

**Hiponatremia em pacientes com traumatismo cranioencefálico :  
ausência de alteração sanguínea do peptídeo natriurético  
cerebral, aldosterona e vasopressina**

**Karina Nascimento Costa**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Mota

Brasília

2009

ORIENTADOR

PROF. DR. LUIZ AUGUSTO CASULARI ROXO DA MOTA

ÁREA : TERAPIA INTENSIVA

TRABALHO REALIZADO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO  
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL

AUXÍLIO : FAP-DF

Ao meu pai Roberto Santos Costa, doce lembrança do alegre convívio, fonte de tantos ensinamentos que me acompanharão por toda a vida. Sei que você está muito feliz por mim.

À minha mãe Eunice Nascimento Costa, a certeza do apoio nos momentos difíceis, meu porto seguro.

Aos meus irmãos Luana, Rebeca e Marden pela amizade e carinho.

Aos meus sobrinhos Lucas, Yago, Sara, Mariana e Yara pela alegria e por me fazerem sentir parte importante de suas vidas.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Mota agradeço não somente pela oportunidade e confiança, mas também pelo exemplo a seguir.

À Leonardo, Lucas, Rubens, Susyanne e Helen, outrora estudantes, agora iniciando a jornada como médicos, pela inestimável colaboração na coleta dos dados, sem vocês esse sonho teria sido mais difícil de ter sido alcançado.

Ao Dr. André Meireles Borba pela assessoria com a língua inglesa.

Ao Dr. Eduardo Freitas pela cuidadosa análise estatística

Ao laboratório EXAME, que com extremo profissionalismo realizou as dosagens laboratoriais, em especial ao Dr. Hugo Mundim, Jefferson Mitre e Marlene.

À toda equipe do laboratório de emergência do HBDF pela gentil acolhida, paciência e competência na realização diária dos exames.

À toda a equipe médica e de enfermagem das UTI Pediátrica, Trauma e Clínica – Cirúrgica do Hospital de Base do Distrito Federal pelo apoio e colaboração.

Aos pacientes, objetivo final de todo o nosso trabalho.

## INDICE

LISTA DE FIGURAS -----	07
LISTA DE TABELAS-----	08
LISTA DE ABREVIATURAS-----	09
RESUMO .....	10
ABSTRACT -----	15
INTRODUÇÃO .....	16
HIPONATREMIA NO PACIENTE NEUROLÓGICO .....	16
SÍNDROME CREBRAL PERDEDORA DE SAL E SECREÇÃO INA – PROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO .....	18
PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS .....	25
PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS ATRIAL E CEREBRAL EM PACI – ENTES COM DOENÇA NEUROLÓGICA .....	27
MECANISMOS DE LESÃO CEREBRAL APÓS O TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICOS .....	35
OBJETIVOS.....	38
MÉTODOS.....	39
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	46
RESULTADOS .....	47
DISCUSSÃO .....	60
CONCLUSÕES.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS -----	98

## I - LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Sódio plasmático durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia e com normonatremia

**Figura 2** - Diurese durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia e com normonatremia

**Figura 3** – Sódio urinário durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia e com normonatremia

**Figura 4** - Oferta de sódio durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia e com normonatremia

## II - LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Características demográficas dos 26 pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico.

**Tabela 2** – Lesões observadas na tomografia computadorizada de crânio nos 26 pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico

**Tabela 3** – Lesões associadas nos 26 pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico.

**Tabela 4** – Parâmetros hemodinâmicos no sétimo dia seguindo o trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia e nos com normonatremia

**Tabela 5** - Diurese, oferta de sódio, balanço hídrico e de sódio, sódio plasmático e urinário, potássio plasmático nos dias 6 e 7 seguindo o trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia e nos com normonatremia

**Tabela 6** - Dosagem de ácido úrico e osmolalidade nos dia 1, 5, 7 e 10 seguindo o trauma e hematócrito no dia 7 seguindo ao trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia e nos com normonatremia

**Tabela 7**- Dosagens de peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, vasopressina, no dia 7 seguindo ao trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia e nos com normonatremia

### III - LISTA DE ABREVIATURAS

**SCPS**- Síndrome cerebral perdedora de sal

**SSIHAD** – Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético

**HBDF**- Hospital de Base do Distrito Federal

**TCE**- Traumatismo crânio-encefálico

**ADH** – Hormônio antidiurético

**BNP**- Peptídeo natriurético cerebral

**ANP**- Peptídeo natriurético atrial

**FEurato** – Fração de excreção do urato

**CNP**- Peptídeo natriurético tipo-C

**NT-proBNP**- Amino-terminal pro-BNP

**DNP**- Peptídeo natriurético dendroaspis

**cGMP**- Guanosina 3' 5' monofosfato

**VEGF**- Fator de crescimento do endotélio vascular

**SRA**- Sistema renina-angiotensina-aldosterona

**PVC**- Pressão venosa central

**PIC**- Pressão intracraniana

## **IV - RESUMO**

### **Introdução:**

Hiponatremia é comum no paciente neurocirúrgico crítico e está associada a taxas elevadas de morbimortalidade. Dentre as causas de hiponatremia podemos citar a síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS) e a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIHAD). Pacientes com SSIHAD e SCPS possuem manifestações clínicas idênticas, inclusive com as mesmas causas intracerebrais e o diagnóstico diferencial muitas vezes é difícil. A fisiopatologia da SCPS não está clara. Tem sido postulada seqüência de eventos, em que uma substância liberada em resposta a lesão cerebral causaria comprometimento no transporte tubular renal, com resultante diminuição no volume efetivo vascular. Os peptídeos natriuréticos podem ser essas substâncias.

### **Objetivos**

Os objetivos da pesquisa foram os seguintes:

- 1) avaliar a frequência de hiponatremia em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico grave, isto é, classificados na escala de coma de Glasgow igual ou menor a nove.
- 2) investigar a causa da hiponatremia em relação a síndrome cerebral perdedora de sal e a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
- 3) analisar as concentrações séricas de peptídeo natriurético cerebral nesses pacientes e verificar se existe correlação entre seus níveis e a hiponatremia.

4) analisar as concentrações séricas de aldosterona e verificar se estão correlacionados à hiponatremia e aos níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral.

5) analisar os níveis de vasopressina e verificar se tem correlação com a hiponatremia.

### **Métodos:**

Estudo observacional, analítico e prospectivo, envolvendo pacientes com traumatismo cranioencefálico, internados na Unidade de Terapia Intensiva do Trauma, do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), no período de dezembro de 2004 a julho de 2005. O período de observação foi de 10 dias.

Os seguintes parâmetros clínicos e epidemiológicos foram observados: idade, sexo, causa do traumatismo cranioencefálico (TCE), classificação na escala de coma de Glasgow à admissão, local do acidente, achados na tomografia computadorizada de crânio realizada à admissão na unidade de politraumatizados.

No sangue, os parâmetros laboratoriais avaliados diariamente foram sódio, potássio, hematócrito; no sétimo dia de observação: peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, vasopressina; nos dias 1, 5, 7 e 10 de observação: ácido úrico, osmolalidade sérica. Na urina foi realizada a dosagem diária do sódio. Também foi realizado o controle diário de diurese e balanço hídrico.

A monitorização hemodinâmica incluiu pressão arterial sistólica e diastólica não invasiva e frequência cardíaca. Quando indicada pela equipe médica assistente, foi realizada a monitorização da pressão intracraniana e da pressão venosa central.

Foram incluídos pacientes vítimas de TCE, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Trauma, do HBDF, que apresentassem graduações na escala de coma de Glasgow igual ou menor do que 9

Foram excluídos os pacientes portadores de cardiopatia (insuficiência cardíaca, cardiopatia congênita) e de insuficiência renal aguda ou crônica, aqueles que apresentassem sinais clínicos de morte encefálica à admissão, os que receberam corticóide e diurético no decorrer do período de observação e os com acompanhamento na UTI por menos de 10 dias.

Para análise estatística foi utilizada a regressão linear múltipla para se estudar a relação entre sódio plasmático e as variáveis peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, vasopressina, diurese, osmolalidade, oferta de sódio e sódio urinário no sétimo dia de observação. Para analisar o comportamento das variáveis, sódio urinário e plasmático, diurese e oferta de sódio durante os dez dias de observação nos grupos com ou sem hiponatremia, foi utilizada a análise de dados longitudinais. Para efeito de análise utilizou-se um modelo de regressão linear de efeitos mistos. A correlação linear de Pearson foi utilizada para as variáveis, peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, sódio plasmático e sódio urinário, no sétimo dia de observação. O teste t foi utilizado para comparar variáveis entre os grupos de normonatremia e hiponatremia. Para efeito de análise utilizou-se um nível de significância de  $p < 0,05$ . Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão, para todas variáveis estudadas. O programa aplicativo utilizado foi o SAS versão 9.1.

## **Resultados**

Foram avaliados 26 pacientes. Nove (34,6%) apresentaram hiponatremia, com sódio sérico menor ou igual a 130 mEq/l, totalizando 20 episódios e ocorrendo mais frequentemente no dia 6 (quatro pacientes) e no dia 7 (cinco pacientes). No período descrito anteriormente (sexto e sétimo dias) os pacientes com hiponatremia apresentaram maiores valores de sódio urinário ( $134,1 \pm 33$  mEq/l), potássio sérico

( $4,4 \pm 0,3$  mEq/l  $p < 0,01$ ) e diurese ( $215,4 \pm 73,1$  ml/h;  $p = 0,01$ ), além de balanço hídrico negativo ( $p < 0,01$ ). As dosagens de peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, vasopressina mantiveram-se dentro dos limites da normalidade e não foi observada relação entre o sódio plasmático e o peptídeo natriurético cerebral, aldosterona ou a vasopressina.

Analisando o comportamento das variáveis, sódio plasmático e urinário, diurese e oferta de sódio durante os 10 dias, observamos que, com relação ao comportamento do sódio plasmático os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram tendência linear decrescente enquanto que o grupo da normonatremia tendeu a comportamento constante. O comportamento da diurese praticamente não diferiu entre os dois grupos, ou seja, esses valores tenderam a crescer inicialmente e decair no final. Contudo, os valores médios no grupo com hiponatremia foram superiores aos valores médios do grupo com normonatremia.

Com relação ao sódio urinário, os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram no primeiro dia valor médio de 177,2 mEq/l, enquanto que os pacientes no grupo com normonatremia tinham valor de 127,7 ,Eq/l, sendo a diferença entre esses valores estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ). O comportamento dos dois grupos praticamente não diferiu, mas o grupo da hiponatremia apresentou valores maiores quando comparados com o grupo da normonatremia.

Quanto à oferta de sódio, os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram oferta média de sódio ao longo dos 10 dias levemente superior ao do grupo com normonatremia, mas sem significância estatística ( $p = 0,86$ ). Observou-se ainda que os valores dessa variável permaneceram constantes ao longo dos dez dias para os dois grupos.

**Conclusões:**

A causa mais provável da hiponatremia foi síndrome cerebral perdedora de sal e não houve correlação do peptídeo natriurético cerebral e da vasopressina com o nível sérico de sódio. A natriurese e conseqüente hiponatremia podem ter tido como causas a natriurese de pressão e a desalinização.

**Palavras-Chave:**

Hiponatremia; traumatismo cranioencefálico; síndrome cerebral perdedora de sal; peptídeo natriurético cerebral; aldosterona; vasopressina; síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

**V - ABSTRACT**

**Objectives.** To study any possible relation between hyponatremia following brain injury and the presence of cerebral salt-wasting syndrome (CSWS) or the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), and if vasopressin, brain natriuretic peptide (BNP) and aldosterone have a role in its mechanism.

**Methods.** Patients with brain injury admitted to the intensive care unit were included and had their BNP, aldosterone and vasopressin levels dosed on day 7.

**Results.** Twenty six adult patients were included in the study. Nine (34.6%) had hyponatremia and presented with a negative water balance and higher values of urinary sodium, serum potassium and diuresis than patients with normonatremia. The serum levels of BNP, aldosterone, and vasopressin were normal and no relation was observed between plasma sodium and BNP, aldosterone or vasopressin.

**Conclusions.** The most likely cause of hyponatremia was CSWS and there was no correlation between BNP, aldosterone and vasopressin with serum sodium level.

**Key words:** Hyponatremia - brain injury - natriuretic peptide – aldosterone - vasopressin.

## 1 – INTRODUÇÃO

### 1.1 - HIPONATREMIA NO PACIENTE NEUROLÓGICO

Hiponatremia é um distúrbio importante e comum no paciente neurocirúrgico crítico. Desordens neurocirúrgicas como a hemorragia subaracnóide, meningite bacteriana, tumores e abscessos cerebrais e hematoma subdural estão associadas a taxas de incidência relativamente altas de hiponatremia. No período pós-operatório de cirurgia transesfenoidal e de neuromas acústicos esse distúrbio também pode acontecer (CASULARI et al., 2004; FRASER & STIEG, 2006). Em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) a incidência desse distúrbio também é alta, correspondendo a 10 a 34% dos pacientes neurocirúrgicos (GAO et al., 2006).

Sherlock et al. (2006) analisaram, retrospectivamente, 316 pacientes admitidos com diagnóstico de hemorragia subaracnóide e observaram que 175 desses apresentaram hiponatremia definida como sódio menor que 135 mEq/l e 62 apresentaram níveis séricos de sódio menores que 130 mEq/l. A hiponatremia foi associada a maior período de internação. A etiologia mais comum para esse distúrbio eletrolítico foi síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIHAD).

Mais recentemente foram avaliados 40 pacientes com doenças neurológicas agudas, com e sem hiponatremia, medindo-se os volumes de sangue, plasma e de hemáceas e foi verificado que não havia diferença entre os dois grupos e assim, os autores concluíram que aqueles que apresentavam hiponatremia tinham como diagnóstico mais provável a SSIHAD (BRIMIOULLE et al, 2008)

Pacientes com hiponatremia podem apresentar os seguintes sintomas: cefaléia, anorexia, náusea, vômito, confusão mental e letargia. Com a diminuição dos níveis de sódio pode ocorrer demora da resposta a estímulos, insuficiência respiratória, bradicardia, dilatação pupilar e instabilidade hemodinâmica. Se a hiponatremia não for corrigida o paciente pode evoluir para convulsões, edema cerebral, apnéia, coma e morte (CASULARI et al., 2004; FRASER & STIEG, 2006).

A hiponatremia, então, está associada a taxas elevadas de morbimortalidade (SAYAMA et al., 2000; FRASER & STIEG, 2006), e pelo fato de ser comum no paciente neurocirúrgico se constitui em importante fator que interfere na evolução desses pacientes. Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo da hiponatremia são importantes para a evolução favorável do paciente neurocirúrgico crítico.

Quanto à etiologia da hiponatremia, em 1950, Peters et al. descreveram três pacientes com doenças intracranianas que apresentaram hiponatremia (sódio sérico menor que 120 mEq/l), com natriurese que respondia à reposição de sódio. Os autores especularam que a perda renal de sódio pode ocorrer na doença cerebral quando a secreção de hormônio adrenocorticotrófico é interrompida, levando à diminuição da secreção de mineralocorticoide adrenal, ou pode ocorrer como um meio de alteração direta do controle neuronal sobre os rins. Esse estudo foi o primeiro a constatar a existência da síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS).

Em 1954, Cort também descreveu a mesma síndrome (hiponatremia e natriurese associada à lesão cerebral) que achou ser causada por um defeito na reabsorção tubular de sódio que seria ocasionada pela lesão no sistema nervoso central.

## **1.2 - SÍNDROME CEREBRAL PERDEDORA DE SAL E SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO**

A síndrome cerebral perdedora de sal pode ser definida como a perda renal de sódio durante doença intracraniana, levando a hiponatremia e diminuição do volume extracelular (HARRIGAN, 2001; CERDÀ-ESTEVE et al., 2008). Pode, ainda, ser definida como diagnóstico de exclusão em pacientes com presença de lesão intracraniana e excreção anormal de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , sem nenhuma outra causa evidente (BISMARCK et al., 2006).

Em 1957, Schwartz et al. descreveram dois pacientes com carcinoma broncogênico, hiponatremia e natriurese. Embora não tenha sido realizada dosagem do hormônio antidiurético (ADH), os achados clínicos e laboratoriais anormais nesses pacientes, sugeriram a secreção inapropriada desse hormônio baseado na semelhança entre esses dois pacientes e indivíduos normais que recebiam ADH e água. Desde então foi descoberta a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIHAD) que é definida como hiponatremia menor do que 135 mEq/l; osmolalidade menor que 280 mOsm/l, devido à expansão de volume extracelular e aumento do volume plasmático; relativa hipertonciedade da urina em relação ao sangue, com excreção de sódio maior do que 20 a 25 mmol/l e ausência de desidratação (WHITAKER et al., 1985; WEINAND et al., 1989; TAYLOR et al., 1995). Vale ressaltar que em muitos pacientes com SSIHAD, o valor absoluto do ADH não está tão alterado assim, sendo reconhecido como excessivo somente em função da osmolalidade sérica desproporcionalmente baixa, ou seja, para

determinado valor baixo de osmolalidade deveria corresponder um valor igualmente baixo de ADH (WEINAND et al., 1989).

São descritos quatro tipos da SSIHAD: A – caracterizada pela secreção irregular do hormônio antidiurético; B – secreção basal elevada do ADH independente da regulação normal da osmolalidade; C - em que o osmostato está regulado para baixo, ocasionando secreção inadequada do ADH; e D- em que o ADH é indetectável, e o problema não está ainda totalmente esclarecido, mas pode ser causado por uma mutação que ativa o receptor V2 para vasopressina. Assim, devido ao fato de que nem todos os pacientes com a SSIHAD terem níveis elevados de HAD, o termo síndrome da antidiurese inapropriada é proposto em substituição ao termo síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ROBERTSON, 2006; ELLISON & BERL, 2007).

Após a identificação da SSIHAD, a hiponatremia apresentada por pacientes com doenças do sistema nervoso central, foi quase que exclusivamente atribuída a essa entidade clínica e a SCPS foi esquecida (YAMAKI et al., 1992). Posteriormente, alguns estudos mostraram que 14% dos pacientes com SSIHAD não apresentavam alterações na concentração sérica do hormônio antidiurético (HARRIGAN, 2001). Outro achado intrigante foi que alguns pacientes que preenchiam os critérios laboratoriais para SSIHAD, apresentavam hipovolemia ao invés de euvolemia ou hipervolemia. Trabalho experimental, em que macacos foram submetidos à hemorragia subaracnoide, não encontrou alteração no hormônio antidiurético, e ainda concluiu que a hiponatremia foi secundária à natriurese, achados não compatíveis com a SSIHAD (NELSON et al, 1984)

Vários trabalhos se seguiram e apontaram para a existência da síndrome cerebral perdedora de sal, sendo que três aspectos foram levantados: 1) um balanço

negativo de sal precede ou acompanha o desenvolvimento da hiponatremia em muitos pacientes com doença intracraniana; 2) esses pacientes são hipovolêmicos, um estado incompatível com a SSIHAD; e 3) esses pacientes respondem melhor à reposição de volume e sódio, diferentemente dos pacientes com SSIHAD, que são tratados com restrição de volume (HARRIGAN, 2001).

