja um processo ativo e a da água tenda a variar paralelamente, existe certa independência, uma vez que a reabsorção da água é governada pelo hormônio antidiurético, enquanto que a de sódio é por mecanismo basicamente similar ao túbulo proximal. Podemos concluir, então, que é somente no néfron distal onde existe uma reabsorção primária de água, não dependente da de sódio. Tal noção nos parece de grande importância como veremos adiante, para explicar as dissocia-

ções entre a saída de sódio e água que eventualmente acontecem nos estados edematosos.

Baseados nesses conceitos passaremos a analisar os fatores relacionados com a retenção de sódio e água conjuntamente e os fatores relacionados com a retenção de água.

FATORES RELACIONADOS COM A RETENÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA

Hemodinâmica renal — focalizaremos o problema da filtração glomerular (F. G.), fluxo plasmático renal (F. P. R.) e fração de filtração (F. F.). Embora à primeira vista parecesse mais fácil explicar a retenção de sódio e água dos pacientes edematosos através de alterações nos componentes da circulação renal, tal estudo apresenta grandes dificuldades e constitui um dos pontos mais controversos em toda a literatura. Entre os fatores que tornam difícil a melhor avaliação da importância das alterações na hemodinâmica renal para explicar a retenção de água e de sódio, temos:

a) a F. G. e o F. P. R. não costumam se encontrar diminuídos na fase inicial dos edemas de doenças não intrínsecas do rim, quando já é nítida a retenção urinária de sódio e água.

b) o grande número de fatores que parecem intervir no controle da F. G. e F. P. R., particularmente a regulação nervosa e hormonal dos vasos renais, complicados pela existência provável de mecanismo de autoregulação renal.

c) embora a F. G. dependa essencialmente do F. P. R. e varie no mesmo sentido, isto é, a queda do F. P. R. determinando uma diminuição da F. G., os fenômenos não parecem ser concomitantes, sendo que a alteração do F. P. R. costuma preceder a da F. G. que, geralmente, é bem estável. Esta dissociação terá importância na análise da chamada fração de filtração.

d) a heterogeneidade morfológica da população de néfrons poderá ter implicações funcionais com o conceito de desequilíbrio glomérulo-tubular, isto é, os glomérulos de alguns néfrons com capacidade de reabsorção tubular normal filtram pequenos volumes, enquanto outros néfrons com características de filtração normal têm capacidade de reabsorção tubular subnormal. Goodyer e Jaeger¹³ propõem que certas alterações na excreção de sódio, sem alterações importantes na F. G., podem ocorrer por desvio de fluxo entre néfrons curtos, perdedores de sal, e néfrons longos, conservadores de sal.

e) a dificuldade em se avaliar uma alteração significativa da F. G., uma vez que as medidas de que dispomos para a filtração glomerular, como o "clearance" da inulina, podem dar diferenças de mais ou menos 2% em períodos consecutivos²⁸. Tal fato tem importância porque a excreção renal de sódio é geralmente menor que 2% da carga que foi filtrada.

Apesar de todos êstes fatos, que tornam difícil a avaliação adequada do papel representado pelas alterações da F. G. e F. P. R. na retenção de sódio e água, é fora de dúvida que devem ter papel contribuinte na fisiopatologia dos edemas. Como a reabsorção, no túbulo proximal, de sódio parece variar paralelamente com as alterações da F. G., de tal forma que 80% do filtrado é sempre reabsorvido nesse local, a alteração da F. G. se refletirá na quantidade de líquido que chega ao néfron distal, onde o mecanismo de reabsorção parece ser limitado, havendo aumento da excreção de sódio quando a quantidade fôr suficiente para saturar a capacidade de reabsorção distal.

Tem-se verificado em cães que, insuflando balões junto à artéria renal para determinar a queda do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular, é possível tornar o sódio ausente da urina, quando a queda de fluxo sanguíneo fôr de nível razoável²⁸. É nossa impressão que a F. G. e F. P. R. devem ser avaliados em todos os edemas para se concluir do eventual papel que possam representar. Como essas taxas se alteram geralmente numa fase mais avançada da doença, talvez tal fato signifique realmente um prognóstico mais sério para a resolução do edema, em virtude do número limitado de medidas terapêuticas capazes de melhorar a F. G.

Merece especial atenção o papel que pode representar a chamada fração de filtração na retenção de sódio e água. É calculada pela relação entre a F. G. e o F. P. R., representando, portanto, a fração de plasma que é filtrada pelos glomérulos. Como já referimos, pode haver dissociações entre o F. P. R. e a F. G., com a queda do primeiro precedendo geralmente a queda do segundo e, conseqüentemente, determinando um aumento da fração de filtração. Tal fato levaria a um aumento da pressão oncótica dos capilares peritubulares o que segundo Vander e col.³⁶ contribue para a reabsorção aumentada de sódio ao nível do túbulo proximal.

Reabsorção tubular de sódio e água — Existe neste ponto maior concordância em tôda a literatura, salientando-se por sua importância o estudo de um hormônio, a aldosterona, que parece intervir na reabsorção distal de sódio no mecanismo troca-íon com hidrogênio e potássio. É necessário referir inicialmente, que a magnitude da reabsorção de sódio atribuída a êsse hormônio é da ordem de apenas 2% da carga que é filtrada. Corresponde portanto a uma pequena fração, pois os 98% restantes da reabsorção de sódio o rim efetua independentemente da maioria dos fatores até agora conhecidos, não se conseguindo, na prática, diminuir essa taxa. Apesar de apenas 2% da carga filtrada estar relacionada com a aldosterona, essa taxa será suficiente para esgotar as reservas de sódio do corpo, sendo fatal no paciente que, eventualmente, esteja desprovido dêsse contróle hormonal.

