

EDEMA IDIOPÁTICO, METABOLISMO TUBULAR DE ÁGUA E SÓDIO

PEDRO PONCE, ELIZABETE MELLO-GOMES

Serviço de Nefrologia. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide.

RESUMO

OBJECTIVO: Determinar a existência de alterações do metabolismo da água e sal do túbulo renal no edema idiopático (EI), independentes das alterações humorais e vasculares subjacentes. **MODELO:** Estudo prospectivo controlado em doentes referidos a consulta de nefrologia de hospital terciário. **DOENTES:** Dez doentes do sexo feminino com EI estudados comparativamente com 4 mulheres controlos saudáveis. **MÉTODOS E RESULTADOS:** Doentes e controlos fizeram testes basais ao fim de 12 horas em decúbito, com *load de água* e clearances de lítio, para avaliação diferencial do manejo de H₂O e Na nos diferentes níveis de nefrónio, e da capacidade global de excreção de H₂O. As doentes foram então randomizadas em 2 grupos terapêuticos durante dois meses. Ambos receberam medidas higieno-dietéticas (abstenção de diuréticos ou laxantes, dieta hiposalina, meias elásticas), e o grupo B recebeu além disso levodopa/carbidopa 25/100 3 comprimidos por dia e captopril 6,25 mg de 8 em 8 horas. Ao fim de 2 meses deste regimen foram repetidos os testes basais. Registámos bons resultados clínicos com redução médica do peso matinal de 2,8 kg, e uma diminuição do gradiente do peso da manhã para a noite de 2,42 ± 0,3 kg pré-tratamento para 0,6 ± 0,1 kg após. Dos vários parâmetros estudados, apenas encontramos diferenças significativas entre doentes e controlos na EFNa global (0,87 ± 0,09% vs 2,1 ± 0,2%, p < 0,001) e na reabsorção fraccional proximal de sódio (77,4 ± 2,9% vs 64,0 ± 3,5%, p = 0,02), sem alterações na reabsorção distal de sódio ou água. Os 2 meses de tratamento apenas corrigiram marginalmente a EFNa, e não houve diferenças entre os 2 grupos terapêuticos na eficácia da resposta. **CONCLUSÕES:** Conclui-se que: 1 — Na ausência de ortostatismo, o metabolismo do Na e H₂O é semelhante entre controlos e doentes com EI, sobressaindo um aumento selectivo da reabsorção fraccional proximal de Na nos doentes. 2 — As medidas higieno-dietéticas propostas têm boa eficácia clínica, não corrigem o defeito de excesso de reabsorção de Na proximal, e não são beneficiadas pela junção de terapêutica farmacológica.

SUMMARY

Idiopathic edema, tubular metabolism of water and sodium

PURPOSE: To look for intrinsic changes in renal tubular water and sodium metabolism in idiopathic edema (IE), independent of the underlying hormonal and vascular defects. **DESIGN:** Prospective controlled study in patients with edema referred to a nephrology clinic. **PATIENTS:** Ten female patients with IE were compared with a control group of 4 healthy women. **MEASUREMENTS AND RESULTS:** Patients and controls were submitted to a base-line test of water loading and lithium clearances, after 12 hours supine position, to study renal tubular handling of Na and H₂O in different nephron sites and 5 h water excretion capacity. Patients were then randomized in 2 groups, both receiving standard treatment during 2 months (low-salt diet — 70 to 90 mEq of Na per day, stopping diuretics and laxatives, elastic stockings). Group B received in addition carbidopa/levodopa 25/100 — 3 tabs/day and captopril 6.25 mg q 8 h. At the end of this 2 months period the base-line tests were repeated. We registered a good clinical response, with an average a.m. weight reduction of 2.8 kg and a decrement of the a.m. to p.m. weight gradient from 2.42 ± 0.3 kg pre-treatment to 0.6 ± 0.1 kg afterwards. From the several measurements obtained, only global FENa and Proximal Fraccional Reabsorption of Na were significantly different between patients and controls (0.87 ± 0.09% vs 2.1 ± 0.2%, p < 0.001 and 77.4 ± 2.9% vs 64.0 ± 3.5%, p = 0.02 respectively), with no difference in distal Na and H₂O reabsorption or water excretion capacity. Two months treatment only partially corrected global FENa, and there were no differences in the clinical and physiological effects between the 2 therapeutic groups. **CONCLUSIONS:** 1 — In the absence of orthostatism, H₂O and Na metabolism is similar between IE patients and healthy controls, only with an increased selective proximal Na reabsorption in patients. 2 — Standard non-pharmacologic therapy was a clinical success, but didn't correct the physiological defect of excessive proximal sodium reabsorption. Treatment results were not improved by pharmacologic intervention.