A fisiopatologia da síndrome cerebral perdedora de sal não está clara. Os mecanismos pelos quais as doenças intracranianas levam a perda renal de sal podem ser pela influência na reabsorção renal de sódio, por mecanismos humorais ou neurais (HARRIGAN, 2001).

Foi postulada uma seqüência de eventos em que uma substância liberada em resposta a lesão cerebral causaria comprometimento no transporte tubular renal, com resultante diminuição no volume efetivo vascular (OH & CARROLL, 1999). Os peptídeos natriuréticos cerebral ou atrial podem ser essas substâncias.

Outra hipótese é que o traumatismo cranioencefálico possa levar à diminuição do tônus simpático do rim produzindo, conseqüentemente, à inibição da renina e da aldosterona, com redução da reabsorção de sódio à nível do túbulo proximal (MATUTE et al., 2007)

Pacientes com SSIHAD e SCPS possuem manifestações clínicas idênticas, inclusive com as mesmas causas intracerebrais, e o diagnóstico diferencial pode ser difícil (MAESAKA et al., 1999; OH & CARROLL, 1999). Os portadores dessas síndromes apresentam hiponatremia, hipo-osmolalidade do soro, osmolalidade urinária maior do que osmolalidade do soro e concentração de sódio urinário maior que 20 mEq/l (MAESAKA et al., 1999).

No entanto, é fundamental o diagnóstico diferencial entre essas duas síndromes, já que as fisiopatologias e os tratamentos são diferentes. O tratamento

com restrição de líquidos na SCPS, como para a SSIHAD, pode ocasionar depleção de volume e diminuição da perfusão do cérebro, provocando assim mais lesão cerebral (HASAN et al., 1990) e aumento na taxa de mortalidade (WIJDICK et al., 1985 ). A infusão de sódio na SSIHAD, como na SCPS, pode ocasionar mielinose pontina ou extrapontina (SALVESEN, 1998; NAKANO et al.,1996) e a suplementação de líquidos pode intensificar a hiponatremia e anormalidades do sistema nervoso central (MAESAKA et al., 1999; SHIVAKUMAR et al., 1994).

A hipovolemia na SCPS e euvolemia ou hipervolemia na SSIHAD pode ser a mais importante diferença entre as duas síndromes (MAESAKA et al., 1999; OH & CARROL, 1999). A presença da SCPS requer documentação de depleção de volume e que seja devida à perda renal de sódio (OH & CARROL, 1999). O ganho de peso (2 a 3 kg), durante o período de hiponatremia, torna mais provável o diagnóstico de SSIHAD, já que o excesso de hormônio antidiurético provoca retenção de água e ganho de peso, o que não ocorreria com a SCPS (WIJDICKS et al., 1985; ANDREWS et al., 1986; ISHIKAWA et al., 1987; YAMAKI et al., 1992). No entanto, a avaliação do ganho de peso apresenta alguma dificuldade quando o paciente está inconsciente ou impossibilitado de se locomover.

A hipovolemia poderia ser diagnosticada pela hipotensão postural e taquicardia que melhorariam com a infusão de sódio (ANDREWS et al., 1986; SIVAKUMAR et al., 1994; ATKIN et al., 1996; MAESAKA et al., 1999). Porém, pacientes cronicamente doentes e acamados, podem ter hipotensão postural sem ter necessariamente depleção de volume (OH & CARRELL,1999). A medida da pressão venosa central é útil para determinar o estado volêmico nesses pacientes (WIJDICKS et al.,1985; ATKIN et al.,1996; SIVAKUMAR et al., 1994). Os aumentos da relação uréia/creatinina no soro e do hematócrito são interpretados

como depleção de volume (WIJDICKS et al,1985; MAESAKA et al., 1999), mas esses nem sempre estão presentes na SCPS, tornando-os de limitado valor diagnóstico (MAESAKA et al,1999). A determinação de volume sanguíneo por métodos radioisotópicos é útil, mas de difícil realização na prática clínica (NELSON et al., 1984; WIJDICK et al,1985; SIVAKUMAR et al., 1994; MAESAKA et al., 1999).

O teste da furosemida foi desenvolvido no serviço de neurocirurgia do HBDF, partindo do pressuposto de que a furosemida, quando utilizada no tratamento da SSIHAD, provoca diurese hipoosmótica e rápida normalização do sódio. O teste consiste na injeção endovenosa de furosemida (20 mg), com coleta de amostra de sangue para dosagem de sódio basal (tempo 0) e após a cada hora, durante seis horas. Em estudo que compreendeu 12 pacientes com a SCPS, vítimas de traumatismos crânio encefálicos (11 homens e uma mulher), com idade entre 11 e 40 anos e classificados nos graus 7 e 8 na escala de coma de Glasgow, foi observado que a hiponatremia surgiu em torno do 7º dia após o trauma e, concomitantemente, observou-se natriurese de  $180 \pm 30$  mEq/l, com diurese entre 2.200 à 3.100 ml/24 h. Dentre os pacientes havia uma com SSIHAD, e que desenvolveu diabetes insipidus nos quatro primeiros dias de pós-operatório e hiponatremia, com nadir no sétimo dia, quando foi realizado o teste. A infusão de furosemida provocou um aumento significativo dos níveis de sódio na paciente com SSIHAD e uma diminuição ou manutenção dos níveis baixos de sódio nos pacientes com SCPS, sendo discriminatório entre as duas síndromes (CASULARI et al,2004).

A intensidade da hiponatremia não discrimina entre SCPS e SSIHAD, pois ambas podem ter sódio extremamente baixo, apesar de na SCPS haver a tendência

a ter menores níveis, pelo fato da perda renal de sódio ser mais intensa (GANONG & KAPPY,1993). A época de surgimento da hiponatremia não ajuda no diagnóstico diferencial, já que em ambas as síndromes, é descrito nadir em torno do 7º dia (WHITAKER et al., 1985, TAYLOR et al., 1995; SANE et al.,1994 ; OLSON et al., 1997; KELLY et al.,1995).

A natriúria é mais intensa na SCPS (WIDJDICK et al., 1985) devido às diferenças na fisiopatologia das duas síndromes. Na SCPS, provavelmente, o excesso de produção de peptídeo natriurético cerebral (BNP) e os níveis baixos de aldosterona (BERENDES et al.,1997) provocariam a intensa perda renal de sódio. Já a excreção aumentada de sódio pelos rins na SSIHAD é devida à expansão do volume conseqüente à retenção de água.

O fluxo urinário é maior na SCPS devido à natriurese induzir diurese concomitante (UYGUN et al.,1996); ao contrário, na SSIHAD o débito urinário diminui devido ao excesso de ADH (GANONG & KAPPY,1993).

Existem dificuldades em determinar se o aumento do ADH é devido à SSIHAD ou se seria uma resposta normal à queda de volume que ocorre na SCPS (OH & CARROLL, 1999). Os poucos trabalhos que mediram ADH em portadores de SCPS mostraram diminuição dos seus níveis (GANONG & KAPPY,1993; WIDJDICK et al.,1985) ou os níveis de ADH foram iguais em normo e hiponatrêmicos (OLSON et al.,1997 ).

Peptídeo natriurético cerebral sérico estaria aumentado na SCPS e baixo ou normal na SSIHAD (BERENDES et al., 1997; TOMIDA et al., 1998). Os níveis de aldosterona podem ser úteis, pois na SCPS estão baixos, mas na SSIHAD podem ou não estar elevados (WIDJDICK et al.,1985; GANONG & KAPPY,1993; BERENDES et al., 1997). Já a atividade de renina está diminuída em ambas as

síndromes. Apesar da depressão de volume vascular encontrada na SCPS, não existe hiperaldosteronismo secundário e hipocalcemia (OH & CARRELL,1999).

É proposto que a liberação do ADH, peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) seja uma resposta fisiológica às doenças cerebrais. Um mecanismo proposto para a liberação do ADH, é o desvio da curva de osmolalidade-vasopressina. Assim, a retenção de água resultante, ajudaria a prevenir a contração de volume e o infarto cerebral. Peptídeos natriuréticos, por seus efeitos renais, podem ajudar a diminuir a pressão intracraniana e, por seus efeitos vasodilatadores, ajudar a prevenir o vasoespasm. Entretanto, a secreção inapropriada de peptídeos natriuréticos, resultaria na exacerbação do vasoespasm. Assim, a secreção do ADH, ANP e BNP pode fazer parte de um ciclo regulatório, em que a SCPS e a SSIHAD são os dois extremos de um sistema que normalmente é balanceado (BERGER et al, 2002).

Na SSIHAD ocorre diminuição do ácido úrico ( $< 4$  mg/dl) no soro devido a um defeito no transporte renal de urato ou um aumento ( $> 10\%$ ) da fração de excreção do urato (FEurato). Ambos retornam ao normal após a correção da hiponatremia pela restrição de líquido. Mais recentemente foi demonstrado que a FEurato tem maior acurácia para o diagnóstico de SSIHAD em pacientes hiponatrêmicos em uso de diurético (FENSKE et al, 2008). Na SCPS os níveis de ácido úrico estariam maior de 4 mg/dl e o FEurato  $<10\%$  (MAESAKA et al., 1999).

Para o tratamento da SSIHAD é descrita a restrição hídrica (CASULARI et al.,2007). Para o tratamento da SCPS, além da reposição volêmica e de sal, é relatado o uso do acetato de fluodrocortisona, um mineralocorticoide que age diretamente no túbulo renal, aumentando a reabsorção de sódio (ISHIKAWA et al,

1987; SAKARKAN & BOCCHINI, 1998; MORI et al, 1999; ORUCKAPTAN et al., 2000; CASULARI et al.,2007; PAPADIMITRIOU et al, 2007)

### **1.3 - PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS**

Peptídeos natriuréticos compreendem os peptídeos natriuréticos atrial (ANP), cerebral (BNP), tipo C (CNP), e o recém descoberto peptídeo natriurético dendroaspis - tipo D (DNP), com ações natriurética, diurética, vasorelaxante e antimitótica que juntas agem na manutenção da homeostase cardiovascular (PANDEY, 2005).

O prohormônio do ANP é sintetizado principalmente pelos miócitos atriais. O prohormônio tem 126 aminoácidos com propriedades hipotensoras, natriuréticas, diuréticas e/ou caliuréticas (WITTHAUT, 2004). As ações do ANP no sistema nervoso central incluem a neuromodulação da pressão sanguínea, a regulação da produção de líquido e influência na secreção da hipófise (LEVIN et al., 1992).

O BNP foi originalmente isolado do cérebro de porco (SODOH et al.,1988) e consiste de 26 resíduos de aminoácidos. A estrutura é semelhante ao ANP, com ações natriuréticas e vasodilatadoras similares. Posteriormente, o BNP humano, consistindo de 32 resíduos de aminoácidos, foi isolado do átrio humano (KAMBAYASHI et al., 1990). O prohormônio tem 108 aminoácidos (WITTHAUT, 2004). O BNP é primariamente secretado nos ventrículos cardíacos em resposta ao aumento da tensão nas paredes desse. Nos miócitos, o pro-BNP é quebrado em um fragmento biologicamente ativo e outro inativo, o amino-terminal pro-BNP (NT-proBNP), ambos liberados na circulação. Os efeitos do BNP no balanço hídrico e no

tônus vascular em indivíduos saudáveis são similares aos atribuídos ao ANP (COSTELLO et al.,2006).

O CNP foi originalmente encontrado no cérebro e depois foi comprovada a sua presença no coração. Assim, o CNP é detectado nas artérias coronárias em humanos e na circulação periférica em células endoteliais de veias e artérias em seres humanos (JASON et al., 2005). A ação desse peptídeo é basicamente a de um parahormônio, promovendo a dilatação venosa e inibindo a proliferação de fibroblastos e células da musculatura lisa vascular (COSTELLO et al.,2006).

O membro mais recente dessa família é o DNP que foi isolado do veneno da cobra *Dendroapis augusticeps* e, posteriormente, foi igualmente isolado do plasma e miocárdio de seres humanos. Foi demonstrado que esse novo peptídeo é similar estrutural e funcionalmente aos outros três peptídeos (KHURANA et al., 2004).

Quando liberados na circulação sanguínea os peptídeos natriuréticos apresentam ações biológicas diversas que incluem: inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, supressão da liberação da vasopressina, vasodilatação sistêmica, pulmonar e coronariana e promoção de natriurese e diurese (ABDULLA, 2001; COSTELLO et al.,2006).

Os receptores dos peptídeos natriuréticos estão amplamente distribuídos no endotélio vascular, miocárdio e rins e quando os peptídeos se ligam a esses receptores ativam a enzima guanilil ciclase, levando a produção de guanosina 3'5'-monofosfato (cGMP). Nos rins, os peptídeos natriuréticos promovem a diurese por vários mecanismos, incluindo o aumento da taxa de filtração glomerular, aumento da síntese de prostaglandina E<sub>2</sub>, levando a inibição da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase e inibição da reabsorção de sódio no ducto coletor. Influência indireta, a nível renal, inclui inibição dos efeitos do sistema nervoso simpático e da angiotensina II na reabsorção

de sódio pelo túbulo proximal, inibição da produção da aldosterona, levando à diminuição da reabsorção de sódio, e inibição do efeito da ADH no ducto coletor medular. Os peptídeos natriuréticos são removidos da circulação pela ligação com receptores de depuração e pela degradação por endopeptidases (TOTSUNE et al., 1994; DENUS et al., 2004; MAACK, 2006).

#### **1.4 - PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS ATRIAL E CEREBRAL EM PACIENTES COM DOENÇA NEUROLÓGICA**

É demonstrado aumento dos níveis de BNP no líquido de pacientes vítimas de TCE, em especial naqueles com aumento da pressão intracraniana, muito embora não seja observada alteração significativa da barreira hematoencefálica (KIRCHHOFF et al., 2006). Então a liberação do BNP do coração para a circulação periférica não explicaria sua alta concentração no líquido de pacientes com hemorragia subaracnóide e TCE (TOGASHI et al., 1991). Surge então a hipótese de que o BNP seja produzido principalmente em território cerebral.

Estudos demonstraram a presença de BNP no cérebro de animais e humanos. Foi detectado, pela técnica de radioimunoensaio, em cérebros de três pacientes, sem doenças neurológicas ou psiquiátricas, nas regiões do córtex cerebral, tálamo, cerebelo, ponte e hipotálamo (TAKAHASHIK et al., 1992). Em macacos foi demonstrada a presença de imunoreatividade do BNP nos núcleos paraventricular, periventricular e supraóptico do hipotálamo (ABDELALIM et al., 2006). Os autores ressaltam que a presença de BNP em área onde a vasopressina é altamente expressa, pode indicar um significado funcional, pois estudos prévios (YAMADA et al., 1988) indicam que a

injeção intraventricular de BNP tem efeito inibitório sobre a secreção de vasopressina no hipotálamo.

Foi constatada a presença de imunoreatividade para BNP na árvore cerebrovascular de ratos na artéria carótida interna, na cerebral média e anterior e nas artérias comunicantes posteriores. Os autores fazem hipótese de que o BNP possa ter papel na manutenção do fluxo sanguíneo cerebral na hemorragia subaracnóide e na enxaqueca (SAPER et al,1990).

Em pacientes com ruptura de aneurisma de artéria comunicante anterior houve aumento significativo da concentração sérica de BNP quando comparado com pacientes que apresentaram aneurismas rotos em outras topografias indicando, assim, que houve dano mecânico no hipotálamo anterior (TSUBOKAWA et al,2004). Foi observada em 169 pacientes com hemorragia subaracnóide, que aqueles com aneurisma da artéria comunicante anterior apresentavam mais hiponatremia, e esse fato foi atribuído à lesão do hipotálamo, fonte de BNP (SAYAMA et al, 2000).

Outros trabalhos experimentais e clínicos demonstraram que os ANP e BNP são produzidos em várias partes do cérebro, em especial no hipotálamo (LEVIN et al.,1991; HUANG et al., 1992; RODRIGUES et al., 1993, RAIDOO et al., 1998).

O TCE pode ocasionar comprometimento da circulação cerebral e traumas da árvore cerebrovascular levando a liberação do BNP com conseqüente aumento da concentração sanguínea dessa substância bem como seus efeitos natriuréticos. O BNP pode ser liberado por meio de sinais humorais e paracrinos (catecolaminas, endotelinas e vasopressina) e também como resposta à hipóxia (SVIRI et al.,2003).

A influência das catecolaminas foi demonstrada em trabalho experimental onde células de hipotálamo de rato foram cultivadas com epinefrina e noraepinefrina e houve aumento significativo, dose dependente, da secreção de ANP e esse efeito foi bloqueado

pelo uso prévio de antagonista de receptor adrenérgico  $\alpha_2$ . Esses dados sugerem um papel da noraepinefrina e da epinefrina sobre a ANP, mediado por seus receptores (HUANG et al.,1992).

O BNP pode estar aumentado no TCE em resposta à liberação de catecolaminas endógenas, como a noradrenalina, que é estimulada pelo estresse produzido pelo traumatismo (SVIRI et al,2003). No acidente encefálico isquêmico o estímulo simpático, com liberação de catecolaminas, pode causar efeitos tóxicos no miocárdio, levando à disfunção contrátil, necrose e apoptose de miócitos cardíacos. A atividade simpática pode levar também à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de vias de ativação de endotelina, acúmulo anormal de cálcio, liberação de citocinas inflamatórias, estresse oxidativo e mecânico, causando a lesão miocárdica (ILTUMUR et al.,2006).

A influência da vasopressina na produção do ANP foi demonstrada quando neurônios do diencéfalo de fetos de ratos foram cultivados com vasopressina e observou-se significativo aumento na secreção do ANP que foi dose relacionado (LEVIN et al.,1992).

A endotelina aumenta a produção de ANP em neurônios diencefálicos (LEVIN et al,1991). A endotelina 3, injetada no terceiro ventrículo de ratos, levou a natriurese, dose relacionada, que se iniciava 20 minutos após a injeção e também ao aumento do nível sérico de ANP (RODRIGUES et al.,1993).