A aldosterona é um hormônio secretado pela zona glomerular do córtex adrenal, com potente atividade de reter sódio. Se considerarmos como índice 1 a atividade de retenção de sódio da hidrocortisona, a aldosterona terá 300 a 500 vezes essa ação. A grande importância do estudo da aldosterona nos estados edematosos decorre do fato de se encontrar aumentada, às vezes em níveis consideráveis, mantendo êsse au-

mento certa correlação com a severidade dos edemas. Embora o aumento da secreção de aldosterona represente um papel preponderante no aparecimento dos edemas, não implica necessariamente que seja o único fator em causa, tendo em vista:

a) o encontro de edemas sem hiperaldosteronismo;

b) doenças caracterizadas por aumentos consideráveis da aldosterona como o hiperaldosteronismo primário e hipertensão maligna que geralmente não exibem edemas;

c) como a aldosterona atua em mecanismo relacionado essencialmente com a reabsorção de sódio distal, necessita para a reabsorção concomitante de água de mecanismo normal de liberação de HAD^{10, 34}, pois em condições de ausência de HAD, como no diabetes insípido, a administração de aldosterona provoca retenção de sódio sem retenção de água.

Verificada a relação estreita da aldosterona com os estados edematosos, é necessário conhecer quais os estímulos capazes de determinar a secreção desse hormônio. A síntese de aldosterona pela glândula adrenal parece demonstrar a importante relação desse hormônio com a regulação de volume líquido extracelular, particularmente o intravascular⁵, tendo-se em vista os numerosos centros sensíveis a alterações de volume³⁸ que têm sido descritos como colocados estrategicamente na árvore arterial. Dêste modo, uma expansão de volume deprime a secreção de aldosterona, ao passo que a depleção de volume estimula a secreção do hormônio. Os principais receptores de volume foram descritos como colocados no lado arterial, ao nível da junção tiro-carotídea, por Bartter e col.⁶ e que parecem ser sensíveis a alterações de pressão, sendo melhor denominados de baroreceptores. Outro centro foi descrito no átrio direito¹² do coração, onde a distensão aumentada inibe a secreção do hormônio e a distensão diminuída estimula-a. Mais recentemente Davis⁹ e outros autores²¹ descreveram centros colocados na arteríola aferente do rim, sensíveis a alteração do fluxo ou da pressão sanguínea.

Como os impulsos recolhidos por êsses centros seriam capazes de atuar sobre a adrenal, constitui ainda matéria controvertida. Possivelmente, dois caminhos poderiam ser seguidos.

a) Indireto — Os impulsos seriam conduzidos ao sistema nervoso central, provavelmente no hipotálamo, onde se colocaria um centro integrativo. Neste sentido, vale referir a importância que parece ter a inervação das carótidas e o próprio vago⁵. Dêste centro seriam liberadas substâncias capazes de estimular especificamente a zona glomerular da adrenal, funcionando como verdadeiros hormônios tróficos. Entre essas substâncias está o próprio ACTH, hormônio trófico do córtex adrenal, secretado pela adenohipófise e que parece estimular em certas condições, a secreção da aldosterona³². Entretanto, a longo prazo, tal papel do ACTH não é consistente, procurando alguns autores atribuir a uma ação depressora sobre o ACTH exercida pelo aumento concomitante da hidrocortisona⁵.

É interessante assinalar aqui as brilhantes experiências realizadas por Farrell¹¹ com extratos da glândula pineal, descobrindo uma subs-

tância capaz de estimular a zona glomerular da adrenal e que foi batizada de adrenoglomerulotropina. Finalmente, descreveu-se uma ação adrenocorticotrópica do próprio hormônio antidiurético, que estimularia diretamente a secreção de hidrocortisona e aldosterona¹⁷. Além desta atividade adrenocorticotrópica do HAD, que vem melhor demonstrar a relação íntima entre os fenômenos de retenção de sódio e água, há ainda autores que defendem as ligações estreitas entre o HAD e o ACTH²⁹. Assim, o HAD seria liberado graças aos estímulos conduzidos pelos tratos hipotálamo-hipofisários e em contacto com a adeno-hipófise provocariam o aumento do ACTH, que por sua vez estimularia a adrenal.

b) Direto — Neste tipo não haveria necessidade de um centro no sistema nervoso central. Caberia referir especialmente o mecanismo de secreção da aldosterona por estímulos recebidos ao nível das arteríolas aferentes renais. Tobian³⁵, Pitcock²⁷ e outros têm demonstrado em ratos submetidos à hipertensão e a dietas deficientes de sal, que as células justaglomerulares do rim, colocados na camada média das arteríolas aferentes, parecem estar intimamente relacionadas com a liberação de renina. A verificação do aumento de granulações nessas células em cães com insuficiência cardíaca congestiva e hipofisectomizados por Davis⁹, também tem levado à suspeita da produção aumentada de renina nessas situações. Como esses cães exibem hiperaldosteronismo acentuado, que é praticamente anulado pela nefrectomia bilateral, passou-se a relacionar as células justaglomerulares com o mecanismo de secreção da aldosterona. Como essas células se colocam estrategicamente na camada média das arteríolas aferentes renais, procurou-se estudar a que tipo de estímulos estariam sujeitas. Parece que a pressão diminuída ao nível das arteríolas ou uma diminuição de fluxo sanguíneo levam ao aumento das granulações destas células, o que seria indicativo da liberação aumentada de renina. Esta substância atuando sobre o hipertensinogênio plasmático produziria a angiotensina I, que seria, em seguida, convertida em angiotensina II, substância capaz de estimular especificamente a secreção de aldosterona, além de possuir uma atividade pressora das mais potentes.

Finalizando, citaremos outros estímulos capazes de aumentar a secreção da aldosterona: a) Laragh²⁰ e Johnson¹⁹ têm mostrado que o nível de potássio plasmático influencia a secreção de aldosterona, de tal forma que o potássio alto no plasma estimula a secreção e o potássio baixo deprime; b) dietas com baixo conteúdo de sódio constituem um dos estímulos mais conhecidos para o aumento da aldosterona²²; c) hemorragias, armazenamento de sangue nas extremidades inferiores pela colocação de torniquetes venosos, posição erecta, são também estímulos importantes para a secreção da aldosterona. Provavelmente atuariam através de uma redução do volume extracelular.