O edema idiopático (EI), é uma entidade nosológica específica, de frequência difícil de determinar, mas que contribui significativamente para o grupo de doentes *indesejáveis* em qualquer consulta, pela premência, angústia e falta de objectividade das suas queixas, e pela frustração constante do médico que as não consegue resolver.

A situação ocorre quase exclusivamente na mulher, caracterizando-se pela retenção de sal e água na ausência de doença renal, cardíaca ou hepática.

Recebido para publicação: 8 de Abril de 1991.

O mecanismo subjacente a esta alteração de regulação do volume extra-celular é presentemente desconhecido. Tem-se demonstrado na maior parte das doentes respostas humorais e hormonais anómalas ao ortostatismo^{1,2,3} e/ou o abuso de medicamentos⁴ que ao provocarem uma hipovolemia relativa, estimulam uma retenção inapropriada de sódio e água, isto é, todo um espectro que vai do rim normal a responder adequadamente a uma informação exagerada sobre o status de volume do organismo, até à informação correcta de um

volume diminuindo iatrogenicamente.

Se não restam muitas dúvidas sobre a existência destas alterações extrínsecas à função renal, que basicamente explicam a automanutenção do edema, tem sido mais difícil definir o defeito inicial, promotor da retenção de sódio. A possibilidade de um efeito intrínseco do metabolismo tubular do sódio, que inaugurasse a sua retenção e consequente abuso de diuréticos, ou prejudicasse a resposta a estímulo natriuréticos correctores do edema instalado, foi sugerida⁵ mas nunca sistematicamente estudada.

Tentámos contribuir para a compreensão do mecanismo do edema nestas doentes, estudando 10 doentes com edema idiopático antes e após 2 meses de terapêutica. No nosso protocolo evitámos o efeito postural nas hormonas reguladoras de volume e os vícios iatrogénicos, procurando expôr defeitos intrínsecos do manejo diferencial do sódio e da água nos diferentes segmentos do nefrónio, comparando as doentes com mulheres saudáveis da mesma idade.

DOENTES E MÉTODOS

Foram estudadas 10 doentes do sexo feminino, idade média 38,3 anos (19 a 49), referidas à consulta de um nefrologista por edemas, no período de Junho de 1988 a Julho de 1990.

O diagnóstico de edema idiopático foi feito com os seguintes critérios:

1— Ausência de alterações da função cardíaca (por ecografia cardíaca); hepática, renal e tiroideia (excluídas laboratorialmente); ausência de diabetes, de patologia venosa ou linfática ou de relação com os períodos menstruais.

2— Uma variação de peso de manhã para a noite superior a 1,5 Kg.

Foram igualmente estudadas 4 mulheres saudáveis com idade média de 31,2 anos (27 a 35), que serviram de controles.

Após consentimento informado, doentes e controles foram submetidas a um teste basal ou TESTE I: Mantendo a dieta livre e o estilo de vida habitual das doentes, receberam 400 mg de carbonato de lítio p.o. na véspera do teste às 23.00 horas, fizeram 12 horas de repouso nocturno, e às 8.00 h iniciaram um *load de água*, conservando a posição supina até ao fim do teste. Ingeriram 20 ml/Kg de peso de água em 30 min., e a partir daí repuseram com água o volume da diurese da hora seguinte.