A produção da endotelina no sistema nervoso central após o TCE, em especial no córtex e hipocampo, está relacionada ao óxido nítrico, conforme trabalho experimental em que ratos foram submetidos a traumatismo craniano e tratados com inibidores da enzima óxido nítrico sintetase. Foi observado que o fluxo cerebral, normalmente diminuído após o TCE, foi reduzido de forma acentuada e permaneceu

assim por mais de 48 horas. A expressão da endotelina 1 aumentou 2 a 3 vezes após e TCE e 5 a 6 vezes após a inibição da produção do óxido nítrico (STEINER et al., 2004).

O traumatismo craniano aumenta 4,9 vezes a concentração de endotelina 1 no líquor e, também, diminui o diâmetro de arteríolas na pia mater. A vasopressina, por sua vez, ocasiona a vasodilatação em pequenas artérias e arteríolas cerebrais, mas em cérebros que sofreram traumatismo, ocasiona vasoconstricção. Assim, naqueles pacientes que sofreram TCE a vasopressina ocasionaria a liberação da endotelina 1 que, por sua vez, levaria à vasoconstricção de vasos cerebrais (ARMSTEAD, 1996). Essa hipótese foi corroborada pelo trabalho de LEVIN et al.(1992), onde foi demonstrado que a vasopressina e a angiotensina aumentam a expressão do gen da endotelina.

A isquemia é um importante evento no traumatismo craniocéfálico e na liberação da endotelina. Então, como o cérebro que sofreu traumatismo desenvolve isquemia? Após o TCE ocorre hipoperfusão do tecido cerebral que se inicia 1 a 3 horas após o traumatismo e pode permanecer por mais de 48 horas. Óxido nítrico e endotelina 1 são importantes na manutenção da autoregulação vascular cerebral e estão envolvidos na redução prolongada do fluxo sanguíneo que se segue ao TCE. (STEINER et al., 2004). Apesar dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela lesão cerebral secundária ao TCE permanecerem ainda sem ser completamente compreendidos, existe evidências de que o edema e o *swelling* cerebral têm papel importante na gênese dessa lesão (KIRCHHOFF et al., 2006).

Podemos então inferir que a liberação de BNP após o traumatismo cranioencefálico está associada com a intensidade da isquemia cerebral, refletindo a biossíntese e secreção aumentadas do tecido cerebral isquêmico, especialmente do hipotálamo, local em que o BNP é sintetizado.

O dano vascular pode ser responsável pelo vasoespasmo e pelo aumento da secreção de BNP, sendo que a ação desse último pode ser de proteção cerebral por mecanismo contraregulador do vasoespasmo (SVIRI et al., 2003).

É também demonstrado que os peptídeos natriuréticos tem direto efeito vasodilatador arterial e venoso, mediado diretamente pelo cGMP ou, indiretamente, pela inibição de sinais vasoconstrictores, como por exemplo, inibição da produção de endotelina e redução da expressão de receptores de endotelina (SVIRI et al.,2003).

Podemos então pensar que, pelas ações sistêmicas do BNP, ele poderia ser liberado para contrabalançar o efeito vasoconstrictor da isquemia cerebral que pode ocorrer secundariamente ao traumatismo cranioencefálico, ou seja, ele teria efeito protetor.

A hipóxia tecidual é um potente liberador do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) que, por sua vez, estimula eventos críticos na angiogênese, incluindo a migração de células endoteliais e a invasão da matriz extracelular. A endotelina também estimula a liberação desse fator de crescimento. Peptídeos natriuréticos são produzidos por células endoteliais e inibem a proliferação dessas. Em elegante trabalho, Pedram et al. (1997) demonstraram que o ANP e o CNP inibem a produção e a transcrição do VEGF estimulada pela hipóxia e pela endotelina. Assim, os peptídeos natriuréticos têm papel importante no controle da angiogênese que se segue à hipóxia tecidual, secundária ao TCE.

Em síntese, a liberação do peptídeo natriurético cerebral após o TCE pode ser explicada devido à própria lesão cerebral direta; ao traumatismo de várias regiões produtoras do BNP, em especial do hipotálamo e dos vasos cerebrais; ao fato do TCE levar à liberação de vasopressina, que por sua vez ocasiona a secreção de endotelina 1

que leva à vasoconstrição cerebral, fator que estimula a liberação do BNP; ao edema cerebral conseqüente ao TCE.

Alguns autores contra-argumentam que a concentração do ANP no sistema nervoso central é menor do que no coração, tornando improvável que a secreção cerebral desse hormônio seja responsável pela SCPS (ESPINER et al,2002). Foi sugerido que o sistema nervoso central modula a secreção cardíaca do ANP. Assim doenças neurológicas podem levar a distúrbios no controle central da secreção do ANP e subsequente aumento na sua secreção (DONATI-GENAT et al, 2001). Outra hipótese é que a liberação excessiva de catecolaminas nas doenças neurológicas, em especial na hemorragia subaracnóide, levaria à disfunção miocárdica, com conseqüente, liberação de BNP (TUNG et al, 2005)

### **1.5 - HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO**

Em humanos, e na maioria dos mamíferos, o hormônio antidiurético é um nonapeptídeo também conhecido como arginina-vasopressina. Esse hormônio é produzido por neurônios originários dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo que se estendem pela haste hipofisária até a hipófise posterior (ROBERTSON, 2001).

Quando a osmolaridade dos líquidos corporais aumenta acima do normal, a hipófise posterior libera maior quantidade de ADH, cujo efeito consiste em aumentar a permeabilidade dos túbulos distais e dos túbulos coletores renais à água. Isso permite a reabsorção de água e diminui o volume da urina, sem porém alterar acentuadamente a excreção renal de solutos (GUYTON & HALL, 2002). Esse efeito é mediado por receptores, denominados V2 que estão localizados na superfície das

principais células. Quando o ADH se liga aos receptores V2 há aumento na produção de cAMP, que aumenta a permeabilidade hidro-osmótica das células pela abertura de canais de água formados por proteínas conhecidas como aquaporinas (ROBERTSON, 2001).

A osmoregulação da secreção do ADH é mediada por células especializadas conhecidas como osmoreceptores, que estão localizadas no hipotálamo anteromedial. Um decréscimo na osmolalidade plasmática, tão pequeno quanto 1% a 2%, rapidamente suprime a secreção do ADH e permite a diurese diluída máxima (ROBERTSON, 2001).

Variáveis não osmóticas como redução da pressão arterial e do volume sanguíneo, bem como a náusea, estimulam a liberação do ADH (ROBERTSON, 2001). No TCE provavelmente o fator mais importante para a liberação do ADH seja o volume sanguíneo circulante. Hipovolemia pode ocorrer secundariamente a qualquer perda ou restrição de líquido e à excessiva natriurese. Também são fatores para a liberação do ADH: estresse, dor, coma, drogas (barbitúricos, manitol) e pressão intracraniana aumentada (VINGERHOETS & TRIBOLET, 1988)

## **1.6 - ALDOSTERONA**

A aldosterona faz parte do sistema renina – angiotensina- aldosterona (SRA) que engloba um conjunto de reações químicas em forma de cascata enzimática, que é desencadeada pela liberação de uma proteína, produzida no complexo justaglomerular do rim, a renina.

A liberação da renina é regulada pela ação integrada de diferentes fatores que atuam sobre as células justaglomerulares, sendo os que estimulam a sua produção:

estimulação simpática dos vasos renais, diminuição da pressão de perfusão renal, mecanismo baroreceptor das células justaglomerulares, mecanismo da mácula densa, fatores humorais como angiotensina II, endotelina I, vasopressina, prostaglandinas E2, prostaciclina, dopamina, histamina. São fatores que inibem a produção da renina: óxido nítrico e ANP. (FOX & GUTIÉRREZ, 2003).

Uma vez liberada, a renina age sobre uma proteína plasmática de origem hepática, originando a angiotensina I, sobre a qual atua outra protease, a enzima conversora, que dá lugar a formação da angiotensina II um potente peptídeo vasoativo que terá ações no sistema cardiovascular, sistema nervoso central e periférico e nas glândulas suprarrenais, sendo que a ação dessa última leva a liberação da aldosterona (FOX & GUTIÉRREZ, 2003).

A aldosterona é um esteróide sintetizado nas células da zona glomerulosa do córtex adrenal e é um importante regulador do balanço de sódio, potássio e equilíbrio ácido-básico. Atua primariamente no rim, mas pode afetar o transporte eletrolítico em células epiteliais das glândulas sudoríparas e salivares, cólon descendente e sigmóide. Em cada um desses órgãos a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e a secreção de potássio (GUYTON & HALL, 2002).

Nos rins, a aldosterona ocasiona o aumento da absorção de sódio e, simultaneamente, aumenta a secreção de potássio pelas células epiteliais tubulares renais, particularmente pelas células principais dos túbulos coletores e, em menor grau, pelos túbulos distais e ductos coletores. Por conseguinte, a aldosterona favorece a conservação do sódio no líquido extracelular, enquanto aumenta a excreção de potássio na urina (GUYTON & HALL, 2002).

## 1.7 - MECANISMOS DE LESÃO CEREBRAL APÓS O TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Após o traumatismo cranioencefálico ocorre o dano cerebral irreparável, a chamada lesão primária, que resulta da lesão do parênquima cerebral. Posteriormente, lesões secundárias potencialmente reversíveis podem ocorrer como resultado de alterações na função respiratória e desarranjo celular. O TCE pode levar a uma via comum de morte neuronal envolvendo isquemia pós-traumática, insuficiência energética e mitocondrial, excitotoxicidade, estresse oxidativo e edema cerebral secundário (BAYIR et al., 2003).

O traumatismo cranioencefálico pode levar às alterações no fluxo sanguíneo cerebral como a hiperemia cerebral, definida como fluxo sanguíneo cerebral excedendo a demanda metabólica do cérebro, e esse fato é considerado como uma das causas do aumento da pressão intracraniana após o TCE, particularmente em crianças. Pode haver também hipoperfusão como resultado da ação de vasoconstrictores endógenos como a endotelina-1 (BAYIR et al., 2003).

A excitotoxicidade é um processo em que níveis suprafisiológicos de glutamato e outros aminoácidos excitatórios produzem lesão ou morte celular. Logo após a exposição ao glutamato, ocorre edema secundário dependente de sódio, que se segue da ativação intracelular, dependente cálcio, de proteases, lípases, endonucleases e produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio com conseqüente lesão em DNA e mitocôndria (ZIPFEL et al., 2000).

Muitas vias bioquímicas que são ativadas após o TCE produzem radicais livres de oxigênio e esses têm importante papel na lesão vascular e neuronal precoce, assim como nos processos secundários associados com os mediadores

inflamatórios após o TCE. A ação lesiva dos radicais livres de oxigênio ocorre pela peroxidação dos lipídios, oxidação de proteínas e DNA e ativação de fatores de transcrição, causando desregulação da homeostase celular (BAYIR et al., 2003).

*Brain swelling* é um dos fatores que podem levar a hipertensão intracraniana, ocasionando uma isquemia secundária e, se a hipertensão não for controlada, pode levar á herniação cerebral após o TCE. *Brain swelling* pode ser consequencia de edema ou de aumento do volume sanguíneo cerebral ou da combinação de ambos. O edema cerebral se desenvolve devido a um dos seguintes mecanismos: edema celular, lesão da barreira hematoencefálica ou edema osmolar. Edema celular ocorre predominantemente nos astrócitos e contribuem para esse evento o aumento da concentração de glutamato, acidose e ácido aracdônico. Com relação à barreira hematoencefálica, estudo experimental demonstrou que a lesão desta é máxima nas primeiras horas após a lesão (BEAUMONT et al., 2002) e insultos secundários como a hipoxemia e a hipotensão pioram ainda mais o dano a essa barreira. Além disso, a ruptura mecânica e mediadores bioquímicos como metabólitos da ciclooxigenase, radicais livres e citocinas também podem contribuir para a ruptura da barreira (BAYIR et al., 2003). O edema osmolar ocorre em áreas de necrose secundária a contusão. As macromoléculas no tecido cerebral contundido são degradadas com consequente aumento da carga osmolar da área (KATAYAMA et al., 1998).

Ainda existem muitas dúvidas com relação á hiponatremia que ocorre após o TCE . Qual a verdadeira incidência desse distúrbio em cada tipo de TCE ? Quais as taxas dos diferentes mecanismos causadores desse distúrbio (MORO et al 2007) ? São algumas perguntas ainda não respondidas.

A etiologia da hiponatremia em pacientes com doença do sistema nervoso central não é completamente entendida. Síndrome cerebral perdedora de sal, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e hipopituitarismo são relatadas como possíveis causas. A maioria dos trabalhos sobre SCPS consiste de relatos de caso ou pequenas séries de paciente (BERKENBOSCH et al, 2002) e a etiologia dessa entidade clínica ainda não está muito bem esclarecida, havendo controvérsia quanto à participação dos peptídeos natriuréticos. Face a essa lacuna de conhecimentos é importante a avaliação de pacientes que sofreram TCE quanto à presença de hiponatremia e a sua possível etiologia, sendo isso o que pretendemos realizar no presente trabalho.

## 2 – OBJETIVOS

Os objetivos da pesquisa foram os seguintes:

- 1) avaliar a frequência de hiponatremia em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico grave, isto é, classificados na escala de coma de Glasgow igual ou menor a nove;
- 2) investigar a causa da hiponatremia em relação à síndrome cerebral perdedora de sal e a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético;
- 3) analisar as concentrações séricas de peptídeo natriurético cerebral nesses pacientes e verificar se existe correlação entre seus níveis e a hiponatremia;
- 4) analisar as concentrações séricas de aldosterona e verificar se estão correlacionados à hiponatremia e aos níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral;
- 5) analisar as concentrações séricas de vasopressina e verificar se tem correlação com a hiponatremia.

### **3 - MÉTODOS**

#### **3.1. TIPO DE ESTUDO**

Estudo observacional, analítico e prospectivo, envolvendo pacientes com TCE, internados na Unidade de Terapia Intensiva do Trauma, do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), no período de dezembro de 2004 a julho de 2005.

#### **3.2. VARIÁVEIS INVESTIGADAS**

Os seguintes parâmetros clínicos e epidemiológicos foram observados: idade, sexo, peso ideal estimado, causa do TCE, classificação na escala de Glasgow à admissão, local do acidente, achados na tomografia computadorizada de crânio realizada à admissão na Unidade de Politraumatizados.

No sangue, os parâmetros laboratoriais avaliados foram: sódio, potássio, hematócrito, peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, vasopressina, ácido úrico, osmolalidade sérica. Na urina foi realizada a dosagem do sódio.

#### **3.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA**

A monitorização hemodinâmica (pressão arterial sistólica e diastólica não invasiva e frequência cardíaca) foi realizada pelo monitor DIXTAL – DX 2710.

Os valores considerados normais para pressão arterial e frequência cardíaca para os pacientes acima de 18 anos foram aqueles descritos por Porto (2001): pressão arterial

sistólica < 130 mmHg e pressão arterial diastólica < 85 mmHg; frequência cardíaca: entre 60 e 100 bpm.

A monitorização da pressão intracraniana e da pressão venosa central, quando instaladas, foi realizada pelo monitor DIXTAL – DX 2020.

O volume urinário de cada paciente foi obtido e mensurado pela equipe de enfermagem da UTI.

### **3.4. AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

A coleta de sangue foi realizada pela manhã, entre 7 e 9 horas, e o sangue obtido para dosagens hormonal e de osmolalidade sérica era centrifugado a 3000 rpm e o soro guardado a – 20° C até a realização do ensaio. Os valores de normalidade para osmolalidade foram os referidos por Matsumoto (1997): 290 a 313 mOsm/kg.

As seguintes dosagens foram realizadas no Laboratório do Hospital de Base do Distrito Federal: sódio plasmático e urinário e potássio sérico com a utilização do aparelho AVL- 9180 Electrolyte Analyser; ácido úrico sérico utilizando aparelho BT 3000 PLUS – Biotecnica Instruments; hematócrito no COULTER T-890 – Coulter World Headquarters.

As dosagens do BNP, aldosterona, vasopressina e a osmolalidade sérica foram realizadas pelo Laboratório Exame (Brasília-DF), com o apoio do Instituto H. Pardini (Belo Horizonte – MG).

Para as dosagens hormonais, adotaram-se as seguintes condutas na coleta de sangue e os seus respectivos métodos:

- BNP – sangue em um tubo gelado, contendo EDTA (etileno-diamino-tetracético), coletado em seringa resfriada. Esse material foi conservado em gelo até ser submetido à centrifugação. O método utilizado foi de quimioluminescência, com o *kit* – BNP DVIA Centaur® (Bayer Diagnostics Corporation, Tarrytown, NY, USA )

- Aldosterona: sangue sem anticoagulante. O método utilizado foi de radioimunoensaio, com o *kit* – COAT–A–COAT® ALDOSTERONE (DPC Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA).

- Vasopressina: sangue em um tubo contendo EDTA. O método utilizado foi de radioimunoensaio, com o *kit* – VASOPRESSIN <sup>125</sup> I (INCSTAR Corporation – Stillwater, Minnesota, USA).

A osmolalidade sérica foi dosada pelo osmômetro Advanced Digimatic Osmometer model 3D2 (Advanced Instruments, Inc).

Os valores laboratoriais considerados normais estão relatados em anexo.

### **3.5. AVALIAÇÃO POR IMAGEM**

Foi realizada utilizando tomografia computadorizada de crânio, à admissão no Setor de Politraumatizados do Serviço de Emergência do HBDF. Quando indicado pela equipe médica assistente, esse exame era repetido no decorrer do período de internação.

### **3.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

Pacientes vítimas de TCE, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Trauma, do HBDF, que apresentassem graduação na escala de coma de Glasgow igual ou menor do que 9 (JENNET & BOND, 1975).

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Portadores de cardiopatia (insuficiência cardíaca, cardiopatia congênita), pois haveria interferência no nível do BNP e na liberação de aldosterona e da vasopressina (WITTHAUT, 2004).

- Portadores de insuficiência renal aguda ou crônica que, por esse fato, teriam comprometida a excreção dos hormônios dosados nesta pesquisa, além de poderem apresentar hipervolemia e interferir no nível do BNP (JASON et al., 2005).

- Aqueles que apresentassem sinais clínicos de morte encefálica à admissão e que foram admitidos na UTI após mais de um dia seguindo o trauma.

- Pacientes que receberam corticóide no decorrer do período de observação, pois esse interfere na dosagem da aldosterona.