Estando a secreção da aldosterona intimamente relacionada com o volume do líquido extracelular ou intravascular, seria aparentemente paradoxal falar em redução de volume nos estados edematosos como fonte de estímulos para a aldosterona, uma vez que nesses estados temos, obviamente, o volume extracelular aumentado. Para contornar essa dificuldade, a maioria dos autores admite que o que realmente existe é uma má distribuição dos líquidos do corpo, armazenando-se em excesso em

algumas partes, em detrimento de outras onde estaria diminuído. Assim, o líquido coletado nas extremidades inferiores, a ascite, etc., seriam exemplos de quantidade de líquido aumentado em certo setor, enquanto que outros, onde se situam principalmente os centros receptores de volume, como a árvore arterial, estariam realmente diminuídos de volume, criando condições para estimular a secreção de aldosterona. Nesse sentido, Papper²⁶ prefere denominar de extracelular efetivo aquele que seria responsável pela secreção de aldosterona e de extracelular infetivo o representado pelos edemas, ascite, que não teriam influência sobre a liberação do hormônio.

FATORES RELACIONADOS COM A REABSORÇÃO DE ÁGUA

Tendo analisado os fatores ligados com a reabsorção primária de sódio e de água secundariamente, constitui até hoje uma das maiores incógnitas a verificação se, realmente, existe uma reabsorção de água, pelo menos até certo ponto, possa ser independente da de sódio. Evidentemente, o estudo da possível existência deste mecanismo terá forçosamente se relacionar com o hormônio antidiurético. É justamente este ponto o de maior controvérsia na literatura, em virtude dos resultados discordantes sobre a elevação ou não do hormônio nos estados edematosos. Parece que a dificuldade reside no fato de, até o momento, não existir técnicas suficientemente sensíveis para a dosagem do hormônio. Apesar dessas dificuldades, certos fatos observados nos edemas só poderiam ser melhor explicados admitindo-se também a reabsorção primária de água.

a) nos pacientes edematosos em tratamento com drogas que são espoliadoras de sódio verifica-se que, depois de uma fase inicial em que a excreção de sódio urinário se correlaciona bem com a excreção de água, deixa de haver tal correlação.

b) a relativa frequência do aparecimento de hiponatremias em pacientes edematosos, especialmente quando submetidos a tratamento prolongado, cuja explicação poderia ser uma retenção de água predominante em relação à de sódio.

c) com certa frequência, encontra-se em alguns estados edematosos (cirrótico³⁰, cardíaco) um prejuízo na excreção de água quando os pacientes são submetidos a testes de sobrecarga. Como através destes testes se pretende inibir o hormônio antidiurético, a medida do "clearance" de água livre que, como já vimos, pode ser considerado um índice indireto da atividade desse hormônio, forneceria elementos para se avaliar a importância que o HAD possa representar nesses estados. Assim, um "clearance" de água livre diminuído corresponderia a uma atividade aumentada do HAD. Entretanto, vários autores que estudam o problema da excreção de água, procuram explicar os testes prejudicados sem a necessidade de um aumento do HAD. Todos estes fatos servem para demonstrar que o HAD pode representar um papel importante na retenção de água dos estados edematosos.

O hormônio antidiurético é secretado pela hipófise posterior e seus estímulos seriam principalmente os seguintes:

a) *Osmoceptores*, que são centros sensíveis a alterações da osmolaridade dos fluidos do corpo. Verney (cit. por Pitts²⁸) sugere que sejam representados por vesículas colocadas nos núcleos supra-ópticos, funcionando como verdadeiros osmômetros sensíveis à osmolaridade do fluido adjacente. Dêstes centros os impulsos são conduzidos pelos tratos supra-óptico-hipofisários ao lobo neural da hipófise, causando a liberação do HAD.

b) *Receptores de volume*, como para a aldosterona, o HAD também parece obedecer a centros sensíveis a alterações de volume dos fluidos do corpo. Assim, Gauer e col.¹² admitem que a liberação de HAD pode depender de receptores de estiramento colocados no átrio esquerdo do coração, de modo que a distensão aumentada do átrio inibe o HAD, provocando uma diurese aquosa, enquanto que uma diminuição da distensão provoca uma liberação do HAD e, portanto, antidiurese. Tem-se verificado também que a respiração com pressão negativa contínua provoca diurese aquosa e com pressão positiva contínua resulta em antidiurese²⁵. Admite-se nesse caso que os estímulos sejam originários de reservatórios sanguíneos torácicos, especialmente os grandes vasos. O capítulo dos receptores de volume para o HAD serve para demonstrar as relações estreitas que parecem guardar os mecanismos de retenção de sódio e água no organismo, além das ligações já referidas sobre a provável influência do HAD na secreção da aldosterona. Assim, são estímulos comuns para a antidiurese (HAD) e antinatriurese (aldosterona): 1) hemorragias, posição erecta, coleção de sangue nas extremidades inferiores com torniquetes venosos; 2) Gauer acredita que, enquanto o grau de distensão do átrio esquerdo do coração governa a excreção de água através do HAD, o átrio direito governa a excreção de sódio através da secreção da aldosterona; 3) a pressão alterada intratorácica influencia tanto a excreção de água como a de sódio²⁵.

Tendo em vista êstes fatos, alguns autores advogam a necessidade da existência de um mecanismo coordenador central para a secreção da aldosterona e HAD, cuja localização seria ao nível do hipotálamo.

c) *Estímulos complexos*, como a dor, medo, apreensão, síncope, exercício e fumo liberam o hormônio antidiurético.

d) *Drogas* diversas, como éter, morfina, barbitúrico, nicotina, acetilcolina, adrenalina e histamina são potentes estimuladores do hormônio antidiurético.

Descrevem-se hoje três ações fundamentais para o HAD ao nível do rim: 1) controla a permeabilidade do túbulo distal e dos dutos coletores a água; 2) estimula a bomba de sódio no ramo ascendente da alça de Henle, cuja importância é muito grande no chamado mecanismo de multiplicação contracorrente; 3) regula o fluxo sanguíneo na zona medular, através principalmente dos *vasa recta*. Como já vimos, êstes vasos parecem ser importantes na manutenção da tonicidade do líquido medular, através do mecanismo de trocador contracorrente.