Ao fim de 1 hora esvaziaram a bexiga, iniciando uma colheita minutada de urina nos próximos 30 a 40 min.

É feita uma colheita de sangue a meio deste período, e de novo ao fim de 5 horas. Toda a urina colhida durante as 5 horas é quantificada e analisada.

As duas amostras de sangue e urina são depois analisadas para determinação de sódio (Na), creatinina (Cr), lítio (Li), e osmolalidade (Os). Todas dosearam aldosterona plasmática na véspera do teste.

Os doseamentos de creatinina no soro e urina foram efectuados no multianalisador Hitachi 704, pelo método colorimétrico de Jaffé, os ionogramas de soro e urina foram executados num fotómetro de chama JL 243, com padrão interno de lítio, e os doseamentos de lítio no soro e urina num fotómetro de chama JL 943, com padrão interno de cézio. Para calibração deste último, foi utilizado um padrão de lítio com 1 mmol/l de concentração.

As 10 doentes foram depois divididas aleatoriamente em 2 grupos (Grupo A e Grupo B) que foram tratados durante 2 meses.

Os dois grupos tiveram como terapêutica comum:

1— Suspensão de laxantes, diuréticos, anti-inflamatórios e anticonceptivos orais;

2— Uso de meias elásticas durante o dia;

3— Uma a duas vezes por dia repouso com os membros inferiores mais elevados que o plano do tronco, durante pelo menos 1 hora;

4— Dieta hiposalina de 70 a 90 mEq de sódio por dia rica em potássio, instaurada e monitorizada quinzenalmente por dietista;

5— Pesagem de manhã e à noite 3 vezes por semana, com registo.

Além deste regimen as doentes do grupo B fizeram ainda Carbidopa/levodopa 25/100 (Sinemet R) 3 comprimidos por dia e Captopril 6,25 mg 8 em 8 horas.

A fim dos 2 meses de terapêutica foi repetido o teste basal, agora chamado TESTE II.

Das determinações laboratoriais obtidas foram extraídas as clearances (Cl) de creatinina, de lítio, osmolares e de água livre pela fórmula convencional ($U \cdot V/P$), bem como as excreções fraccionais (EF) de sódio e lítio pelas fórmulas $ClNa/ClCr$ e $ClLi/ClCr$ respectivamente.

A utilização da CILI para estudo do metabolismo diferencial do sódio e da água nos segmentos proximais (contornado proximal e pars recta) e distais (ansa de Henle, distal e colector) do nefrónio, assenta nos seguintes pressupostos sobre o metabolismo renal do lítio⁶:

1— O Li é reabsorvido no tubo proximal em proporção igual à reabsorção de H_2O e Na, por isso a concentração de Li no fluido tubular à saída do proximal é igual à do plasma já que desse fluido foi extraído igual proporção de água e lítio;

2— O Li não é reabsorvido ou secretado na porção distal do nefrónio;

3— Foram criadas as condições de supressão de ADH para que a reabsorção de água no segmento distal do nefrónio seja mínima, de modo a que depois do proximal as concentrações de Li e H_2O se mantenham inalteradas até à saída como urina.

Assim toda a água e o Li seriam apenas reabsorvidos no tubo proximal, o Na seria reabsorvido no tubo proximal em igual proporção à da H_2O e do Li, e é depois reabsorvido independentemente no tubo distal.