- Pacientes que receberam diuréticos devido ao fato de que essas drogas agem promovendo interferência nas várias ações hormonais a nível renal e também no débito urinário e na natriurese.

- Pacientes com acompanhamento na UTI por menos de 10 dias e pacientes que permaneceram internados no Pronto Socorro, pois nesses não havia condições de monitorização adequada comprometendo a coleta dos dados da pesquisa.

### **3.7. DELINEAMENTO DA PESQUISA**

Para cada paciente incluído na pesquisa foram seguidos os seguintes passos:

1. Verificava-se a possibilidade de o paciente estar dentro dos critérios de inclusão.

2. Preenchia-se a ficha de protocolo com os seguintes dados clínicos: nome, idade, sexo, peso, causa do TCE, local do acidente, classificação na escala de coma de Glasgow à admissão, achados na tomografia computadorizada de crânio.
3. O período de avaliação dos pacientes compreendeu os primeiros dez dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva. Nesse período foram realizados os exames laboratoriais, registrados os parâmetros de monitorização hemodinâmica, além de diurese e balanço hídrico.
4. Durante os dez dias, foram colhidos, diariamente, sangue para dosagem de sódio, potássio e hematócrito; amostra de urina para dosagem de sódio urinário; controle do débito urinário e balanço hídrico a cada 12 horas.
5. Nos dias 1, 5, 7 e 10 foram realizadas as dosagens de ácido úrico e osmolalidade sérica.
6. No sétimo dia foi colhido sangue para dosagens do BNP, aldosterona, vasopressina e osmolalidade sérica. O sétimo dia seguindo o trauma foi escolhido porque a SCPS ocorre mais frequentemente durante esse período (CASULARI et al., 2004)
7. A monitorização hemodinâmica compreendeu a medição não invasiva da pressão arterial sistólica e diastólica, além da frequência cardíaca. O valor máximo e mínimo no período de 24 horas foi anotado. Nos pacientes que tiveram a pressão venosa central (PVC) controlada, o valor máximo e mínimo também foi anotado diariamente durante os dez dias.
8. A monitorização neurológica foi realizada pela medição da pressão intracraniana (PIC) que foi indicada e instalada pela equipe de neurocirurgia do HBDF, segundo protocolo do serviço, que estabelece que a mesma tem indicação de ser instalada quando o paciente, vítima de TCE, apresentar graduação na escala de

coma de Glasgow (JENNET & BOND,1975) menor ou igual a 9 e edema cerebral mostrado pela tomografia computadorizada de crânio. Assim, nem todos os pacientes foram submetidos a essa monitorização. Naqueles que foram monitorizados os valores máximo e mínimo foram anotados diariamente também durante dez dias ou no período em que a monitorização foi realizada.

9. A oferta diária de sódio foi verificada e compreendeu o sódio oferecido pela hidratação venosa e pela dieta e foi expressa em mEq/dia.
10. Os pacientes com hiponatremia foram tratados conforme rotina dos serviços que consistia no aumento da oferta diária de sódio endovenoso com solução fisiológico 0,9% ou cloreto de sódio 20 %.
11. A reposição de volume, quando indicada, foi realizada com cristalóide (solução fisiológico 0,9%, Ringer ou Ringer lactato) ou colóide (albumina 20%). O objetivo da reposição foi normalização da PVC, frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica. A escolha entre cristalóide ou colóide foi feita pelo médico assistente.

## **8. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para se estudar a relação entre sódio plasmático e as variáveis BNP, aldosterona, vasopressina, diurese, osmolalidade, oferta de sódio e sódio urinário no sétimo dia de observação foi utilizado o modelo de regressão linear múltiplo. Utilizou-se a estatística C(p) de Mallows para a seleção de variáveis.

Para analisar o comportamento das variáveis: sódio urinário e plasmático, diurese e oferta de sódio durante os dez dias de observação nos dois grupos (com

hiponatremia e com normonatremia) foi utilizada a análise de dados longitudinais. Para efeito de análise utilizou-se um modelo de regressão linear de efeitos mistos.

As variáveis oferta de sódio e sódio plasmático foram estudadas através de:

$$y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

onde:

$$b_{0i} = \beta_0 + \nu_{0i}$$

$$b_{1i} = \nu_{1i}$$

Neste modelo  $\beta_0$  é o parâmetro do intercepto populacional,  $\nu_{0i}$  é o intercepto para o indivíduo  $i$ ,  $\nu_{1i}$  é a tendência linear do indivíduo  $i$  e  $t_{ij}$  é o tempo em dias variando de 0 a 9.

Já as variáveis diurese e sódio urinário foram estudadas através de:

$$y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t_{ij} + b_{2i}t_{ij}^2 + \varepsilon_{ij}$$

onde:

$$b_{0i} = \beta_0 + \nu_{0i}$$

$$b_{1i} = \beta_1 + \nu_{1i}$$

$$b_{2i} = \beta_2 + \nu_{2i}$$

Neste modelo  $\beta_0$  é o parâmetro do intercepto populacional,  $\beta_1$  é o parâmetro da tendência linear populacional,  $\beta_2$  é o parâmetro da tendência quadrática,  $\nu_{0i}$  é o intercepto para o indivíduo  $i$ ,  $\nu_{1i}$  é a tendência linear do indivíduo  $i$ ,  $\nu_{2i}$  é a tendência quadrática do indivíduo  $i$  e  $t_{ij}$  é o tempo em dias variando de 0 a 9.

Para se verificar a correlação entre as variáveis BNP com as variáveis aldosterona, sódio plasmático e sódio urinário, no sétimo dia de observação, foi calculado o coeficiente de correlação linear de Pearson. O teste t foi utilizado para comparar variáveis entre os grupos de normonatremia e hiponatremia.

Para efeito de análise considerou-se um nível de significância de  $p < 0,05$ . Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão, para todas variáveis estudadas. O programa aplicativo utilizado foi o SAS versão 9.1.

### **3.9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal (Parecer número 171/2004). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo responsável de cada paciente incluído no estudo.

Conflito de interesse: não houve. Contudo, a pesquisa foi subsidiada, em parte, para as dosagens séricas do BNP, aldosterona, vasopressina e osmolalidade sérica, no Laboratório Exame- Brasília-DF, pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), com recursos do Programa de Apoio a Jovens Pesquisadores – Programa Primeiros Projetos (Processo nº 193.000.192/2004).

## **4 - RESULTADOS**

### **4.1. CARACTERÍSTICAS AMOSTRAIS**

A população desta pesquisa foi formada por 26 pacientes. Todos sofreram TCE grave definido como pontuação na escala de coma de Glasgow menor ou igual a 9 e foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Trauma do HBDF, no período de dezembro de 2004 à julho de 2005.

No período de estudo, na Unidade de Terapia Intensiva do Trauma, foram admitidos 115 pacientes, desses, 59 pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, mas foram excluídos 33 pacientes pelos seguintes motivos: óbito com menos de 10 dias de observação (7 pacientes), alta da UTI com menos de 10 dias de observação (3 pacientes), admissão na UTI com mais de um dia de trauma (16 pacientes), morte encefálica com menos de 10 dias de observação (5 pacientes), insuficiência renal aguda (1 paciente), cardiopatia prévia (1 paciente). Assim, totalizando 26 pacientes incluídos no estudo. Nove (34,6%) apresentaram hiponatremia, com sódio sérico menor ou igual a 130 mEq/l.

Como apresentado na tabela 1, houve predomínio do sexo masculino e a causa mais frequente de TCE foi colisão de veículos seguida de atropelamento.

**Tabela 1** – Características demográficas dos 26 pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico. Percentuais são apresentados entre parênteses (%).

Características	
Idade (anos)	29,1±9
Masculino	22 (84,6)
Escala de coma de Glasgow à admissão	7,7 ± 3,0
<b>Causas de traumatismo cranioencefálico</b>	
Colisão de veículos	12 (46,1)
Atropelamento	6 (23,1)
Acidente motociclístico	4 (15,3)
Queda altura	4(15,3)

A lesão mais frequentemente observada na tomografia computadorizada de crânio foi o *brain swelling*, sangramentos intracranianos e contusão cerebral (tabela 2)

A lesão mais frequentemente associada ao TCE foi fratura. Três pacientes evoluíram para o óbito, sendo dois por sepse e um por evolução para morte encefálica (tabela 3).

Foram realizados 6 procedimentos cirúrgicos que foram os seguintes (entre parênteses número de procedimentos): craniotomia para drenagem de hematoma extradural (3), craniotomia descompressiva (1), correção de fratura exposta (1), amputação de membro inferior direito (1)

Todos os pacientes apresentavam frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica máxima acima dos limites da normalidade no sétimo dia seguindo o trauma. Os pacientes no grupo da hiponatremia apresentaram pressão arterial sistólica máxima menor que o grupo dos pacientes com normonatremia ( $p < 0,05$ ) (tabela 4).

**Tabela 2** – Lesões observadas na tomografia computadorizada de crânio nos 26 pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico.

Lesões	n (%)
<i>Brain swelling</i>	17 (65,3)
Contusão cerebral	8 (30,7)
Todas categorias de sangramentos	13(50)
- Hemorragia intraparenquimatosa	1(3,8)
- Hematoma extradural agudo	4(15,3)
- Hemorragia subaracnóide traumática	5(19,2)
- Hematoma subdural agudo	1(3,8)
- Hemorragia intraventricular	2(7,7)
Lesão axonal difusa	4(15,3)
Pneumoencéfalo	3(11,5)

**Tabela 3** – Lesões associadas nos 26 pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico.

Lesões	n (%)
Fraturas	11(42,3)
Contusão pulmonar	3(11,5)
Hemotórax	2(7,7)
Pneumotórax	2(7,7)
Lesão hepática	1(3,8)
Lesão uretra	1(3,8)
Traumatismo raquimedular	1(3,8)
Trauma nasal	1(3,8)
Óbitos	3(11,5)

Os pacientes que tiveram hiponatremia, quando comparados com o grupo da normonatremia, apresentaram potássio sérico mais alto ( $p < 0,01$ ), além de diurese mais elevada ( $p = 0,01$ ) e balanço hídrico negativo ( $p < 0,01$ ), nos dias 6 e 7 seguindo o trauma (tabela 5).

A pressão intracraniana foi medida em um paciente nos dois primeiros dias e teve como valores máximo e mínimo respectivamente: 17 mmHg e 58 mmHg. A pressão venosa central não foi medida em nenhum dos pacientes avaliados, pois não foi indicada pela equipe assistente.

**Tabela 4** – Parâmetros hemodinâmicos no sétimo dia seguindo o trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia (9) e nos com normonatremia (17).

Características	Total n=26	Hiponatremia n=9	Normonatremia n=17
Frequência cardíaca máxima(bpm)	119,8±17,8	117±14,5	121,2±19,6
Frequência cardíaca mínima(bpm)	77,6±14,4	75,3±13,5	78,8±15,1
Pressão arterial sistólica máxima (mmHg)	154,5±18,7	145±16,3	159,3±18,5 *
Pressão arterial sistólica mínima (mmHg)	112,3±15,5	110,8±12,3	113±17,2
Pressão arterial diastólica máxima (mmHg)	95,9±18,3	91±15,4	98,5±19,5
Pressão arterial diastólica mínima (mmHg)	61,4±11,8	59,7±8,5	62,2±13,5

Grupo hiponatremia e normonatremia : \* p<0,05

#### 4.2. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS

A hiponatremia, com sódio sérico menor ou igual a 130 mEq/l, foi detectada em 9 (34,6%) pacientes, totalizando 20 episódios. Ocorreu entre o segundo e o décimo dia de trauma, sendo que foi mais frequente no dia 6 (quatro pacientes) e no dia 7 (cinco pacientes). Valores de sódio plasmático menores que 125 mEq/l foram observados em 3 pacientes entre os dias 5 e 9 após o trauma. Todos os pacientes com hiponatremia foram tratados com aumento da oferta de sódio com boa recuperação e apresentaram duração do distúrbio hidroeletrólítico de 1 a 6 dias.

Os valores de ácido úrico e osmolalidade sérica foram normais, mas o de hematócrito, no dia 7 após o trauma, estava abaixo do normal (tabela 6)

**Tabela 5.** Diurese, oferta de sódio, balanço hídrico e de sódio, sódio plasmático e urinário, potássio plasmático nos dias 6 e 7 seguindo o trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia(9) e nos com normonatremia(17)

Características	Total n=26	Hiponatremia n=9	Normonatremia n=17
potássio (mEq/l) (VR: 3,5-4,5mEq/l)	4,1 ± 0,4	4,4±0,3	3,9±0,2 *
sódio plasmático(mEq/l) (VR: 136-145 mEq/l)	137,2±6,7	128,4±3,2	141±4,6
sódio urinário (mEq/l) (VR: 100 – 200 mEq/l)	139,6±69,6	134,1±33	129,3±65
Diurese (ml/h)	158,4±73,7	215,4±73,1	150,6±72 †
Balanço hídrico(ml/24h)	394,1±1937,1	-1238±1493,3	663,4±1961 ‡
Balanço de sódio (mEq/dia)	305,2±189,8	242,2±89,2	314,7±199
Oferta de sódio ( mEq/dia )	444,7±171	376,3±87,8	444±187

\* p = 0,01 em relação grupo com hiponatremia

† p < 0,01 em relação grupo com hiponatremia

‡ p < 0,01 em relação grupo com hiponatremia

**Tabela 6.** Dosagem de ácido úrico e osmolalidade nos dia 1, 5, 7 e 10 seguindo o trauma e hematócrito no dia 7 seguindo ao trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia (9) e nos com normonatremia (17)

Exames Laboratoriais	Total n=26	Hiponatremia n=9	Normonatremia n=17
ácido úrico (mg/dl) (VR: < 7 mg/100ml (Homens) e < 6 mg/100ml ( Mulheres)			
Dias			
1	2,3±1,3	1,9±1,5	2,5±1,2
5	1,3±0,6	1,2±0,7	1,4±0,5
7	1,6±0,8	1,4±1	1,6±0,6
10	2,1±2,0	2,7± 3,2	1,8±1
Osmolalidade (mOsm/kg) (VR: 290-313 mOsm/l)			
1	303,4±12,5	302±11	304,1±13,4
5	298±8,5	293,3±6,2	301±8,6
7	295,6±8,3	291,4±6,5	298±8,5
10	303,3±15,8	301±9,4	305±19,1
Hematócrito	32,0±3,1	32,1±1,7	32±3,6
(VR: homem - 47 ± 7 % ,mulher - 42 ± 5 %)			

As dosagens de BNP, aldosterona, vasopressina se mantiveram dentro dos limites da normalidade nos pacientes com hiponatremia e no grupo da normonatremia (tabela 7).

**Tabela 7.** Dosagens de peptídeo natriurético cerebral, aldosterona, vasopressina, no dia 7 seguindo ao trauma nos 26 pacientes, nos pacientes que apresentaram hiponatremia (9) e nos com normonatremia(17)

Exames Laboratoriais	Total n=26	Hiponatremia n=9	Normonatremia n=17
peptídeo natriurético cerebral (pg/ml) (VR: < 100 pg/ml)	17,7±16,1	21±20,3	16±13,8
aldosterona (ng/ml) (VR1-16 ng/100 ml)	7,5±11,6	8,6±10,9	6,9±12,2
vasopressina (pg/ml) (VR: 0,4- 2,4 pg/ml osm <285mOsm/kg ) (VR: 2 a 12 pg/mml osm>285 mOsm/kg)	1,9±0,7	1,9±0,3	1,8±0,9

Através da regressão linear múltipla foi observada relação positiva e significativa ( $p=0,01$ ) da oferta de sódio com o sódio plasmático, ou seja, para cada aumento de uma unidade da oferta de sódio ocorre um acréscimo na média do sódio plasmático de 0,011 unidades. Já a osmolalidade sérica apresentou igualmente uma relação positiva e significativa também com o sódio plasmático ( $p<0,01$ ), com cada aumento de uma unidade de osmolalidade levando a um acréscimo na média de sódio plasmático em 0,45 unidades. Não foi observada relação, pela regressão linear múltipla, entre o sódio plasmático e o BNP, aldosterona, vasopressina, diurese ou entre o sódio urinário. Igualmente não foi observada, através da correlação linear de Pearson, correlação entre o BNP e as seguintes variáveis: aldosterona, sódio plasmático e sódio urinário.

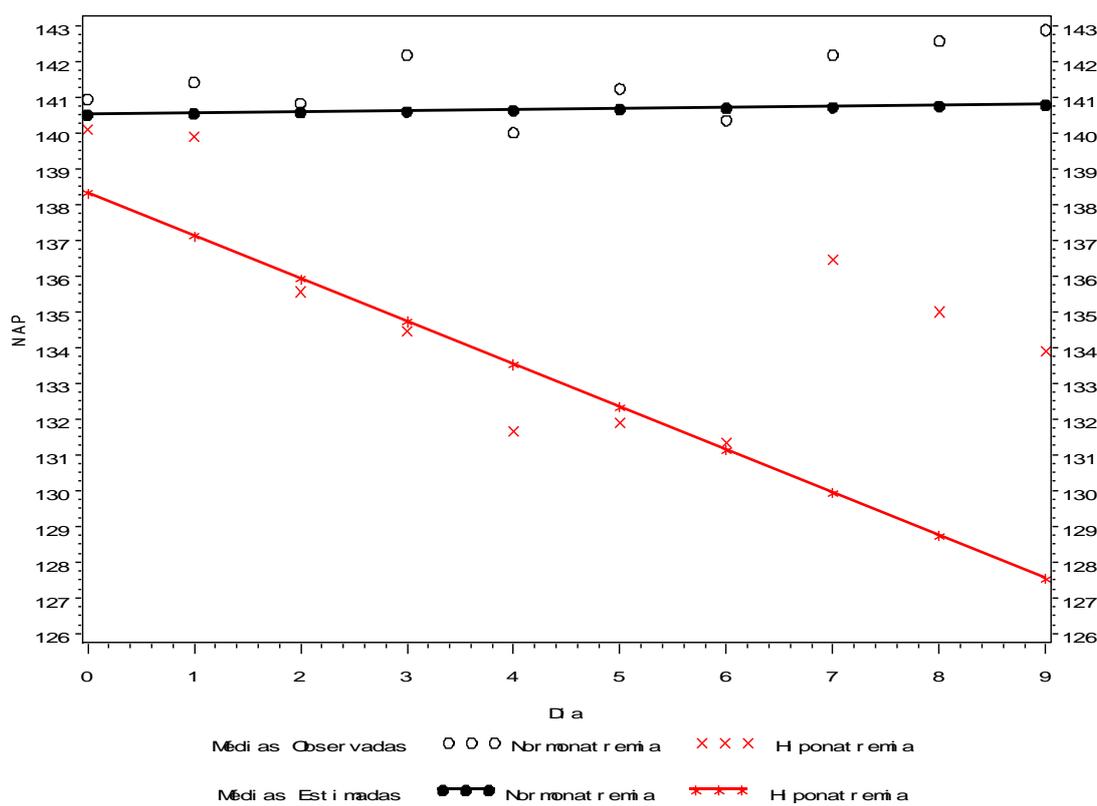
Nas figuras 1 a 4 é apresentado o comportamento das variáveis sódio urinário e plasmático, diurese e oferta de sódio durante os dez dias de observação nos dois grupos (com hiponatremia e com normonatremia), através da análise de dados longitudinais. As linhas contínuas representam a tendência média dos pacientes, os pontos são as médias

observadas ao longo do tempo. As médias apresentadas são ajustadas em função dos parâmetros utilizados nos modelos.