ASPECTOS PARTICULARES

Edema e ascite na cirrose hepática — O rim do paciente cirrótico pode ser considerado como normal do ponto de vista anátomo-patológico. Embora se tenham descritos, eventualmente, alterações glomerulares e, às vezes, degenerações tubulares, tais achados não são freqüentes, existindo pacientes que falecem com edema, ascite, oligúria e uremia, cujo exame do rim não revela alterações dignas de nota. Vejamos então quais os fatores responsáveis na reabsorção de sódio e água dos cirróticos.

Hemodinâmica renal: A filtração glomerular encontra-se freqüentemente normal em pacientes cirróticos com ascite e edema; apenas em casos complicados com hiponatremia e uremia, a F. G. pode estar diminuída. É interessante observar que nesses casos o débito cardíaco está freqüentemente aumentado, tendo-se assim uma F. G. baixa na presença de um débito cardíaco alto, o que seria possível através de uma resistência periférica extra-renal diminuída. Nesse sentido é oportuno referir que, nos pacientes cirróticos, tem sido descrito um número aumentado de comunicações artério-venosas, o que contribuiria para uma resistência periférica diminuída.

O fluxo plasmático renal costuma acompanhar paralelamente as alterações da F. G., embora esta seja geralmente mais estável. Existe também a possibilidade da influência da fração de filtração nos casos onde a queda da F. P. R. é mais acentuada que a F. G. A pressão abdominal aumentada em virtude do acúmulo da ascite, repercutindo sobre a veia cava inferior, veia renal e pressão intra-renal, pode representar algum papel na retenção de sódio e água dos cirróticos, através, provavelmente, de alterações na hemodinâmica renal. Entretanto, até o momento, seu valor real não está estabelecido.

Outro fator que poderia influenciar na hemodinâmica é o material vaso-depressor de Schorr ou VDM (ferritina), que costuma estar em nível aumentado nos cirróticos. Esse material, cuja origem é provavelmente hepática, em virtude de um predomínio sobre o material vaso-excitador ou VEM, pode ser responsável por uma limitação da atividade constritora dos capilares, o que seria mais um fator para explicar uma resistência vascular diminuída dos cirróticos. Atribui-se também ao VDM um papel estimulante do HAD, concorrendo assim para a retenção de água.

Embora seja difícil avaliar qual o papel das alterações da hemodinâmica nesses pacientes, não se deve desprezar a sua importância quando estão presentes, uma vez que surgem em casos mais avançados, agravando o problema terapêutico das ascites. Recentemente, tem-se tentado o uso de drogas com ação basicamente circulatória, como o metaraminol (Aramine), no tratamento da ascite dos cirróticos, com alguns resultados. A ação da droga seria, principalmente, através da melhora da filtração glomerular e fluxo plasmático renal¹⁴.

Reabsorção tubular de sódio e água: Neste ponto parece ter grande importância a aldosterona, visto que é nas cirroses hepáticas com ascite que se encontram os maiores aumentos da secreção desse hormônio²¹.

O aumento da aldosterona nos cirróticos implica sempre em verificar se é devido a uma secreção aumentada pela adrenal ou a uma inativação prejudicada pelo fígado lesado. A inativação da aldosterona está, realmente, prejudicada nas cirroses, sendo que a anormalidade reside na redução do grupo cetônico da aldosterona³³. Entretanto, tal fato não parece ser o mais importante, pois haveria inibição sobre o córtex adrenal a fim de normalizar a situação. A síntese aumentada do hormônio parece estar definitivamente estabelecida pelos estudos com cateterização da veia adrenal. Os estímulos para a aldosterona já foram comentados, sendo que a diminuição do volume extracelular efetivo tem maior aceitação nas cirroses.

Examinemos o papel representado por alguns fatores peculiares das cirroses hepáticas com ascite.

1. Hipertensão portal — É uma constante nos pacientes cirróticos com ascite, parecendo estar estreitamente ligada com a retenção de sódio³⁷. Atkinson³ estudando pacientes cirróticos com e sem ascite, encontrou os maiores valores para a pressão intra-esplênica no grupo com ascite. O papel da hipertensão portal seria através da própria aldosterona, que determinando um grande acúmulo de sangue na área esplâncnica, diminuiria o volume extracelular efetivo. A hipertensão portal tem também importância como fator localizador, que faz com que esses pacientes acumulem líquido, freqüentemente, apenas na cavidade abdominal.

2. Hipoalbuminemia — Sendo o fígado órgão de síntese da albumina, as hepatopatias apresentam, freqüentemente, uma hipoalbuminemia, às vezes, acentuada. A baixa de albumina no sangue determina a queda da pressão osmótica plasmática. Podemos então ter redução de volume intravascular, criando condições para estimular a secreção da aldosterona. Outro provável mecanismo de ação seria através de um prejuízo da hemodinâmica renal.

3. Hormônios estrogênicos — Os pacientes cirróticos exibem aumentos dos estrógenos circulantes por causa da inativação prejudicada pelo fígado. Sua importância relativa seria devida ao fato de se ter demonstrado uma atividade de reter sódio nesses hormônios.

Reabsorção de água: Já foi focalizado o problema do HAD nos edemas em geral. Apenas vale lembrar que no cirrótico, seu aumento seria devido a duas causas: a) secreção aumentada; b) inativação hepática prejudicada, o que não tem sido constantemente verificado.

Edema na insuficiência cardíaca congestiva — Na insuficiência cardíaca congestiva o defeito primordial reside na capacidade deficiente do órgão central da circulação, o coração, de lançar o sangue através da circulação e suprir as necessidades dos tecidos. Como o rim recebe importante quota de sangue, quando se relaciona com o débito cardíaco (20 a 25% do débito em repouso), seria compreensível que uma redução do débito cardíaco repercutisse de modo acentuado sobre a hemodinâmica renal, ou seja, fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glome-

ricular. Tal evidência seria mais nítida do que nos pacientes cirróticos onde pode haver alterações da filtração glomerular e fluxo plasmático renal na presença de um débito cardíaco aumentado.