Deste modo, obtivemos os seguintes parâmetros nos indivíduos controles, e em cada um dos períodos teste dos doentes:

— A quantidade de Na filtrado em mEq/min será, $NaF = ClCr \cdot NaS/1000$;

— A entrega de Na ao tubo distal após sair do tubo proximal, também em mEq/min, será $NaDist = ClLi \cdot NaS/1000$, pois a CILI equivale na realidade ao débito de sódio que abandona o tubo proximal, uma vez que foram ambos filtrados livremente no glomérulo e reabsorvidos em igual proporção no tubo proximal, ficando o Li tubular a partir daí intacto;

— A reabsorção proximal de Na em mEq/min, será $RPNa = NaF - NaDist$;

— A reabsorção distal de sódio em mEq/min será $RDNa = NaDist - (NaUrin \cdot vol. de diurese)$, isto é, o Na que chega ao tubo distal menos o que sai na urina;

— A reabsorção de água no tubo proximal em ml/min, será $RPH_2O = ClCr - ClLi$, pois como o Li é reabsorvido no tubo proximal em igual proporção à água então a CILI corresponde ao volume de água que abandona o tubo proximal e a ClCr que representa o débito do filtrado glomerular é portanto o volume da água que entra no tubo proximal;

— A reabsorção distal de água em ml/min, será $RDH_2O = ClLi - vol. de diurese$;

— A reabsorção fraccional proximal de Na em %, será $RFP Na = RPNa/NaF \cdot 100\%$, isto é, a quantidade de Na reabsorvida em valor absoluto a dividir pela totalidade do Na entrado no tubo proximal;

— A reabsorção fraccional de Na distal como % do sódio oferecido, será $RFDistNa = RDNa / NaDist * 100\%$ ^{6,7,8,9}.

Comparámos os resultados obtidos nos indivíduos controles com os resultados basais dos doentes ou TESTE I pelo teste t de student, entre os resultados do TESTE I e do TESTE II após terapêutica considerados globalmente, pelo teste t para amostras emparelhadas, e por fim os resultados do TESTE II entre os dois grupos terapêuticos A e B, de novo pelo teste t para amostras independentes.

RESULTADOS

Todas as doentes cumpriram o período de 2 meses de terapêutica, e compareceram para o teste II.

A adesão às prescrições dietéticas e terapêuticas foi, tanto quanto pudemos apreciar razoável, para o que contribuiu a revisão periódica das normas dietéticas, o curto período de teste terapêutico, e o reforço emocional positivo que constituiu o rodear estas doentes e as suas queixas de atenção médica numa atmosfera hospitalar.

As determinações de sódio urinário realizadas, não servem neste caso para avaliar a adesão à dieta hiposalina, pois as doentes apresentam baixos sódios urinários não só por causa da privação dietética, mas também devido ao hiperaldosteronismo e/ ou a um recente abuso de diuréticos.

A determinação de concentrações séricas ou urinárias de diuréticos para vigilância do cumprimento da suspensão do abuso desses fármacos, não foi praticada por dificuldades técnicas.

Não se verificou qualquer efeito acessório indesejável pela terapêutica.

Do ponto de vista clínico as doentes tratadas não sofreram perturbações hemodinâmicas, o peso corporal baixou em todas elas ainda que globalmente sem significância estatística, mas o que é mais importante, o ganho de peso ao longo do dia, melhor marcador da avides de sódio de determinismo postural nestas doentes, baixou significativamente em todos os casos para ganhos de peso inferiores 1,5 Kg (Quadro 1).

QUADRO 1 — Elementos clínicos e (EP) das doentes pré e pós-terapêutica

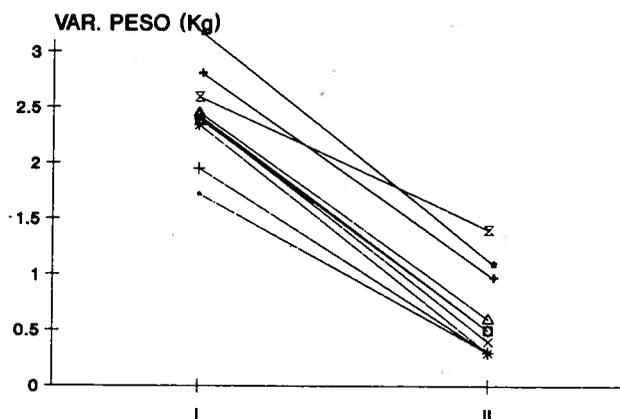
	Basal	Aos 2 meses	
Idade (anos)	38.3 (4.4)	—	
T.A. Sistólica (mmHg)	101.6 (4.1)	115.9 (3.6)	NS
Gradiente Postural da T.A. (mmHg)	10.8 (4.2)	6.7 (3.9)	NS
Peso Matinal (kg)	63.6 (2.8)	60.8 (2.3)	NS
Gradiente Diurno de Peso (kg)	2.42 (0.3)	0.6 (0.1)	p < 0,001