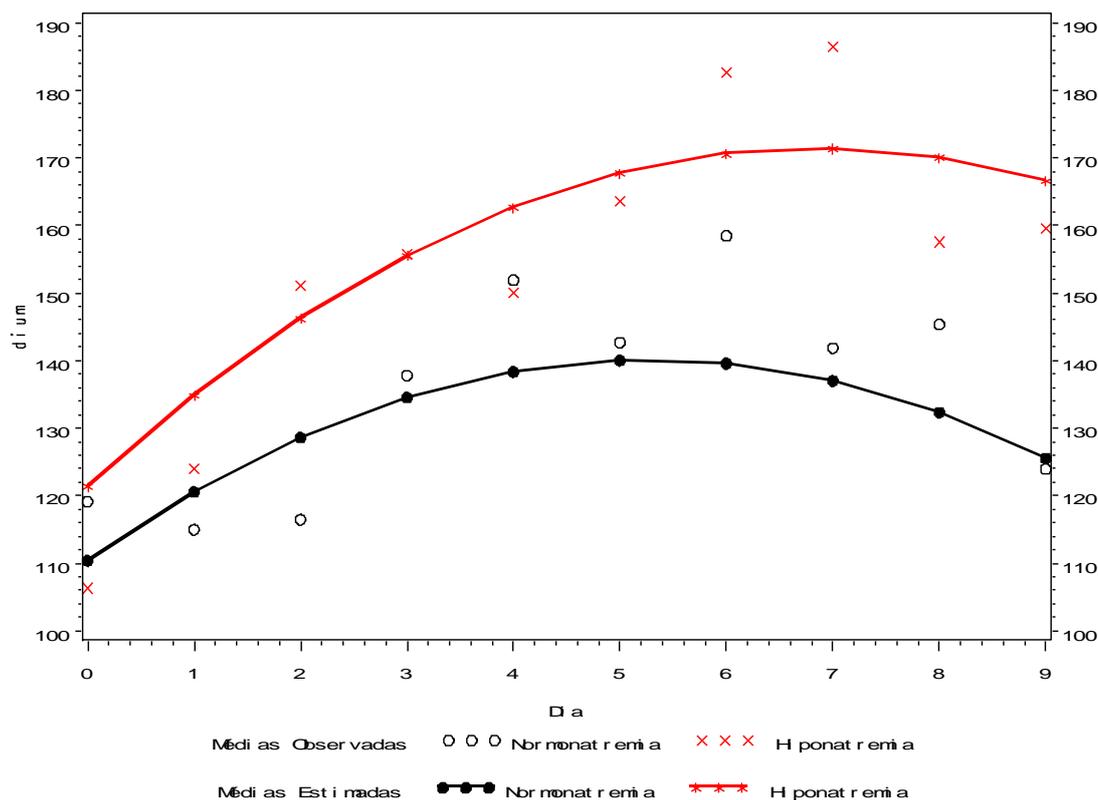
Conforme apresentado na figura 1 observamos que, os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram no primeiro dia um valor médio de sódio plasmático igual a 138,31 mEq/l enquanto que os pacientes do grupo sem hiponatremia apresentaram no primeiro dia um valor médio de sódio plasmático igual a 140,5 mEq/l. Verificamos também que esses valores médios não foram estatisticamente diferentes ( $p = 0,08$ ). Temos que o efeito linear negativo para o grupo com hiponatremia foi significativo ( $p < 0,0001$ ), evidenciando que ao longo do tempo os valores médios de sódio plasmático decresceram. Para o grupo com normonatremia o efeito linear não foi significativo ( $p = 0,87$ ), evidenciando que ao longo do tempo os valores médios de sódio plasmático tenderam a variar muito pouco. Além disso, verificamos que os efeitos lineares entre os dois grupos foram estatisticamente diferentes ( $p=0,0006$ ). Os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram valores médios de sódio plasmático inferiores em média aos pacientes do grupo com normonatremia. Assim, os comportamentos entre os grupos ao longo dos dez dias diferiram, enquanto que os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram uma tendência linear decrescente os pacientes do grupo com normonatremia tenderam a apresentar um comportamento constante.

Na figura 2 observamos o comportamento da diurese nos grupos da hiponatremia e da normonatremia. Os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram no primeiro dia um valor médio de diurese em 24 horas de 121,7ml/h, enquanto que os pacientes do grupo com normonatremia apresentaram no primeiro dia um valor médio igual a 110,2 ml/h, mas esses valores médios não foram estatisticamente diferentes ( $p = 0,46$ ). Para o grupo com normonatremia tanto o efeito linear quanto quadrático foram significativos ( $p = 0,03$  e  $0,03$ , respectivamente). Para o

grupo com hiponatremia ambos os efeitos não foram significativos ( $p = 0,05$  e  $0,13$ ). Podemos verificar na figura 2 que o comportamento entre os dois grupos ao longo dos dez dias praticamente não diferiu, pois a interação entre dia e grupo não foi significativa ( $p=0,19$ ), evidenciando que os grupos não diferiram entre si quanto ao comportamento da diurese ao longo dos dez dias. Entretanto, os valores médios de diurese no grupo com hiponatremia foram superiores aos valores médios de diurese no grupo com normonatremia. Assim, quanto à diurese os comportamentos entre os grupos ao longo dos dez dias foram muito parecidos e apresentaram efeito linear positivo e quadrático negativo significativos, indicando que os valores médios de diurese para os dois grupos tenderam a crescer inicialmente e se estabilizaram/decaíram no final.



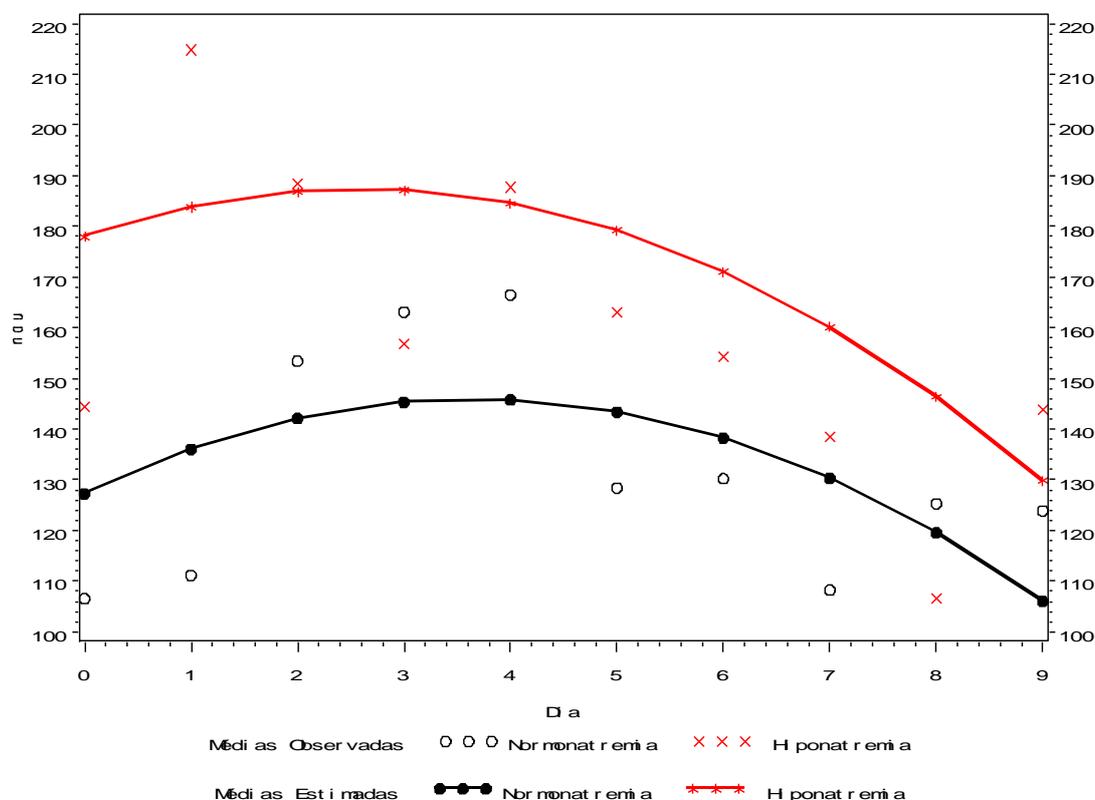
**Figura 1-** Sódio plasmático durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia (9) e com normonatremia (17).



**Figura 2-** Diurese durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia (9) e com normonatremia (17).

Com relação ao sódio urinário verificamos que a interação entre dia e grupo não foi significativa ( $p=0,21$ ), evidenciando que os grupos não diferiram entre si quanto ao comportamento do sódio urinário ao longo dos dez dias e como apenas o efeito dia\_quadrático negativo foi significativo ( $p = 0,01$ ) ficou demonstrado que os valores de sódio urinário tenderam a subir nos primeiros dias e a decair ao longo dos dias. O efeito do grupo foi significativo ( $p = 0,0008$ ) evidenciando que os valores médios de sódio urinário diferiram ao longo dos dez dias. Os pacientes do grupo com hiponatremia apresentaram no primeiro dia um valor médio de sódio urinário igual a 177,25 mEq/l enquanto que os pacientes do grupo com normonatremia apresentaram no primeiro dia um valor médio de sódio urinário igual a 127,69 mEq/l. Verificamos também que esses valores médios foram estatisticamente diferentes ( $p = 0,02$ ). Ambos os efeitos lineares

nos dois grupos não foram significativos e apenas o efeito quadrático no grupo com normonatremia foi significativo ( $p = 0,04$ ). A figura 3 mostra que o comportamento entre os dois grupos ao longo dos dez dias praticamente não diferiu, no entanto, os valores médios de sódio urinário do grupo com hiponatremia foram superiores aos valores médios de sódio urinário do grupo com normonatremia.

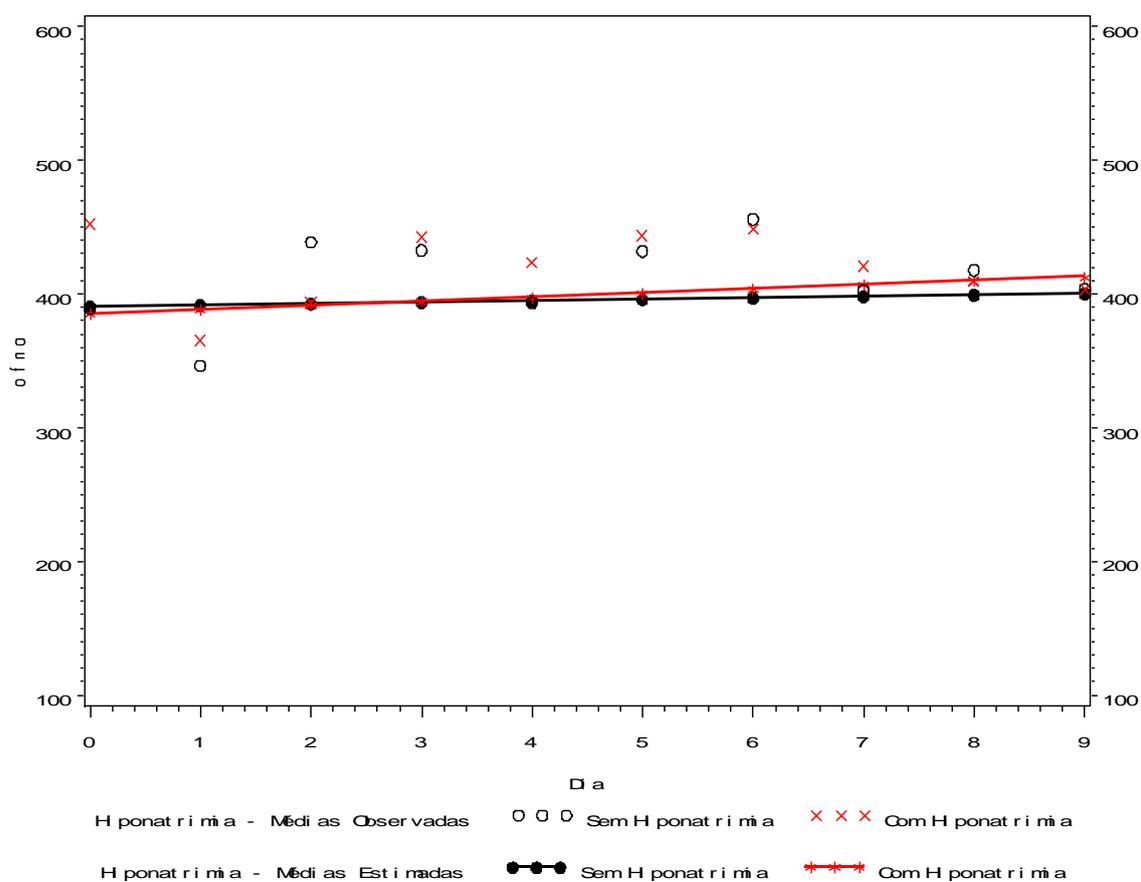


**Figura 3** – Sódio urinário durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia (9) e com normonatremia (17)

Na análise do comportamento da variável oferta de sódio ao longo dos 10 dias de observação, verificamos que a interação entre dia e grupo não foi significativa ( $p=0,72$ ), evidenciando que os grupos não diferiram entre si e que o efeito do dia não foi igualmente significativo ( $p = 0,47$ ) demonstrando que a oferta de sódio variou muito pouco ao longo dos dez dias. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo

( $p=0,86$ ), evidenciando que as ofertas médias de sódio entre os grupos não foram diferentes entre si. Os pacientes do grupo com hiponatremia receberam, no primeiro dia, uma oferta média de sódio de 385,1 mEq/dia, enquanto que os pacientes do grupo com normonatremia receberam uma oferta média de sódio, no primeiro dia, de 390,34 mEq/dia, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,86$ ). Verificamos também que essas ofertas médias, ao longo dos 10 dias, não foram estatisticamente diferentes ( $p = 0,88$ ) embora os pacientes do grupo com hiponatremia tenham recebido uma oferta média de sódio levemente superior ao do grupo com normonatremia. Ambos os efeitos lineares não foram significativos ( $p = 0,49$  e  $0,73$ ).

A figura 4 mostra que o comportamento entre os dois grupos ao longo dos dez dias foi praticamente constante e não diferiu entre si.



**Figura 4-** Oferta de sódio durante 10 dias de observação nos grupos com hiponatremia (9) e com normonatremia (17)

## **5. DISCUSSÃO**

Neste trabalho mostramos que pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, que apresentaram hiponatremia, tiveram valores superiores de diurese e natriurese quando comparados com o grupo com normonatremia, embora o comportamento dessas variáveis tenha sido semelhante ao longo dos 10 dias de observação. Para nosso conhecimento, essa é a primeira vez que se descreve de forma detalhada, o comportamento da natriurese e da diurese em pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico, pois a excreção renal de sódio normalmente é descrito mais frequentemente em relatos de caso (BERGER et al, 2002).

Iniciaremos a discussão discorrendo sobre as características demográficas e clínicas da população do presente estudo.

### **5.1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Analisando as características gerais da população estudada observamos o predomínio do sexo masculino (tabela 1). Esse dado condiz com a literatura mundial como podemos depreender do trabalho de Sviri et al. (2006) em que foram avaliados 30 pacientes que sofreram de TCE sendo que desses, 24 eram do sexo masculino. Outros estudos também mostram predomínio desse sexo (CLIFTON et al,1981; MAIER, 2006). Estudos no Brasil apontam igualmente para predomínio do sexo masculino (MELO et al., 2004; PITTELLA & GUSMÃO, 1999). Esses dados podem refletir a maior exposição dos representantes do sexo masculino ao ambiente externo ao domicílio.

Quanto à idade (tabela 1), verificamos que se trata de população jovem com idade média de 29,1±9 anos. A idade média observada coincide com a relatada por

outros autores, embora em alguns estudos a faixa etária média seja maior. Por exemplo, Clifton et al.(1981) estudaram 48 pacientes e dentre esses a maioria (44%) se encontrava entre 21 e 30 anos de idade. Os 29 pacientes vítimas de TCE, acompanhados por Maier et al., (2006), tinham a idade média de  $54,8 \pm 6,2$  anos e os 30 pacientes referidos por Sviri et al., (2006) apresentavam a idade média de  $31,4 \pm 14$  anos. Em estudo nacional, Melo et al., (2004) realizaram análise retrospectiva em 555 prontuários de pacientes vítimas de TCE e verificaram que 23,2% encontravam-se na faixa etária entre 21 e 30 anos. Esse dado em nossa população é bastante preocupante refletindo a necessidade urgente de novas e permanentes campanhas de educação no trânsito para que vidas possam ser poupadas de tão grave infortúnio, pois dos pacientes avaliados por Melo et al,(2004), 138 (25 %) apresentaram alguma sequela neurológica .

As causas mais frequentes de TCE foram colisão de veículos e atropelamento (tabela 1). Tal panorama também foi observado em estudo nacional (MELO et al.,2004).

## **5.2 - LESÕES OBSERVADAS NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO**

Na tomografia computadorizada de crânio realizada à admissão foram observadas as seguintes lesões: *brain swelling*, contusão cerebral, hemorragia intracraniana, lesão axonal difusa e pneumoencéfalo (tabela 2). Pittella & Gusmão (1999) avaliaram o estudo anátomo-patológico de 120 vítimas de acidente de trânsito e observaram que dessas, 41,9% apresentavam hemorragia intracraniana. Outro dado interessante do estudo acima foi que 80% dos pacientes apresentaram lesão axonal difusa, o que difere do encontrado nosso estudo, no qual observamos tal lesão somente em 15,3 % dos pacientes. Essa diferença pode ser justificada pelo fato de que o

diagnóstico dessa lesão, no presente estudo, foi realizado com a tomografia computadorizada de crânio e não diretamente pelo exame anatomo-patológico, como ocorreu no estudo de Pittella & Gusmão (1999) .