Entretanto, a complexidade dos fatores que regula a hemodinâmica renal, comentada anteriormente, torna o problema da avaliação dessas alterações na retenção de sódio e água nos cardíacos ainda pouco clara. De qualquer forma, observa-se com frequência no cardíaco grandes reduções de fluxo plasmático renal com alterações menores na filtração glomerular^{15, 16}, que permanece sempre bem mais estável, mostrando valores baixos apenas em casos mais avançados. Em consequência podemos ter o aumento da fração de filtração que pode ter algum papel na retenção de sódio e água como já referimos anteriormente.

Na insuficiência cardíaca congestiva, o hiperaldosteronismo secundário não tem sido tão evidente como nas cirroses, parecendo que pelo menos o aumento do hormônio não ocorra em estágio precoce, quando já existe nítida reabsorção de sódio e água⁴. Os estímulos para secreção aumentada da aldosterona seriam através da redução do volume intravascular, particularmente no território arterial, em vista do débito cardíaco diminuído. Recentemente tem adquirido grande impulso o mecanismo da interação rim-adrenal de Davis e Laragh, que já comentamos a propósito dos mecanismos da aldosterona.

Em relação aos problemas do HAD na retenção de água nos cardíacos valem as considerações já referidas para os edemas em geral, ou seja, das dificuldades em demonstrar o seu papel, embora não deva significar tal fato que não tenha importância nos edemas cardíacos.

Edema de origem renal — Até o momento temos considerado o rim dos pacientes edematosos como normal, isto é, não apresentando alterações anátomo-patológicas evidentes. Entretanto, no edema das doenças intrínsecas do rim, essas alterações estarão presentes em maior ou menor grau e, portanto, devem ser consideradas. Analisaremos inicialmente o edema no síndrome nefrótico, por se aproximar mais na sua fisiopatologia dos edemas em geral e a seguir focalizaremos rapidamente os edemas na glomerulonefrite aguda e crônica.

Síndrome nefrótica: Embora compreenda várias entidades mórbidas, estudaremos apenas o edema na chamada nefrose lipídica, onde as alterações anátomo-patológicas são mais uniformes e constituídas fundamentalmente por uma permeabilidade aumentada da membrana basal dos glomérulos. Neste caso temos a proteinúria maciça e a hipoproteinemia como as características mais importantes do edema.

Com relação à hemodinâmica renal, a filtração glomerular pode ser normal ou aumentada neste tipo de edema²⁸. A reabsorção tubular de sódio parece ser o fator mais importante e a aldosterona tem papel primordial. Aliás, constitui juntamente com as cirroses hepáticas, a entidade que produz maiores aumentos na secreção do hormônio. O mecanismo para o seu estímulo seria através da redução do volume plasmático determinado pela hipoproteinemia acentuada. O HAD também pode apresentar algum papel na retenção de água dos edemas nefróticos.

Glomerulonefrite aguda: Neste caso, as alterações anátomo-patológicas são principalmente glomerulares, pelo menos em sua fase inicial. Atribue-se assim grande importância, para explicar a redução da excreção de sódio e água, às alterações na filtração glomerular que costuma estar acentuadamente reduzida sem diminuição proporcional do fluxo plasmático renal.

A aldosterona e o HAD também podem ser invocados neste tipo de edema. Mais raramente, a insuficiência cardíaca congestiva associada pode estar presente, representando algum papel no edema deste tipo de glomerulonefrite.

Glomerulonefrite crônica: Teremos nesta entidade uma miscelânea de fatores, dependendo fundamentalmente da fase do processo mórbido. Assim, poderemos ter grandes reduções na filtração glomerular e o edema decorrer dessa alteração, como também numa fase nefrótica, com proteinúria acentuada, o edema pode depender dos mecanismos já vistos para a síndrome nefrótica. Finalmente, a insuficiência cardíaca congestiva é mais freqüente que nos casos de glomerulonefrite difusa aguda, contribuindo para agravar a retenção de sódio e água. A aldosterona e o HAD também podem representar algum papel neste tipo de edema.

Edema pré-menstrual — Costuma-se observar freqüentemente, 7 a 10 dias antes das menstruações, uma retenção de sódio e água que, ao lado de um ganho de peso, pode produzir edema clínico. Essa retenção tem sido atribuída a uma reabsorção tubular aumentada, para a qual tem sido responsabilizada um hiperestrogenismo absoluto ou relativo¹⁸, a aldosterona e o HAD.

Edema na gravidez — A prenhez normal se acompanha também de uma retenção de água e de sódio. São interessantes nesse sentido os estudos da hemodinâmica renal realizados por Alvarez¹ que atribui papel saliente para a filtração glomerular e fluxo plasmático renal na retenção de sódio e água.

A filtração glomerular e o fluxo plasmático renal se elevam no primeiro trimestre da gestação para depois caírem progressivamente, atingindo níveis abaixo do normal algumas semanas antes do parto. Na toxemia da gravidez (eclâmpsia) existe freqüentemente queda mais acentuada da filtração glomerular e fluxo plasmático renal do que na gravidez normal, embora a queda do fluxo plasmático renal não seja tão pronunciada como a da filtração glomerular.

A aldosterona e o HAD também são responsabilizadas por uma reabsorção tubular aumentada, embora não se consiga avaliar qual a importância desses fatores.

Edema idiopático — É assim chamado o edema que surge em pacientes onde não se evidencia doença cardíaca, renal ou hepática. Ocorre freqüentemente em mulheres jovens e parece ser influenciado pela posição de pé, pelo calor ambiental e por estímulos psíquicos. Tem sido responsabilizado a aldosterona para a retenção de sódio nesse tipo de edema.

TRATAMENTO

Aspectos gerais — Baseado na fisiopatologia, a terapêutica dos edemas compreende um conjunto de medidas que visam combater a retenção urinária de sódio e água. A maioria das armas de que se dispõem para êsse fim atuam na excreção de sódio, provocando secundariamente a saída de água.

Dietas: A prescrição de uma dieta balanceada, especialmente quanto ao conteúdo protéico e electrolítico (Na e K), dependerá evidentemente da condição mórbida responsável pelo estado edematoso. Por essa razão, deixaremos de comentar o conteúdo protéico e de potássio, analisando apenas o conteúdo de sódio por se constituir no fator comum em todos os edemas.