Dos vários tipos de comparação praticados entre os parâmetros do metabolismo hidro-salino tubular colhidos (Quadro 2, Figura 1), apenas atingiram significância estatística a reabsorção fraccional proximal de sódio superior nas doentes em relação aos controles, mas que não foi corrigida com os 2 meses de tratamento, e a excreção fraccional de sódio global, que é menor nas doentes em relação às controles, e mostra subida significativa com os 2 meses de terapêutica.

DISCUSSÃO

A doente típica com edema idiopático, é uma mulher jovem, na idade fértil da vida, muitas vezes com hipotensão

Variações do gradiente de peso, ao longo do dia, antes e após terapêutica



postural, frequentemente obesa, sempre muito preocupada e ansiosa com o seu excesso ponderal, e em geral já medicada ou a tomar em auto-administração diuréticos e/ou laxantes, que se vem queixar de diminuição do débito urinário, edemas palpebrais e das mãos matinais, que ao longo do dia se estendem aos membros inferiores, com elevado ganho de peso diurno¹⁰. No entanto alguns doentes não se integram neste estereotipo, existindo provavelmente variantes deste *síndrome* que não é de modo algum uniforme¹⁰.

O aumento de volume do compartimento extracelular destas doentes, contrasta com uma volemia normal ou diminuída, que amplifica o efeito hemodinâmico postural do ortostatismo.

Esta hipovolemia foi atribuída a uma permeabilidade vascular aumentada, com *leak* capilar bem demonstrado em estudos com albumina marcada^{11,12}. O catabolismo da albumina estaria também aumentado, o que reduziria tanto o pool de albumina intravascular como o corporal total no E.I.

A redução do pool de albumina circulante e o aumento da permeabilidade vascular medeiam a retenção de água e sal durante o ortostatismo, que associando um aumento de pressão hidrostática capilar a uma diminuição da pressão oncótica vascular, promove a formação de edema e o agravamento da hipovolemia postural¹³. A compressão externa dos membros inferiores durante o ortostatismo, melhora este edema e a natriurese¹⁴.

Para DeWardener e col., o factor patogénico mais importante de todos os casos de E.I. seria o abuso de diuréticos⁴, que verificámos em 7 das nossas 10 doentes, e que na maior parte é o principal mecanismo de manutenção da avides de sódio.

Segundo estes autores, as mulheres que desenvolvem EI têm uma obsessão subjacente por perda de peso (semelhante à observada na anorexia nervosa), que as leva a jejuar dias seguidos. O deficit em sódio e hidratos de carbono durante o jejum estimulam a aldosterona, e quando regressam à dieta habitual, o que fazem em geral de forma compulsiva, o hiperaldosteronismo latente e o hiperinsulinismo então provocado, produzem grande retenção de sódio, com aumento de ansiedade que as leva a tomar diuréticos auto-prescritos ou receitados pelo médico rendido aos sintomas.

Os diuréticos vão por sua vez agravar uma hipovolemia postural e o hiperaldosteronismo secundário, produzindo mais edema e iniciando assim um ciclo vicioso.