No nosso estudo, a hemorragia intracraniana foi observada em 13 (50%) dos pacientes, a hemorragia subaracnóide em 5 (19,2%) e 17 (65,3%) dos pacientes apresentaram *brain swelling*. O TCE ocasiona importante edema cerebral o que eleva a pressão intracraniana. Fukui et al.(2004) relataram que a concentração sérica média de BNP e ANP em pacientes com hemorragia subaracnóide e edema cerebral focal, foi significativamente maior do que em pacientes sem edema cerebral focal entre os dias 4 e 14 após o evento hemorrágico. Esses autores sugerem que o edema cerebral pode ter um papel na patogênese da secreção dos BNP e ANP durante a fase subaguda da hemorragia subaracnóide. Levando-se em consideração que os peptídeos natriuréticos têm papel na regulação do conteúdo de água e eletrólitos do cérebro para reduzir a pressão intracraniana e o edema cerebral, como demonstram trabalhos experimentais em animais (ROSEMBERG et al.,1995), a liberação dessas substâncias em pacientes com TCE pode ser um mecanismo também contraregulador para diminuir o edema cerebral (KIRCHHOFF et al.,2006). Minamikawa et al.,(1994), em elegante trabalho experimental que avaliou os efeitos do ANP no edema cerebral, na pressão intracraniana e no metabolismo energético cerebral, sugerem que a ação do ANP na redução do edema cerebral seria pela prevenção do influxo de sódio e consequente redução do acúmulo de água através da elevação do cGMP em astrócitos. Embora nossos pacientes tenham apresentado edema cerebral, não houve aumento correspondente do BNP.

### **5.3 - LESÕES ASSOCIADAS AO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO E MORTALIDADE**

Dentre as lesões associadas, as fraturas figuram como as mais frequentes (Tabela 3). Encontramos correspondência na literatura nacional no trabalho de Pittella & Gusmão (1999), onde dos 120 pacientes vítimas fatais de acidente de trânsito, 44 (36,7%) apresentavam fratura em membros. Em nosso estudo essa predominância pode se justificar pelo fato de que os acidentes automobilísticos e os atropelamentos foram as causas mais comuns dos traumatismos.

Ocorreram três óbitos (11,5%) (tabela 3). Essa taxa de mortalidade está um pouco abaixo dos limites descritos na literatura, que variam de acordo com cada centro de atendimento, entre 19 e 46%, variando em torno de 1% para TCE leve, 18% no moderado e 48% no grave (MELO et. al,2004). Devemos levar em consideração que o Hospital de Base do Distrito Federal, local em que o nosso trabalho foi realizado, é centro de referência para o atendimento de politraumatizados na região do Distrito Federal e entorno.

#### **5.4 - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS**

Todos os pacientes apresentaram frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica máxima acima dos limites da normalidade (tabela 4).

Pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico, em especial aqueles com pressão intracraniana elevada, frequentemente apresentam hipertensão arterial, taquicardia e outros sinais de atividade do sistema nervoso simpático. Clifton et al.,1981 avaliaram 48 pacientes vítimas de TCE e observaram que os níveis de norepinefrina estavam elevados nos pacientes com escala de coma de Glasgow menor que 10. Foi também realizada a dosagem da dopamina beta hidroxilase e essa,

juntamente com a norepinefrina, se correlacionou com elevação de pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura. Mais recentemente, foi descrito que os níveis de norepinefrina estavam três vezes maiores, comparativamente com grupo controle, em pacientes com hemorragia subaracnóide não traumática, e que esse aumento persistiu até o dia 7-10 de observação (NAREDI et al, 2000).

Os pacientes aqui apresentados, além da possibilidade de terem elevação dos níveis de noradrenalina e dopamina secundariamente ao TCE, também receberam infusão aumentada de sódio, que pode também causar o aumento nos níveis tensionais e na frequência cardíaca.

Devemos nos lembrar que este trabalho foi observacional e que o cenário no qual os pacientes se encontravam era a unidade de terapia intensiva, ambiente por si só estressante. Em nosso trabalho é importante salientar que todos os pacientes estavam sob sedoanalgesia, em uso de midazolam e fentanil contínuos, desde a admissão na UTI, sendo essa medicação suspensa quando era feita a programação de retirada da ventilação mecânica. Vale ressaltar que não foram realizadas de rotina, avaliações periódicas do nível de sedação destes pacientes.

Para afastar causas cardíacas para a elevação do BNP foram excluídos pacientes com cardiopatia prévia (insuficiência cardíaca e/ou cardiopatia congênita). Entretanto, algum episódio de insuficiência cardíaca, que por ventura tenha surgido no decorrer do período do estudo, só poderia ter sido descartado com certeza com a utilização de monitorização invasiva intensiva como aquela realizada pela medida da pressão de capilar pulmonar ou, ainda, realizando-se eletrocardiograma e ecocardiograma ou a dosagem da troponina (TSUBOKAWA et al., 2004, TUNG et al., 2005). Tais procedimentos não se justificariam por ser este estudo de natureza observacional e, por

questões éticas, só seriam realizados se indicados pela equipe médica que acompanhou os pacientes.

Vale ressaltar que os pacientes com hiponatremia tiveram valores mais baixos de pressão arterial sistólica no sétimo dia de observação, quando comparados com o grupo da normonatremia. Esse fato pode ter ocorrido devido ao balanço hídrico negativo significativo que esses pacientes apresentaram.

## **5.5 - VARIÁVEIS LABORATORIAIS**

### **5.5.1-PEPTÍDEO NATRIURETICO CEREBRAL E NÍVEL DE SÓDIO**

O BNP não se correlacionou com o nível sérico de sódio e conseqüentemente, também não, com a síndrome cerebral perdedora de sal. Tal achado também foi verificado em pacientes com hemorragia subaracnóide e hiponatremia. (ISOTANI et al., 1994; BERENDES et al., 1997). Níveis elevados de BNP ou ANP não são um achado universal em pacientes com o diagnóstico da SCPS (GOWRISANKAR et al,1998; SINGH et al,2002).

Inicialmente foi feita a hipótese de que o ANP fosse o agente causal da SCPS, pois foi demonstrado que o mesmo estava elevado no líquido e no sangue de pacientes com hemorragia subaracnóide (NELSON et al., 1984). Posteriormente foi demonstrado que não havia correlação entre o ANP e a hiponatremia, sugerindo a existência de outra substância natriurética (DIRINGER et al., 1988). Surgiram então, trabalhos que demonstraram uma correlação entre BNP e hiponatremia (WIJDICKS et al., 1997; TOMIDA et al., 1998).

Mais recentemente trabalhos clínicos e experimentais, não demonstraram correlação entre BNP e sódio plasmático (KOJIMA et al., 2005; BISMARCK et al., 2006; JABBOUR & FARÉS, 2007 e também não foi demonstrada correlação entre o BNP e a natriurese apresentada por pacientes com hemorragia subaracnóide grave (AUDIBERT et al., 2009)

A hemorragia subaracnóide, achado que foi observada à tomografia de crânio em cinco (19,2%) dos pacientes, foi descrita como fator causal para o aumento da secreção do BNP e consequente natriurese e hiponatremia (DIRINGER et al., 1988; ROSENFELD et al., 1989; WIJDICKS et al., 1991; ISOTANI et al., 1994; BERENDES et al., 1997; WIJDICKS et al., 1997; TOMIDA et al., 1998; SVIRI et al., 2000; SVIRI et al., 2003; SVIRI et al., 2006; FUKUI et al., 2004; McGIRT et al., 2004; REVILLA-PACHECO et al., 2005). Por exemplo, Sviri et al. (2006) publicaram estudo com 30 pacientes que sofreram TCE grave (escala de coma de Glasgow  $\leq 8$ ) onde foi observado que a concentração do BNP estava alta logo após o traumatismo e continuou elevando-se durante os 11 dias de observação. Observaram, ainda, que a concentração de BNP foi maior naqueles pacientes com hemorragia subaracnóide mais extensa e nos que apresentaram níveis mais elevados de pressão intracraniana. O BNP correlacionou-se de forma positiva com pior evolução à longo prazo.

Para prevenir o vasoespasm, pacientes com hemorragia subaracnóide, recebem oferta aumentada de líquido e sódio (FUKUI et al., 2004), é a chamada terapia do triplo H (hipertensão, hipervolemia e hemodiluição) (KOJIMA et al., 2005), e essa terapêutica pode influenciar de forma significativa na liberação dos peptídeos natriuréticos, fator que explicaria a maior frequência da relação positiva entre BNP/ANP e hemorragia subaracnóide (BERGER et al., 2002).

Em trabalho experimental em que ratos apresentavam hemorragia subaracnóide e estavam com oferta hídrica controlada, não foi observada alteração no BNP e o ANP estava diminuído, fato que foi atribuído á desidratação apresentada pelos animais (KOJIMA et al, 2005). Esse achado novamente faz pensar se o aumento do BNP/ANP, observado em pacientes com hemorragia subaracnóide, não seria consequente à terapêutica fluídica a que esses pacientes estão submetidos.

Em outro trabalho experimental, Inoha et al., 2001 observaram que ratos que receberam sobrecarga hídrica apresentaram aumento de 137% nos níveis de BNP comparativamente com os encontrados antes da sobrecarga hídrica. Em pacientes com hemorragia subaracnóide pode haver oferta de 2000-4000 ml de líquido / dia. Embora nossos pacientes tenham apresentado balanço hídrico positivo de  $394,1 \pm 1937,1$  ml/dia, eles não receberam oferta diária tão elevada de líquido, pois não havia o objetivo de prevenir vasoespasmos. Isso poderia justificar o fato da não elevação do BNP.

É importante lembrar que ambos BNP e o ANP produzem natriurese significativa somente quando o volume extracelular está expandido (GOWRISANKAR et al, 1998). Assim, no decorrer da evolução da SCPS, a tendência seria a queda do volume extracelular e assim diminuição da natriurese. Nesse trabalho, bem como na maioria dos outros que tentam avaliar a SCPS, o volume extracelular não foi medido de forma efetiva (OH & CARROL, 1999; ATKIN et al., 1996).

Foi publicado que alguns pacientes com traumatismo cranioencefálico e com hemorragia subaracnóide, especialmente da artéria comunicante anterior, podem apresentar isquemia hipotalâmica que frequentemente leva a aumento de descarga simpática que se evidencia por elevação das catecolaminas, alterações eletrocardiográficas e isquemia subendocárdica. Tais alterações levariam a liberação de ANP e BNP (NOROTAM et al., 1994; ILTUMUR et al., 2006). Nossos pacientes

poderiam ter níveis de catecolaminas elevadas, tendo em vista que sofreram TCE e apresentaram níveis tensionais elevados, mas não observamos correspondente aumento de BNP.

Existem outras substâncias encontradas no sistema nervoso central, mais especificamente no hipotálamo, que podem em teoria, contribuir para explicar a SCPS, que são os peptídeos semelhantes à digoxina (*digitalis-like peptides*). Essas substâncias agem inibindo a atividade da  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPase ( WIJDICKS et al, 1987; YAMADA et al, 1994). Mais recentemente foi publicado que o peptídeo natriurético dentroaspis está relacionado com a síndrome cerebral perdedora de sal (KHURUNA et al., 2004).

Observamos que os níveis médios de BNP estavam normais (tabela 7). Devemos considerar que foi realizada somente uma dosagem de BNP durante o período de observação, o que, talvez, não reflita a real evolução da secreção e liberação do BNP. Essa evolução de aumento gradativo na concentração de BNP em pacientes vítimas de TCE grave foi observada por Sviri et al. (2006) e Kirchhoff et al. (2006).

Os valores do BNP também estão abaixo dos valores relatados por outros autores (TOMIDA et al.,1998; LENHARD et al.,2007). Poderíamos explicar tal fato lembrando que nossos pacientes foram submetidos à ventilação mecânica e que o nível de pressão expiratória final positiva leva à maior pressão transpulmonar cardíaca, comprometendo a distensão atrial e, conseqüentemente, a liberação do ANP (COSTA et al., 2000). Tal mecanismo se aplicaria ao BNP pelo comprometimento da distensão dos ventrículos cardíacos (DENUS et al,2004). Vale ressaltar que a ventilação pulmonar mecânica pode não influenciar os valores do ANP (LA ROSA et al., 1999).

### **5.5.2- NATRIURESE**

A síndrome cerebral perdedora de sal é o uma entidade que tem o diagnóstico baseado em critérios clínicos e tem como achados essenciais a presença de lesão cerebral e perda renal de sódio e cloreto (SINGH et al.,2002; AUDIBERT g et al., 2009).

Analisando os dois grupos, o da normonatremia e o da hiponatremia, observamos que os grupos não diferiram entre si quanto ao comportamento do sódio urinário ao longo dos dez dias, ou seja, os valores de sódio urinário tenderam a subir nos primeiros dias e a decair ao longo dos dias, porém, os valores médios de sódio urinário do grupo com hiponatremia foram superiores aos valores médios de sódio urinário do grupo com normonatremia.

Como citado anteriormente não foi observada correlação de Pearson entre o BNP e os níveis de sódio plasmático. Qual seria então a causa da natriurese? Singh et al, em trabalho de revisão em 2002, refere que podem existir outras causas para a natriurese e conseqüente hiponatremia em pacientes com lesão cerebral.

O traumatismo cranioencefálico leva à liberação aumentada de hormônios adrenérgicos, com aumento de níveis de pressão arterial (CLIFTON et al, 1981;NAREDI et al, 2000). Os hormônios adrenérgicos, norepinefrina e dopamina, levariam às seguintes modificações: vasoconstrição, aumentando a pressão venosa central e ação inotrópica aumentando a pressão arterial. Essas ações poderiam ser uma das causas para o aumento dos níveis de pressão arterial apresentado pelos nossos pacientes, além de outras causas como foi citado no tópico em que essa alteração foi discutida.

A dopamina age inibindo diretamente a absorção de NaCl e água no túbulo renal (BERNE et al., 2004), mais precisamente inibindo a  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ , com seus efeitos mediados pelo receptor D1 (APERIA,1998). A produção renal de dopamina aumenta

com uma dieta rica em sódio. Os pacientes, embora não tenham tido a dopamina dosada, poderiam apresentar os níveis dessa substância aumentados pelo traumatismo cranioencefálico e pela oferta aumentada de sódio, levando a uma vasodilatação renal e a uma inibição da reabsorção do sódio pelo rim e, conseqüentemente, a natriurese (ISRAEL et al, 1991).

A terapêutica de pacientes com lesões ou entidades clínicas neurológicas graves é complexa. Como já citado, pacientes no pós-operatório de correção de aneurisma cerebral recebem oferta elevada de sódio na forma de soro fisiológico, com o objetivo de prevenir o vaso espasmo (PEERLESS et al, 1982). Quando comparamos a oferta de sódio que os pacientes desse estudo receberam com outros trabalhos, como por exemplo, pacientes com hemorragia subaracnóide, em que a oferta foi de 170 a 320 mEq/dia (ISOTANI et al., 1994; TOMIDA et al., 1998) observamos que a oferta realmente foi alta. Essa conduta se justificou para prevenir a hiperglicemia, intercorrência que pode piorar o prognóstico de pacientes com TCE e com outras lesões do sistema nervoso central (VESPA et al., 2006).

Em trabalho experimental, Zhang et al. 1996 demonstraram que um aumento na pressão arterial leva a uma natriurese de pressão, alteração que consiste na natriurese e diurese que ocorre após aumento de pressão arterial, sem contudo, levar às mudanças no fluxo sanguíneo renal ou na taxa de filtração glomerular. A natriurese ocorre devido à diminuição da reabsorção de sódio no túbulo proximal, através da internalização por endocitose de contratransportadores  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  da membrana apical e das bombas de sódio  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  da membrana basolateral do túbulo proximal. Os pacientes desse trabalho apresentaram níveis mais elevados de pressão arterial, o que pode ter ocasionado a natriurese de pressão. Na SCPS a presença de agentes natriuréticos, como o BNP ou outros por ventura existentes, mas ainda não identificados, juntamente com o

processo de natriurese de pressão, podem levar ao aumento da concentração de sódio urinário (SINGH et al.,2002).

A oferta elevada de sódio, além de ocasionar balanço positivo de sódio também levou a balanço hídrico positivo na média de todos os pacientes. Poderíamos pressupor que esses pacientes apresentaram aumento do volume extracelular, devido ao balanço positivo e aos níveis de pressão arterial elevados, embora esse dado não tenha sido comprovado por medida de peso corporal ou parâmetros hemodinâmicos, como por exemplo, medida de pressão venosa central. Devemos lembrar que a avaliação clínica do volume extracelular por medidas não invasivas em pacientes hiponatrêmicos não edemaciados, tem acurácia em somente 50% dos casos (MAESAKA et al,1999). Nenhum paciente em nossa série teve a PVC medida, já que tal conduta ficava a cargo do médico assistente. Poucos trabalhos sobre a SCPS relatam medida da PVC como evidência de volume vascular efetivo baixo, lembrando que não estão claros os valores de normalidade de PVC e que esses valores devem ser analisados juntamente com os parâmetros clínicos, pois a ventilação mecânica pode elevar a pressão intratorácica e elevar artificialmente esse parâmetro hemodinâmico (OH & CARROL, 1999; ATKIN et al., 1996; BERKENBOSCH et al, 2002).

O possível aumento de volume extracelular e a elevação nos níveis de pressão arterial levariam à inibição temporária do eixo renina-angiotensina-aldosterona, ou seja, a um hipoaldosteronismo temporário com conseqüente natriurese (SINGH et al,2002; LEBLANC et al., 2007). Esse hipoaldosteronismo, então poderia estar presente, mas não foi detectado, pois os níveis de aldosterona no sétimo dia não estavam diminuídos.

A oferta elevada de sódio poderia ter levado a um processo de desalinização, com conseqüente aumento na concentração urinária de sódio, como demonstrado por Steele et al. em 1997, que avaliaram 22 pacientes, nas primeiras 24 horas de pós

operatório de cirurgia ginecológica que receberam infusão de soro fisiológico ou ringer lactato, no total de  $5,3 \pm 0,3$  L. Somente uma paciente não apresentou diminuição dos níveis séricos de sódio e todas apresentaram urina hipertônica (definida como urina com a soma das concentração de sódio e potássio maior que 150 mEq/l). A possível causa da hiponatremia seria a geração de água livre de eletrólitos pelos rins, causada pela excreção de urina hipertônica, o chamado processo de desalinação. Essa água livre de eletrólitos seria então incorporada ao volume intravascular levando, conseqüentemente, à hiponatremia. Para essa incorporação seria necessária a ação do hormônio antidiurético. Assim, como os pacientes apresentavam concentração elevada de sódio na urina, essa poderia ser uma das possíveis causas da hiponatremia.