Não existe concordância na literatura quanto à quantidade de sódio da dieta, havendo variações grandes desde as dietas muito restritas com cerca de 5 a 10 mEq de sódio (tipo dieta de arroz) até dietas de 25 a 30 mEq (tipo dieta geral acloretada). Esta falta de padronização na administração de sódio serve para demonstrar que não se deve ter uma idéia preconizada em relação a determinada dieta, mas seria interessante variar a quantidade de sódio de acôrdo com a intensidade da retenção que o paciente apresenta. Surge aqui o ponto mais importante, que será o de verificar qual a capacidade de reter sódio em cada caso particular. Nesse sentido é conveniente, sempre que possível, avaliar a excreção urinária de sódio através de dietas não restritas, desde que a excreção variará de acôrdo com a quantidade ingerida. Desta forma poderemos ter uma informação mais objetiva na administração de sódio, restringindo-o adequadamente. Êsses cuidados são necessários porque as dietas muito restritas em sódio, quando em uso prolongado poderiam apresentar inconvenientes maiores que superariam seus efeitos benéficos eventuais. Os inconvenientes seriam principalmente:

a) a restrição de sódio nas dietas tem demonstrado, como já vimos, aumentar a secreção da aldosterona;

b) o uso, atualmente, de medidas potentes para espoliar sódio associado com dietas restritas tem provocado o aparecimento com certa frequência de complicações, especialmente as hiponatremias, que nesses estados constituem um problema terapêutico de maior gravidade.

Tendo em vista êstes fatos e na impossibilidade de se avaliar melhor a retenção de sódio, somos adeptos do uso de dietas menos restritas, contendo em tôrno de 500 a 600 mg de sódio (20 a 30 mEq), mesmo nos casos de extrema retenção urinária.

Limitação da ingestão de líquidos: Trata-se de medida freqüentemente aconselhável e de fácil execução, procurando-se restringir os líquidos ingeridos nesses pacientes, de modo a colocá-los em balanço negativo de água.

Drogas: Procuraremos citar as principais drogas empregadas, focalizando rapidamente os seus prováveis mecanismos de ação e a maneira mais adequada de serem administradas.

a) Organomercuriais — São os diuréticos mais antigos e de largo uso ainda hoje, apesar das conquistas mais recentes neste setor. Conquanto seu mecanismo de ação não esteja definitivamente estabelecido, vários estudos parecem demonstrar que sua ação se faz ao nível do túbulo renal, particularmente o proximal, impedindo a reabsorção de sódio. Afirma-se com freqüência que a droga agiria primariamente no íon cloro, impedindo assim a reabsorção de sódio. Embora o nível normal ou alto de cloro plasmático condicione melhor ação da droga, tal mecanismo ainda não está esclarecido. Mudge e Weiner²⁴ acreditam que são alterações do pH antes que do cloro plasmático, que melhoram a resposta renal ao mercurial, tendo em vista o fato dessas drogas serem refratárias em situações com pH alcalino e cloro alto no plasma (alcalose respiratória).

Há autores que defendem uma ação da droga no túbulo distal. Entretanto, como o mercurial geralmente aumenta o "clearance" de água livre, essa observação seria contrária a uma ação distal importante da droga.

O diurético mercurial deve ser administrado em dias alternados ou cada três dias, preferindo-se freqüentemente a via intramuscular na dose de 1 a 2 cm³.

A droga provoca natriurese e clorurese comparáveis, com pequena excreção de potássio.

b) Acidificantes — São usados o cloreto de amônio, cloreto de cálcio e o cloreto de potássio. Têm pouco valor como diuréticos isolados. Como o nível de cloro sangüíneo é importante para a ação dos mercuriais, o papel principal desses sais é o de fornecer esse íon para melhor resultado dos mercuriais. A escolha do tipo de sal dependerá da moléstia primária responsável pelo edema, obedecendo a contra-indicações relativas, como o cloreto de amônio para os cirróticos, o cloreto de cálcio em cardíacos, o cloreto de potássio em renais. As doses são de 6 a 10 g para o cloreto de cálcio e amônio por via oral e o de potássio 2 a 3 g diários.

c) Xânticos — Preconiza-se também o uso de um xântico, como a aminofilina endovenosa, uma a duas horas após o mercurial, a fim de potencializar a sua ação. Como diurético isolado não tem valor.

d) Tiazidas — Constituem um grupo de drogas mais recentes, desde a clorotiazida a primeira do grupo, até às últimas como a bendroflumetiazida².

Têm a vantagem do uso oral, de não serem refratárias em relação ao pH sangüíneo e de terem potência quase igual à dos diuréticos mercuriais. O mecanismo de ação desta drogas não é bem conhecido, parecendo atuar nos túbulos renais proximal e distal, com ação mais importante no primeiro. Há autores que defendem a possibilidade dessas

drogas atuarem como inibidores da anidrase carbônica, baseados em estudos *in vitro*. A principal objeção a essa hipótese é que essas drogas provocam excreção acentuada de cloro, ao contrário da acetazolamida, considerada como protótipo de inibidor da anidrase carbônica, que provoca retenção de cloro.

Essas drogas causam natriurese e clorurese comparáveis e excreção de potássio superior aos mercuriais.

A administração pode ser feita diariamente, sendo sempre interessante interromper no fim de 5 a 6 dias e depois recomeçar, tendo em vista que a ação é nítida no 1.º, 2.º e 3.º dias, perdendo em seguida o seu efeito. Para a clorotiazida podem ser empregadas doses de 500 a 2000 mg em duas tomadas e para o grupo das bendroflumetiazidas doses de 5 a 20 mg.

A procura sistemática de drogas potentes por via oral, tem resultado no aparecimento de compostos que, embora não derivadas das tiazidas, (ftalimidas, Quinetazona) deixaremos de comentar por se assemelharem ao modo de ação destas drogas. Finalmente, pode-se fazer associação destas drogas com mercuriais com bons resultados, especialmente quando as drogas isoladamente perderem a sua efetividade.

e) Acetazolamida (Diamox) — É inibidor da anidrase carbônica, provocando excreção de sódio, bicarbonato e potássio e retenção de cloro, de modo a produzir uma acidose hiperclorêmica. É um diurético fraco, tendo seu uso muito limitado.

f) *Inibidores da aldosterona*⁷ — Tendo em vista o papel importante que a aldosterona parece representar na maioria dos pacientes edematosos, a procura de compostos que tivessem capacidade de inibir esse hormônio, resultou no aparecimento das espirolactonas, particularmente da espironolactona conhecida como Aldactona^(B).