Os pacientes apresentaram traumatismo craniano grave que poderia ter levado a lesões com alterações no funcionamento da hipófise, com conseqüente diminuição nos níveis do hormônio do crescimento. Está documentado que o hormônio do crescimento ativa o sistema renina-aldosterona em crianças com baixa estatura (PAPADIMITRIOU et al, 2007), apresentando assim uma função antinatriurética (FILLIPPELLA, et al 2002). É possível então, que uma deficiência de hormônio do crescimento por ventura existente, poderia levar a alterações no sistema renina-aldosterona, levando conseqüentemente à natriurese, aumento da diurese e hiponatremia .

A natriurese observada apresentou valores que se elevaram inicialmente após o trauma e posteriormente desaceleraram. Esse comportamento também foi observado em indivíduos que receberam uma oferta aumentada de sódio em que a excreção renal de sódio elevou-se por 4 a 5 dias antes de se igualar à oferta (MAESAKA et al.,1999). Também foi descrito que, em pacientes com a SCPS, a natriurese pode ter duração de 3 a 16 dias (YAMAKI et al, 1992).

O comportamento observado da diurese em nossos pacientes foi semelhante ao da natriurese, isso também foi constatado por Mori et al, 1999, quando avaliaram 30 pacientes com hemorragia subaracnóide e encontraram correlação positiva entre esses dois parâmetros. Ratos que sofreram experimentalmente hemorragia subaracnóide, também apresentaram essa correlação positiva (KOJIMA et al, 2005). Podemos explicar tal fato pelo mecanismo de reabsorção de água através do néfron, em especial do túbulo proximal. A reabsorção de virtualmente todos os solutos orgânicos e da água está acoplada à reabsorção de sódio. Assim, mudanças na reabsorção de sódio influenciam a reabsorção de água no túbulo proximal, aumentando o volume urinário (BERNE et al 2004, MORO et al, 2007).

Em resumo poderíamos citar como causas para a natriurese e hiponatremia: Liberação de agentes inotrópicos e vasopressores (norepinefrina e dopamina) ocasionados pela lesão cerebral, causando aumento dos níveis tensionais e consequente natriurese de pressão; liberação de agentes que causem vasodilatação renal e inibição da reabsorção de sódio como a dopamina; aporte de grande volume de sódio através do uso de cristalóide como o soro fisiológico, levando a desalinização com maior produção de água livre de eletrólitos, contribuindo para a hiponatremia; (GOWRISHANKAR et al,1998) e ainda como consequência de deficiência de hormônio do crescimento. É possível ainda a existência de agentes natriuréticos de origem central. Todos esses fatores causais poderiam levar à natriurese e aumento da diurese que levariam ao balanço hídrico negativo e hiponatremia como a apresentada pelos nove pacientes do grupo da hiponatremia.

### **5.5.3- HIPONATREMIA**

Dos 26 pacientes analisados, nove (34,6%) apresentaram hiponatremia (sódio plasmático < 130 mEq/l). Born et al, 1985, relataram em uma série de 109 pacientes com TCE grave, que 36 (33%) pacientes apresentaram hiponatremia durante o período de observação. Agha et al, 2004, acompanharam 102 paciente com TCE moderado à severo e desses, 14(13,7%) tiveram hiponatremia. Mais recentemente Moro et al , em 2007, revisaram os prontuários de 298 pacientes com TCE e verificaram que 50 (16,8%) apresentaram hiponatremia que foi relacionada com maior período de permanência hospitalar e pior prognóstico. Outras séries referem incidências de hiponatremia em pacientes com doença do sistema nervoso central entre 35% e 55% (ISOTANI et al., 1994; BUSSMANN et al., 2001; McGIRT et al., 2004).

Mesmo com a natriurese, os níveis séricos de sódio mantiveram-se, em média no grupo total, adequados e constantes. O aporte mais substancial de sódio pode ter sido suficiente para manter esse nível de natremia, fato também comprovado pela regressão linear significativa e positiva da oferta de sódio com o sódio plasmático. Esse mesmo achado foi observado por Berendes et al., 1997, em pacientes com hemorragia subaracnóide, onde apesar de sido verificada a presença de natriurese significativa e níveis elevados de BNP, nenhum paciente apresentou hiponatremia, fato que foi justificado pelo aporte generoso de sódio.

A taxa de hiponatremia grave (<125mEq/l), ou seja, a que está associada ao óbito e à deterioração neurológica (WIJDICKS et al, 1987; STEELE et al, 1997), foi observada em 3 dos 9 pacientes que apresentaram esse distúrbio eletrolítico. Como já discutido anteriormente, a incidência de hiponatremia em pacientes com alterações neurológicas varia entre os trabalhos publicados, onde os níveis mínimos de sódio ficaram em torno de 108 à 135 mEq/l (ISHIKAWA et al., 1987; DIRINGER et al., 1988; WEINAND et al., 1989; WIJDICKS et al., 1991; YAMAKI et al., 1992;

GANONG & KAPPY et al., 1993; NAROTAM et al., 1994; ISOTANI et al., 1994; SIVAKUMAR et al., 1994; WIJDICKS et al., 1997; SAKARCAN & BOCCHINI, 1998; ORUCKAPTAN et al., 2000; DONATI-GENET et al., 2001; BERGER et al., 2002; BERKENBOSCH et al., 2002; FILIPPELLA et al., 2002; BISMARCK et al., 2006; MATUTE et al., 2007; GUERRERO et al., 2007; LENHARD et al., 2007). Dos 14 pacientes, relatados por Jiménez et al em 2006, com doenças neurológicas que tiveram hiponatremia, três apresentaram sódio < que 120 mEq/l.

A hiponatremia ocorreu entre o segundo e o décimo dia de trauma e foi mais frequente no sexto e no sétimo dias. Esse período foi também visto por Svirí et al. (2003). Recentemente, Bismarck et al. (2006) publicaram que 9 crianças com várias doenças neurológicas, apresentaram início dos sintomas da SCPS de 2-3 dias até duas semanas após o trauma ou a neurocirurgia e Moro et al, 2007 relataram que, em 50 pacientes com TCE, a hiponatremia ocorreu mais frequentemente em dois períodos: nos três primeiros dias e após o oitavo dia após o trauma; essa mesma observação também foi verificada por Vingerhoets & Tribolet, 1988, que atribuíram como etiologia para a hiponatremia que aparece mais precocemente, a SSIHAD e a para a que surgiu mais tardiamente, a SCPS, opinião também compartilhado por outros autores (DONATI-GENET et al 2001; FILIPPELLA et al, 2002).

Os nove pacientes que apresentaram hiponatremia tiveram valores mais altos de diurese e sódio urinário, sendo esse último acima de 120 mEq/l, valor que é considerado como natriurese elevada (JIMÉNEZ et al, 2006) e um balanço hídrico em média negativo nos dias em a hiponatremia foi mais frequente ( dias 6 e 7 seguindo o trauma). Esses dados sugerem que possivelmente esses pacientes possam ter apresentado a síndrome cerebral perdedora de sal como provável causa da hiponatremia, levando-se em consideração que essa síndrome tem como pontos principais para o seu diagnóstico

a presença de lesão cerebral, natriurese e hiponatremia (MORO et al, 2007). Vale novamente ressaltar que não avaliamos o volume extracelular, para constatar que esse estava diminuído, condição necessária para o diagnóstico do da SCPS segundo alguns autores (GOWRISHANKAR, et al,1998), embora a presença de balanço hídrico negativo e natriurese seja uma evidência que suporta a hipótese de diminuição do volume extracelular e da SCPS (TOMIDA et al., 1998; BERKENBOSCH et al, 2002; PALMER, 2003). Quanto ao balanço de sódio em média positivo de todos os pacientes quando analisados em conjunto, fato que difere de algumas publicações que relatam esse parâmetro (BERGER et al, 2002), supomos que esse achado se deva provavelmente à oferta elevada de sódio que nossos pacientes receberam, o mesmo foi observado por Wijdicks et al, 1991, em pacientes com hemorragia subaracnóide.

Os pacientes que apresentaram hiponatremia e um balanço hídrico em média negativo não apresentaram achados clínicos mais significantes de desidratação como, por exemplo, olhos encovados e mucosas secas, achados também não encontrados por outros autores (JIMÉNEZ et al 2006;BISMARCK et al 2006). O controle do balanço hídrico e reposição das perdas, pode explicar tal achado.

Gostaríamos mais uma vez de salientar que a natriurese e a hiponatremia na síndrome cerebral perdedora de sal podem acontecer sem a presença de um agente natriurético como o BNP, ou por outro lado, o BNP pode não ser o principal agente causador dessa natriurese e conseqüente aumento da diurese. Essa poderia ser uma possível explicação para a divergência entre os trabalhos que tentam correlacionar a SCPS e o BNP e para o fato de não termos encontrado essa correlação no nosso trabalho.

#### **5.5.4- ÁCIDO ÚRICO, HEMATÓCRITO, OSMOLALIDADE, VASOPRESSINA**

Como podemos verificar na tabela 6, os níveis de ácido úrico foram normais segundo Porto, 2001, mas como esses valores estavam menores que 3 mg/dl, podem ser considerados como hipouricemia segundo Maesaka et al,1999. Hipouricemia pode estar presente na SCPS e na SSIHAD. O que diferencia as duas entidades é que na SSIHAD há normalização do ácido úrico quando a hiponatremia é corrigida. A diminuição no nível sérico do ácido úrico seria causada pelo transporte anormal de urato ou pela excreção fracional aumentada de urato (MAESAKA et al., 1993; MAESAKA et al., 1999; LENHARD et al.,2007).Pelo fato do ácido úrico e a uréia serem reabsorvidos pelo nefron proximal juntamente com o sódio, e como a reabsorção do sódio está alterada, essa poderia ser uma possível explicação para a excreção do ácido úrico (PALMER, 2003).

Em estudo retrospectivo de 30 pacientes com SSIHAD nos quais foi realizada a dosagem do ácido úrico sérico, que estava baixa, foi feita a hipótese de que o aumento da depuração do urato foi secundário ao aumento do volume intravascular efetivo (BECK, 1979). Levando-se em consideração que os nossos pacientes podem também ter apresentado um volume intravascular aumentado, essa poderia ter sido a causa da hipouricemia. Não podemos verificar a correlação entre a normalização dos níveis de natremia e uricemia, pois a dosagem do ácido úrico não foi diária.

Observamos ainda na tabela 6 que os valores médios do hematócrito foram abaixo da normalidade, fato que contribuiria para a não caracterização da existência da

SCPS nesta população, pois nessa pode haver um aumento deste parâmetro (HARRIGAN ,2001; CASULARI et al., 2004). Em estudo retrospectivo, Bussmann et al. (2001) avaliaram 20 crianças com hiponatremia (sódio plasmático menor que 130 mEq/l) e constataram que dessas, 7 preenchiam os critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para SSIHAD e 9 para SCPS. Dentre os critérios laboratoriais foi levado em consideração o hematócrito (31,1% no grupo da SSIHAD e 35,7% no grupo da SCPS). Contrário aos achados anteriores, dos 21 pacientes com alterações do sistema nervoso central, estudados por Sivakumar et al, 1994, 16 apresentaram anemia (hematócrito menor que 33%).

A presença de valores baixos de hematócrito no presente estudo pode ter ocorrido porque os nossos pacientes eram vítimas de trauma e muitas vezes submetidos à intervenções cirúrgicas com possibilidade de sangramento (BETJES, 2002). A oferta aumentada de sódio e o balanço hídrico positivo, nos pacientes como um todo também podem ter contribuído para esses valores (MORO et al, 2007). Novamente enfatizamos que este estudo foi observacional e clínico diferindo do ambiente controlado dos trabalhos experimentais com modelos animais.

Com relação à osmolalidade (tabela 6), verificamos que todos os valores mantiveram-se dentro dos limites da normalidade embora o valor máximo observado,  $303,4 \pm 12,9$  mOsm/l, esteja próximo do limite superior da normalidade que seria de 313 mOsm/l (MATSUMOTO, 1997; ROBERTSON, 2001). A oferta aumentada de sódio pode ter contribuído para tal resultado. Devemos levar em consideração que outros parâmetros, como a glicemia, também contribuem para o valor final da osmolalidade, e essa substância também poderia estar aumentada em função do estado clínico grave destes pacientes.

Antes de discutirmos os resultados das dosagens hormonais é importante salientar que a resposta neuroendócrina do paciente criticamente enfermo está sujeita a uma série de influências. Dispositivos mecânicos sofisticados, uma variedade de drogas e sistemas de monitorização tem aumentado grandemente a sobrevivência dos pacientes que sofrem de doenças graves. Assim, a doença crítica é caracterizada pela desorganização uniforme de todo o eixo hipotálamo-hipófise anterior (LANGOUCHE & BERGHE, 2006). Essa desorganização também pode se estender à outros hormônios.

Analisando os valores médios de cada dosagem hormonal observamos que as mesmas estavam acompanhadas de desvios – padrão aumentados, provavelmente em decorrência da variação individual de cada paciente ante os diversos fatores a que eles foram submetidos. Este resultado também foi demonstrado em outros trabalhos que avaliaram dosagens hormonais (ROSENFELD et al., 1989; FUKUI et al., 2004).

Levando-se em consideração que os paciente desse estudo apresentaram valores médios normais de osmolalidade nos dias 1, 5, 7 e 10 de trauma (tabela 6) e que os valores de vasopressina foram normais (tabela 7), podemos concluir que os pacientes não apresentaram a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético. O mesmo resultado foi observado por Moro et al, 2007 que não encontraram, em 50 pacientes com TCE, nenhum que se enquadrasse nos critérios clínicos de SSIHAD, embora essa entidade clínica possa estar presente em pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico (ROBERTSON, 2001). Vale ressaltar que, segundo ARVANITIS & PASQUELE (2005), o nível de vasopressina não está incluído no diagnóstico de síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurética.

Ainda com relação ao hormônio antidiurético observamos que não houve correlação dele com o nível sérico do sódio. Esse achado também foi relatado por outros autores (WIJDICKS et al., 1991; ISOTANI et al., 1994; NAROTAM et al., 1994).

O sódio plasmático apresentou relação positiva e significativa com a osmolalidade e com a oferta de sódio. A correlação positiva entre o sódio plasmático e a osmolalidade, explica-se pelo fato de que o sódio, juntamente com a glicose e a uréia, contribuir para o valor da osmolalidade (ROBERTSON, 2001). A oferta de sódio nos dois grupos, com e sem hiponatremia, não diferiu do ponto de vista estatístico.

Quando analisamos o trabalho como um todo, não podemos nos furtar de comentar que uma das possíveis deficiências foi não ter sido realizada a aferição da pressão intracraniana em todos os pacientes, pois tais dados forneceria melhor avaliação da gravidade do traumatismo cranioencefálico. Mais uma vez nos reportamos à natureza observacional desta pesquisa, o que impossibilitou a imposição da realização de tal procedimento quando o mesmo não foi indicado pela equipe assistente.

Vale a pena ressaltar novamente a importância do correto diagnóstico da síndrome cerebral perdedora de sal tendo em vista que tal procedimento implicará no adequado tratamento e na boa evolução dos pacientes, embora saibamos que, do ponto de vista prático, esse diagnóstico é difícil. Dos vinte pacientes com doenças do sistema nervoso central que apresentavam hiponatremia avaliados por Bussmann et al (2001), seis receberam inicialmente tratamento inadequado, seja para SSIHAD ou para SCPS.

Ao término de tão empolgante e desafiadora pesquisa nos propomos a seguir o nosso trabalho procurando outras causas para a SCPS, como a presença de outros agentes natriuréticos como, por exemplo, o dentroaspis. Também pretendemos verificar a evolução neurológica, a médio e longo prazo, dos pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico grave, procurando correlaciona-la com os níveis de hiponatremia e dos agentes natriuréticos por ventura encontrados

## 6 – CONCLUSÕES

A análise dos dados apresentados neste trabalho, permite-nos as seguintes conclusões:

1) A hiponatremia foi mais frequente no sexto e sétimo dia após o traumatismo e dos 26 pacientes avaliados, nove (34,6%) apresentaram sódio < 130 mEq/l.

2) A hiponatremia teve como causa mais provável a síndrome cerebral perdedora de sal, pois os pacientes apresentavam lesão cerebral, natriurese e balanço hídrico negativo.

3) Não foi observada entre os pacientes deste estudo a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, pois os valores da vasopressina foram normais e os valores de osmolalidade estavam normais no sétimo dia após o trauma.

4) Não houve correlação entre o peptídeo natriurético cerebral e a vasopressina com o nível sérico de sódio

5) A aldosterona não se correlacionou com a natremia nem com o peptídeo natriurético cerebral.

6) Natriurese de pressão e desalinização podem ser possíveis causas para a natriurese e a hiponatremia.

## 7 - REFERÊNCIAS

Abdelalim EM, Takada T, Torii R, Tooyama I. Molecular cloning of BNP from heart and its immunohistochemical localization in the hypothalamus of monkey. *Peptides* 2006;27:1886-93.

Abdulla HM. The natriuretic peptides: universal volume controllers. *Med Hypotheses* 2001;56:451-53.

Agha A, Thornton E, Okelly P. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5987-92

Andrews B, Fitzgerald PA, Tyrell JB, Wilson CB. Cerebral salt wasting syndrome after pituitary exploration and biopsy: case report. *Neurosurgery* 1986;18:469-71.

Aperia, A. Renal dopamine system and salt balance. *Am J Kidney* 1998;31:xlii-xlv

Armstead WM. Role of endothelin in pial artery vasoconstriction and altered responses to vasopressin after brain injury. *J Neurosurg* 1996;85:901-7.

Arvanitis ML, Pasquale JL. External causes of metabolic disorders. *Emerg Med Clin N Am* 2005;23:827-41.

Atkin SL, Coady AM, White MC, Mathew B. Hyponatremia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. *European J Endocrinol* 1996;135: 245-7.

Audibert G, Steinmann G, de Talancão N, Laurens MH, Dao P, Baumann A, Longrois D, Mertes PM. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg* 2009;108:1922-8

Bayir H, Kochanek PM, Clark RSB. Traumatic brain injury in infants and children. Mechanisms of secondary damage and treatment in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2003;19:529-49

Beaumont A, Marmarou A, Fatouros P. Secondary insults worsen blood barrier dysfunction assessed by MRI in cerebral contusion. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:217-8.

Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979;301:528-30.

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

Berger TM, Kistler W, Berendes E, Raufhake C, Walter M. Hyponatremia in a pediatric stroke patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting ?*Crit Care Med* 2002; 30: 792-95

Berkenbosch JW, Lentz CW, Jimenez DF, Tobias JD. Cerebral salt wasting syndrome following brain injury in three pediatric patients: suggestions for a rapid diagnosis and therapy. *Pediatr Neurosurg* 2002;36:75-79.

Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (Ed). *Fisiologia*. Tradução de Nephtali Segal et al. Rio de Janeiro: Elsevier Ed, 2004.1082 p.

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

Bismarck P, Ankermann T, Eggert P, Claviez A, Fritsch MJ, Krause MF. Diagnosis and management of cerebral salt wasting (CSW) in children: the role of atrial

natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP). *Childs Nerv Syst* 2006; 22:1275-81.

Born JD, Hans P, Smitz S, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after severe head injury. *Surg Neurol* 1985;23:383-87.

Brimioulle S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int Care Med* 2008;34:125-31.

Bussmann C, Bast T, Rating D. Hyponatraemia in children with acute CNS disease: SIADH or cerebral salt wasting ? *Childs Nerv Syst* 2001;17:58-63.

Casulari LA, Costa KN, Albuquerque RC, Naves LA, Susuki, K, Mota LDC. Differential diagnosis and treatment of hyponatremia following pituitary surgery. *J Neurosurg Sci* 2004;48:11-18.

Casulari LA, Borba AM, Lima BO, Papadia C. Hiponatremia prolongada após traumatismo cerebral, tratada com fludrocortisona. *Brasília Méd* 2007;43:63-8.

Cerdà-Esteve M, cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández M, Goday A, Cano-Pérez JF, Rodríguez-Campello, Roquer J. cerebral salt wasting syndrome: Review. *Eur j Int Med* 2008;19:249-54

Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG. Circulating catecholamines and sympathetic after head injury. *Neurosurgery* 1981;8:10-14.

Cort JH. Cerebral salt wasting syndrome. *Lancet* 1954;1:752-54.

Costa KN, Carvalho WB, Kopelman BI, Didio R. Dosagem do fator natriurético atrial em pacientes pediátricos submetidos à ventilação mecânica. *Rev Ass Méd Brasil* 2000;46:320-4.

Costello JM, Goodman DM, Green TP. A review of natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children. *Pediatric Crit Care Med* 2006;7:308-18.

Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest* 2004;125:652-68.

Diringer M, Ladenson PW, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:1119-24.

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

Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.

Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CM, Richards AM. The neuro-cardio-endocrino response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2002;56:629-35.

Fenske W, Störk S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, Allolio B. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2991-97.

Filippella M, Cappabianca P, Cavallo LM, Faggiano A, Lombardi G, Divitilis E, Calao A. Very delayed hiponatremia after surgery and radiotherapy for a pituitary macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 2002;25:163-8

Fox MOB, Gutiérrez EB. El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003;22:192-8.

Fraser J, Stieg P. Hyponatremia in the neurosurgical patient: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Neurosurgery* 2006;59:222-9.

Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Otani N, Oogawa H, Toyooka T, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Shima K. Focal brain edema and natriuretic peptides in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2004;11:507-11.

Gao YL, Hui-Ning, Feng Y, Fan W. Human plasma DNP level after severe brain injury. *Chin J Traumatol* 2006;9:223-7.

Ganong CA, Kappy MS. Cerebral salt wasting in children. The need for recognition and treatment. *ADJ* 1993;147:167-9.

Gowrishankar M, Lin SH, Mallie JP, Oh MS, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol* 1998;50:352-60.

Guerrero R, Pumar A, Soto A, Pomares MA, Palma S, Mangas MA, Leal A, Villamil F. Early hyponatraemia after pituitary surgery: cerebral salt-wasting syndrome. *Eur J Endocrin* 2007;156:611-6.

Guyton A & Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. Tradução de: Charles Alfred Esbérard et al. 10 ed. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2002.973p. Título original: *Textbook of medical physiology*.

Harrigan MH. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001;17:125-38.

Hasan D, Wijdicks EFM, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990; 27:106-8.

Hantman D, Rossier B, Zohlmaan R, Schrier R. Rapid correction of hyponatremia in syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1973;78:870-5.

Huang W, Lee D, Yang Z, Copolov DL, Lim AT. Norepinephrine stimulates immunoreactive (ir) atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and pro-ANP mRNA expression from rat hypothalamic neurons in culture: effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Endocrinology* 1992;130:2426-8.

Iltumur K, Karabulut A, Apak I, Aluclu U, Ariturk Z, Toprak N. Elevated plasma N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006;151:1122-9.

Inoba S, Inamura T, Nakamizo A, Matushima T, Ikezaki K, Fukui M. Fluid loading in rats increases serum brain natriuretic peptide concentration. *Neurol Res* 2001;23:93-5.

Ishikawa SE, saito T, Kanedo K, Okada K, Kuzuya T. hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 1987;106:191-6.

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

Israel A, Torres M, Cierco M, Barbella Y. Further evidence for a dopaminergic involvement in the renal action of centrally administered atrial natriuretic peptide in rats. *Brain Research Bulletin* 1991;27:739-42.

Jabbour H, Farés N. [Le syndrome de perde de sel lors de l'atteinte neuroméningée: étude expérimentale chez le rat] *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2007;26:838-43.

Jason P, Keang LT, Hoe LK. B-type natriuretic: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med* 2005; 33:2094-103.

Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975;1:480-4.

Jimenez R, Casado-Flores J, Nieto M, Garcia-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatric Neurology* 2006;35:261-3.

Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Isolation and sequence determination of human natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990;259:341-5.

Katayama Y, Mori T, Maeda T, Kawamata T. Pathogenesis of the mass effect of cerebral contusions: a rapid increases in osmolality within the contusion necrosis. *Acta Neurochir Suppl* 1998;7:289-92.

Kelly DF, Laws ER, Fossett D. Delayed hyponatremia after transphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. *J Neurosurg* 1995;83:363-7.

Kirchhoff C, Stegmaier J, Bogner V, Buhmann S, Mussack T, Kreimeier U, Mutschler T, Biberthaler P. Intratecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 23:943-9.

Khurana VG, Wijdicks EFM, Heublein DM, McClelland RL, Meyer FB, Piepgras DG, Burnett JC. A pilot study of dextroaspis natriuretic peptide in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;55:69-76.

Kojima J, Katayama Y, Moro N, Kawai H, Yoneko M, Mori T. Cerebral salt wasting insubarachnoid hemorrhage rats: Model, mechanism, and tool. *Life Sciences* 2005;76:2361-70.

Langouche L, den Berghe GV. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:777-91.

LaRosa IB, Navero JLP, Córdoba AP, Schiemann CM, López PM, Lezcano AR. Secretión inadecuada de péptido natriurético auricular em ninõs com dano cerebral agudo. *An Esp Pediatr* 1999;50:27-32.

Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T, Tazarourte K, duranteu J, Vigué B. [ Does cerebral salt wasting syndrome exist? ]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:948-53.

Lenhard T, Kùlkens S, Schwab S. Cerebral Salt-Wasting syndrome in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol* 2007;64:122-5.

Lester MC, Nelson PB. Neurological aspects of vasopressin release and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Neurosurgery* 1981; 8:735-40.

Levin ER, Isackson PJ, Hu RM. Endothelin increases atrial natriuretic peptide production in cultured rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 1991;128:2925-30.

Levin ER, Hu RM, Rossi M, Pickart M. Arginine vasopressin stimulates atrial natriuretic peptide gene expression and secretion from rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 1992;131:1417-23.

Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:198-207.

Maier B, Lehnert M, Laurer HL, Mautes AE, Steudel WI, Marzi I. Delayed elevation of soluble tumor necrosis factor receptors p75 and p55 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury. *Shock* 2006;26:122-7.

Maesaka JK, Venkatesan J, Piccione JM, Decker R, Dreisbach AW, Wetherington J. Plasma natriuretic factor(s) in patients with intracranial disease, renal wasting and hyperuricosuria. *Life Sci* 1993;52:1875-82.

Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt wasting syndrome: Does it exist? *Nephron* 1999;82:100-9.

Matsumoto T, Carvalho WB, Hirschheimer M R. *Terapia Intensiva Pediátrica*. 2 ed. São Paulo, Atheneu, 1997. 1393 p.

Matute SS, Gargallo MB, Lasaosa C, Sert SZ, Rodrigo JMM, Rico P. [Trastornos hidroelectrolíticos em posoperados de tumores cerebrales] *An Pediatr (Barc)* 2007;67:225-30

Mayes D, Furuyama S, Kem DC, Nugent CA. A radioimmunoassay for plasma aldosterone. *J Clin Endocr Metab* 1970;30:682-5.

McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ, Laskowitz DT, Lynch JR. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;54:1369-74.

Melo JRT, Silva RA, Moreira Jr ED. Características dos pacientes com trauma cranioencefálico na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:711-5.

Miller O, Gonçalves RR, Penteado JF, Porto JAF, Nery ALB, Pecego GF, Ferreira AC, Arantes MR, Alves JMR, Barreto CM, Granato PD, Oliveira NF, Portella OB. *Laboratório para o clínico*. 5 ed. São Paulo, Atheneu, 1984.549p.

Minamikawa J, Kikuchi H, Ishikawa M, Yamamura K, Kanashiro M. The effects of atrial natriuretic peptide on brain edema intracranial pressure and cerebral energy metabolism in rat congenital hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;60S:104-6.

Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999;91:947-52.

Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury : incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol* 2007;68:387-93.

Nakano H, Ohara Y, Bandoh K, Miyaoka M. A case of central pontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumor. *Surg Neurol* 1996;46:32-36.

Naredi S, Lambert G, Edén E, Zäll S, Runnerstam M, Rydenhag B, Friberg P. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000;31:901-6.

Narotam P, Kemp M, Gouws E, Dellen JR, Bhoola KD. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis : The probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994;34:982-88.

Nelson PB, Seif S, Gutai J, Robinson AG. Hyponatremia and natriuresis following subarachnoid hemorrhage in a monkey model. *J Neurosurg* 1984;60:233-7.

Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1997;87:499-507.

Oruckaptan HH, Ozisik P, Akalan. Prolonged cerebral salt wasting syndrome associated with the intraventricular dissemination of brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:16-20.

Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt-wasting syndrome. We need better proof of its existence. *Nephron* 1999;82:110-4.

Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003;14:182-7.

Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 2005;26:901-32.

Papadimitriou DT, Spiteri A, Pagnier A, Bayle M, Mischalowski MB, Bourdat G, Passagia JG, Plantaz D, Bost M, Garnier PE. Mineralocorticoid deficiency in post-operative cerebral salt wasting. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1145-50.

Pedram A, Razandi M, Hu RM, Levin ER. Vasoactive peptides modulate vascular endothelial cell growth factor production and endothelial cell proliferation and invasion. *J Biol Chem* 1997;272:17097-103.

Peerless SJ, Kassell NF, Durward QJ. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982;11:337-43.

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

Pittella HEH, Gusmão SS. Hipertensão intracraniana em vítimas fatais de acidente de trânsito. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:843-7.

Porto CC. *Semiologia Médica*. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.1428p

Raidoo DM, Narotam PK, Dellen JV, Bhoola KD. Cellular orientation of atrial natriuretic peptide in human brain. *J Chem Neuroanat* 1998;14:207-13.

Revilla-Pacheco FR, Pineda TH, Loyo-Varela M, Esquenazi MM. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2005;27:418-22.

Robertson GL. Antidiuretic hormone- Normal and disordered function. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001;30:671-94.

Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis *Am J Med* 2006;119(7A):S36-S42.

Rodrigues JA, Ramalho MJ, Reis LC, Picanço-Diniz DWL, Favaretto ALV, Gutkowska I, McCann SM. Possible role of endothelin acting within the hypothalamus to induce the release of atrial natriuretic peptide and natriuresis. *Neuroendocrinology* 1993;58:701-8.

Rotellar E. ABC dos distúrbios eletrolíticos. 3 ed. Rio de Janeiro. São Paulo, Livraria Atheneu, 1987.209 p.

Rosenberg GA, Estrada EY. Atrial natriuretic peptide blocks hemorrhage brain edema after 4-hours delay in rats. *Stroke* 1995;26:874-7.

Rosenfield JV, Barnett GH, Sila CA, Little JR, Bravo EL, Beck, GL. The effect of subarachnoid hemorrhage on blood and CSF atrial natriuretic factor. *J Neurosurg* 1989;71:32-7.

Sakarcan A & Bocchini J. The role of fludrocortisone in a child with cerebral salt wasting. *Pediatr Nephrol* 1998;12:769-71.

Salvesen R. Extrapontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumour. *Acta Neurol Scand* 1998;98:213-15.

Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tähelä R, Välimäki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1395-98.

Saper C, Kibbe M, Hurley K, Spencer S. Brain natriuretic peptide – like immunoreactive innervation of the cerebrovascular system in the rat. *Stroke* 1990;21 (suppl III):III166-III167.

Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inha S, Inue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res* 2000;22:151-55.

Schwartz WB, Bennett W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone . *Am J Med* 1957;23:529-42.

Sherlock M, O Sullivan E, Agha A, Behan L, Rawluk D, Brennan P, Tormey W, Thompson C. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 2006;64:250-4.

Singh S, Bohn D, Carlotti APCP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, Theories, and challenges. *Critical Care med* 2002;30: 2575-79

Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1994;34:269-74.

Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer D, Feldman RD, Halperin MT. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: A phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997;126:20-25,

Steiner J, Rafols D, Park HK, Katar HK, Rafols JA, Petrov Th. Attenuation of iNOS mRNA exacerbates hypoperfusion and upregulates endothelin-1 expression in hippocampus and cortex after brain trauma. *Nitric Oxide* 2004;10:161-9.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.

Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000;31:118-22.

Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 2003;145:851-60.

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

Takahashi K, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Murakami O, Itoi K, Mouri T. Human brain natriuretic peptide – like immunoreactivity in human brain. *Peptides* 1992; 13:121-3.

Taylor SL, Tyrrell JB, Wilson CB. Delayed onset of hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995;37:649-53.

Togashi K, Kameya T, Ando K, Marumo F, Kawakami M. Brain natriuretic peptides in human plasma, spinal cord and cerebral fluid. *Clin Chim Acta* 1991;201:193-200.

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

Tsubokawa, T; Shiokawa, Y; Kurita, H; Kaneko, N. High plasma concentration of brain natriuretic peptide in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysm. *Neurol Res* 2004;26:893-6.

Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, Lawton MT, Smith W, Foster E, Young WL, Zaroff JG. Plasma B-Type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005;36:1567-71.

Totsune K, Takahashi K, Murakami O, satoh F, Sone M, saito T, sasano H, Mouri T, Abe K. Natriuretic peptides in the human kidney. *Hypertension* 1994;24:758-62.

Uygun MA, Özkal E, Acar O, Erongun U. Cerebral salt wasting syndrome. *Neurosurg Rev* 1996;19:193-6.

Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, Glenn T, Martin N, Hovda D. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006;34:850-6.

Virgerhoets F & Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolarity in neurosurgical patients “appropriate secretion of ADH” and “cerebral salt wasting syndrome”. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;91:50-4.

Yamada K, Goto A, Nagoshi H, Hui C, Omata M. Role of brain ouabainlike compound in central nervous system-mediated natriuresis in rats. *Hypertension* 1994;23(part 2):1027-31.

Yamada T, Nakao K, Shirakami G, Kangawa K, Minamino N. Intraventricular injection of brain peptide inhibits vasopressin secretion in conscious rats. *Neurosci Lett* 1988;95:223-8.

Yamaki T, Tana-oka A, Takahashi A, Imaizumi T, Suetake K, Hashi K. Cerebral salt wasting syndrome distinct from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Acta Neurochir(Wien)* 1992;115:156-62.

Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery* 1989;25:781-5.

Wijdichs EFM, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysm: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985;11:137-40

Wijdicks EFM, Vermeulen M, vanBrummelen P, denBoer NC, vanGijn J. Digoxin-like immunoreactive substance in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1987;294:729-32.

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

Wijdicks EFM, Schievink WI, Burnett JC. Natriuretic peptide system and endothelin in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997;87:275-80.

Wijdicks EFM, Heublein DM, Burnett JC. Increase and uncoupling of adrenomedullin from the natriuretic peptide system in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;94:252-6.

Whitaker SJ, Meanock CI, Turner GF, Smythe PJ, Pickard JD, Noble Ar, Walker V. Fluid balance and secretion of antidiuretic hormone following transfenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1985;63:404-12.

Witthaut R. Science review: Natriuretic peptides in critical illness. *Critical Care* 2004; 8:342-9.

Zhang Y, Mircheff AK, Hensley CB, Magyar CE, Warnock DG, Chambrey R, Pong Yip K, Marsh DJ. Rapid redistribution and inhibition of renal sodium transporters during acute pressure natriuresis. *AM J Physiol* 1996;270:F1004-F1014.

Zipfel GJ, Babcock DJ, Lee JM. Neuronal apoptosis after CNS injury: The roles of glutamate and calcium. *J Neurotrauma* 2000;17:857-6

## 8 - ANEXOS

### VALORES NORMAIS

#### 1) Variáveis hormonais:

a) Hormônio antidiurético : 0,4- 2,4 pg/ml ( quando a osmolalidade for menor que 285mOsm/kg) e 2 a 12 pg/mml ( quando a osmolalidade for maior que 285 mOsm/kg ) (LESTER & NELSON, 1981).

b) Aldosterona : 1-16 ng/100 ml ( MAYES et al., 1970)

c) Peptídeo natirético cerebral : < 100 pg/ml ( JASON et al, 2005)

d) Osmolalidade sérica : 290-313 mOsm/l ( MATSUMOTO, 1997)

e) Sódio plasmático : 136-145 mEq/l ( ROTELLAR, 1987)

f) Sódio urinário : 100 – 200 mEq/l ( PORTO, 2001)

g) Ácido úrico : < 7 mg/100ml (Homens) e < 6 mg/100ml ( Mulheres) (PORTO, 2001)

h )Hematócrito : Homem –  $47 \pm 7$  % ( MILLER, 1984)

Mulher -  $42 \pm 5$  % ( MILLER, 1984)

#### 2) Parâmetros clínicos :

Diurese em 24 horas – 1500 – 2500 ml/h (  $62,5 - 104$  ml/h) – ( PORTO, 2001)