Consideramos este composto como das maiores conquistas na terapêutica dos edemas, especialmente naqueles onde existe uma nítida influência da aldosterona. Sua ação parece se fazer inibindo a aldosterona ao nível do túbulo renal, invertendo os seus efeitos, isto é, provocando excreção de sódio e retendo potássio. A dose habitual por via oral é de 100 mg/dia, sendo os comprimidos de 25 mg, em duas tomadas. Pode também ser associada com diuréticos mercuriais ou tiazídicos com bons resultados.

g) Corticóides — Até agora referimos o estudo de drogas que atuam fundamentalmente na excreção de sódio, provocando em consequência a saída de água.

Os glicocorticóides sintéticos como prednisona⁸, metil-prednisolona, triancinolona e outros, parecem ter ação primária na excreção de água nos pacientes edematosos, talvez por mecanismo competitivo com o hormônio antidiurético. Além disso, freqüentemente se consegue melhora da filtração glomerular com essas drogas.

Pode ser interessante a associação desta droga com outros diuréticos com ação primária na excreção de sódio. As doses são as habituais para esses corticóides, por via oral.

h) Diuréticos osmóticos — Constituem um grupo de drogas valiosas no tratamento dos edemas, especialmente nos casos onde existe uma redução da filtração glomerular. Podem ser usados a uréia, glicose, manitol. Destas drogas, o manitol deve ser preferido, sendo freqüentemente usado em solução de 10, 20, 25%, endovenosamente, num período de 4 a 6 horas. Sua ação parece ser ao nível do túbulo proximal, impedindo a reabsorção de sódio provocando assim a excreção de água. Uma das indicações mais interessantes é a sua associação com outros diuréticos³¹ já citados.

i) Albumina humana pobre em sal — Nos estados edematosos caracterizados por hipoalbuminemia como o nefrótico e o cirrótico, a administração de albumina humana, em solução iso ou hiperoncótica, pode ser um recurso auxiliar de valor no tratamento do edema. Sua ação mais provável seria através da melhora da pressão oncótica do plasma, expandindo assim o volume intra-vascular, o que poderia refletir na melhora da hemodinâmica renal e na diminuição da secreção de aldosterona.

Aspectos particulares — Referimos até agora um conjunto de medidas que podem ser empregadas nos edemas em geral, apenas com pequenas adaptações para cada caso em particular. Entretanto, existem medidas auxiliares no tratamento dos edemas, geralmente mais relacionadas com a doença primária, que também devem ser referidas.

a) Digitálicos — O edema da insuficiência cardíaca congestiva está, como já vimos, estreitamente relacionado com o débito cardíaco diminuído ou pressão venosa aumentada. Assim, a administração de digitálicos nesses estados, melhorando o débito cardíaco e reduzindo a pressão venosa, contribui para a diurese do paciente. Não se tem comprovado uma alteração nítida na hemodinâmica renal com os digitálicos^{15, 23} e, como provocam certa excreção de sódio, os autores preferem admitir alguma ação na reabsorção tubular.

b) Glicocorticóides — Nos edemas de pacientes nefróticos, os glicocorticóides apresentam um papel saliente na redução da proteinúria afastando assim um dos fatores mais importantes da fisiopatologia desses edemas.

c) Anastomoses venosas — Nos pacientes cirróticos, especialmente nos casos de grande dificuldade na eliminação da ascite, pode-se tentar a remoção da hipertensão portal através de anastomoses venosas, como a derivação porto-cava por exemplo. Quando a operação é exequível, consegue-se, freqüentemente, livrar o paciente da ascite, embora apareça edema discreto nos membros inferiores, que não chega a se constituir num problema terapêutico.

d) Paracenteses — No caso de ascites volumosas que trazem perturbações respiratórias para os pacientes, pode-se realizar paracenteses pequenas, com retirada de 3 a 4 litros de líquido vagarosamente. O uso de paracenteses evacuadoras deve ser evitado, devido aos riscos que correm os pacientes em virtude das espoliações que determinam, sem praticamente efeitos benéficos.

QUADRO DAS PRINCIPAIS DROGAS DIURÉTICAS COM OS MECANISMOS DE AÇÃO E REPERCUSSÕES URINÁRIAS E PLASMÁTICAS

Droga	Urbina						P. asma				Ação renal			
	H ₂ O	Na	K	Cl	HCO ₂	Na	K	Cl	Res. Alc.	Hemodinâmica		Inibição da reabsorção tubular		
										F. G.	F. P. R.	proximal	distal	
														Na e H ₂ O
F. G.		F. P. R.		Na e H ₂ O		H ₂ O								
Mercurial	+++	+++	+	+++	O a +	O a —	— —	++	O	+	++	?	N	
Tiazidas	+++	+++	+++	+++	+	O a —	— —	++	—	?	++	+	N	
Diamox (R)	++	++	+++	— —	+++	O a —	++	— —	O	O	O	++	N	
Aminofilina	+	+	O	+	O	O	O	O	+	+	+	N	N	
Aldactona (R)	++	++	— a +	++	?	O a —	O	?	O	O	?	++	N	
Glicocorticóide sintético	++	+	+	+	?	O	O	O	+	+	+	— a +	++	
Manitol	++	++	+	++	?	O	O	O	?	?	++	N	N	
Albumina humana	+ a ++	++	+	++	?	O	O	O	O a +	O a +	?	?	N	
Digitálico	+	+	+	+	?	O	O	O	+	+	+	?	N	
Simpatolíticos ⁴ (dibenzileno)	++	++	+	?	?	O	O	O	?	?	?	?	N	
Aramine (R)	+	+	+	+	?	O	O	O	+	+	?	?	?	

aumento; (+) discreto; (++) moderado; (+++) acentuado * O = inalterado * diminuição; (—) discreta; (— —) moderada; (— — —) acentuada * N = sem ação * ? = duvidoso.

BIBLIOGRAFIA

1. ALVAREZ, R. R. — The retention of sodium and water in toxemia of pregnancy. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 423-432.
2. ANDRADE, D. R.; CAMPANA, A. O.; NEVES, D. P. — Estudo comparativo de um novo diurético, a 3-Bendroflumetiazida com a clorotiazida em pacientes cirróticos com ascite. *Rev. Assoc. med. Bras.*, 7:196-202, 1961.
3. ATKINSON, M.; LOSOWSKY, M. S. — The mechanism of ascites production in chronic liver disease. *Quart. J. Med.*, 30:153-166, 1961.
4. BARGER, A. C.; MULDOWNY, F. P.; LIEBOWITZ, M. R. — The role of the kidney in the pathogenesis of congestive heart failure. *Circulation*, 20:273-285, 1959.
5. BARTTER, F. C.; MILLS, I. H.; BIGLIERI, E. G.; DELEA, C. — Studies on the control and physiologic action of aldosterone. *Recent Progr. Hormone Res.*, 15:311-344, 1959.
6. BARTTER, F. C.; GANN, D. S. — On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone. *Circulation*, 21:1016-1023, 1960.
7. BARTTER, F. C. — The Clinical Use of Aldosterone Antagonists. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1960.
8. CARBONE, J. V.; MATHEWS, H. B. — The use of prednisone to initiate or potentiate diuresis in chronic hepatic disease with ascites. *Gastroenterology*, 38:52-59, 1960.
9. DAVIS, J. O. — Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure. *Circulation*, 25:1002-1014, 1962.
10. DINGMAN, J. F. — Role of the neurohypophysis in cardiac edema. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 731-737.
11. FARRELL, G. — Adrenoglomerulotropin. *Circulation*, 21:1009-1015, 1960.
12. GAUER, O. H.; HENRY, J. P.; SIEKER, H. O. — Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 4:1-26, 1961.
13. GOODYER, A. V. N.; JAEGER, C. A. — Renal response to nonshocking hemorrhage. Role of the autonomic nervous system and of the renal circulation. *Amer. J. Physiol.* 180:69, 1955.
14. GORNEL, D. L.; LANCSTREMER, R. G.; PAPPER, S.; LOWENSTEIN, L. M. — Acute changes in renal excretion of water and solute in patients with Laennec's cirrhosis, induced by the administration of the pressor amine, metaraminol (aramine). *J. clin. Invest.*, 41:594-603, 1962.
15. GROLLMAN, A. — Water, electrolyte and hydrogen ion changes in congestive heart failure. *In* J. H. Bland: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. Saunders, Philadelphia, 1963, p. 225-246.
16. HEYSSEL, R. M.; MENEELY, G. R. — The role of the kidney in salt and water retention associated with congestive heart failure. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 721-728.
17. HILTON, J. G. — Adrenocorticotrophic action of antidiuretic hormone. *Circulation*, 21:1038-1046, 1960.
18. ISRAEL, S. L. — Hormonal and electrolyte factors in the development of tension menstrual. *In* Moyer & Fuchs: Edema, Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 444-448.
19. JOHNSON, B. B.; LIEBERMAN, A. H.; MULROW, P. J. — Aldosterone excretion in normal subjects depleted of sodium and potassium. *J. clin. Invest.* 37:757-766, 1957.
20. LARAGH, J. H.; STOERK, H. C. — A study of the mechanism of secretion of sodium-retaining hormone (aldosterone). *J. clin. Invest.*, 36:383-392, 1957.
21. LARAGH, J. H. — Hormones and pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone and angiotensin II. *Circulation*, 25:1015-1023, 1962.
22. 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.
23. MILLS, L. C.; MOYER, J. H.; FALUDI, G. — The diuretic effect of digitalis glycosides and the adrenal steroids. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 325-333.
24. MUDGE, G. H.; WEINER, I. M. — The mechanism of action of mercurial and xanthine diuretics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71:344-354, 1958.
25. MURDAUGH JR., H. V.; SIEKER, H. O.; MANFREDI, F. — Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J. clin. Invest.*, 38:834-842, 1959.
26. PAPPER, S. — The role of the kidney in Laennec's cirrhosis of the liver. *Medicine (Baltimore)*, 37:299-316, 1958.
27. 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.
28. PITTS, R. F. — Physiology of the Kidney and Body Fluids. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1963.
29. SAWYER, W. H.; MUNSICK, R. A.; VAN DYKE, H. B. — Antidiuretic hormones. *Circulation*, 21:1027-1037, 1960.
30. SCHEDL, H. P.; BARTTER, F. C. — An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis. *J. clin. Invest.*, 39:248-261, 1960.
31. SHALDON, S.; MAC LAREN, J. R.; SHERLOCK, S. — Resistant ascites treated by combined diuretic therapy. *Lancet*, 1:609-613, 1960.
32. SIMS, E. A. H.; SOLOMON, S. — The role of antidiuretic hormone and of aldosterone in control of water and electrolyte balance. *In* J. H. Bland: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. Saunders, Philadelphia, 1963, p. 65-89.
33. STREETEN, D. H. P. — The hepatic metabolism of adrenocortical steroids and some clinical implications thereof. *Gastroenterology*, 37:643-658, 1959.
34. STREETEN, D. H. P. — The place of endogenous steroids in heart failure. *In* Moyer

- & Fuchs. Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 738-745. 34. TOBIAN, L.; JANECEK, J.; TOMBOULIAN, A. — Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 100:94-96, 1959. 36. VANDER, A. J.; MALVIN, R. L.; WILDE, W. S.; SULLIVAN, L. P. — Reexamination of salt and water retention in congestive heart failure. *Amer. J. Med.*, 25:497-502, 1958. 37. WELCH, C. S. — The role of outflow block and portal hypertension in the production of ascites. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 575-578. 38. WELT, L. G. — Volume receptors. *Circulation*, 21:1002-1008, 1960. 39. WOLF, A. F. — Volume and pressure imbalance in the genesis of edema. *In* Moyer & Fuchs: Edema. Mechanisms and Management. Saunders, Philadelphia, 1960, p. 23-30.