Ainda que contribuindo para a manutenção da retenção de água e sal, este abuso excessivo e intermitente de diuréticos não explica a totalidade dos casos, pois o EI foi descrito

QUADRO 2—Valores médios e (EP) das controles e das doentes pré e pós-terapêutica

	Controles	Aos 2 meses	Teste I	Teste II — Gr.A	Teste II — Gr.B
NaS (mEq/l)	143.1 (2.5)	138.4 (1.6)	139.1 (2.1)	140.3 (1.9)	NS
CrS (mG/dl)	0.8 (0.04)	0.9 (0.03)	1.0 (0.02)	0.9 (0.04)	NS
LiS (mmol/l)	0.26 (0.06)	0.25 (0.04)	0.26 (0.05)	0.24 (0.04)	NS
OsmS (mOsm/kg)	284.0 (8.9)	285.1 (7.4)	284.7 (8.1)	282.1 (8.3)	NS
Diurese (ml/min)	8.3 (2.1)	6.5 (1.4)	7.9 (1.5)	7.7 (1.7)	NS
GFR (ml/min)	135.1 (40.1)	137.4 (39.3)	128 (36.5)	130.2 (28.9)	NS
CILi (ml/min)	49.0 (15.3)	36.6 (13.9)	41.0 (14.6)	43.7 (15.1)	NS
EFNa %	2.1 (0.02)	0.87 (0.09)	1.9 (0.07)	1.4 (0.1)	p=0.0001
EFLi %	28 (3.6)	22.6 (2.7)	24.6 (3.1)	25.2 (3.5)	NS
NaFIL (mEq/min)	17.3 (3.8)	16.9 (3.3)	16.1 (4.1)	17.8 (4.7)	NS
NaDist (mEq/min)	6.4 (2.1)	4.9 (1.8)	5.9 (2.0)	6.0 (1.7)	NS
RPNa (mEq/min)	11.0 (5.8)	15.1 (6.9)	12.2 (7.0)	12.9 (7.3)	NS
RDistNa (mEq/min)	6.0 (1.1)	6.8 (0.9)	5.8 (1.1)	5.6 (1.2)	NS
RFPNa %	64.6 (3.5)	77.4 (2.9)	76.1 (3.7)	73.8 (3.5)	p=0.002
RFDistNA %	94.5 (9.1)	96.0 (7.0)	96.7 (9.3)	93.8 (9.9)	NS
RPH20 (ml/min)	85.8 (16.0)	88.1 (15.1)	88.3 (17.5)	86.1 (15.0)	NS
RDH20 (ml/min)	42.6 (11.6)	45.2 (9.9)	45.0 (10.6)	43.9 (12.0)	NS
EXC H2O % às 5 h	81.1 (10.1)	70.9 (9.8)	73.2 (10.3)	75.7 (11.5)	NS
ALDOST (pg/l)	7.8 (5.1)	22.6 (7.5)	17.8 (8.8)	18.1 (8.5)	NS

bem antes do uso generalizado de diuréticos¹³, e numa minoria de doentes é impossível evidenciar esta prática.

Estudos hormonais no EI demonstraram que as anomalias existentes se manifestam apenas durante o ortostatismo, em resposta a uma hipovolemia postural.

Um dos defeitos mais constantemente encontrado foi um hiperaldosteronismo secundário exagerado durante a ortostase^{1,2}, com normalização em posição supina. Iguais anomalias posturais foram encontradas na clearance de inulina e PAH destas doentes¹⁶, favorecendo também a retenção de sódio. Tratamento com bloqueantes do enzima de conversão obtiveram perda de peso significativa em alguns doentes^{17,18}.

Foram também demonstrados aumentos posturais de ADH^{16,19}, e de prolactina que se sabe deprimir a tensão arterial e aumentar a permeabilidade vascular²⁰, no entanto a bromocriptina conseguiu benefícios em apenas alguns doentes²¹, e tanto quanto sabemos os modernos antagonistas da ADH não foram ensaiados nesta situação.

Por outro lado a dopamina conhecido vasodilatador renal e antagonista da aldosterona, foi encontrada diminuído na urina de 16 doentes com EI², e Norbiato e col.²² mostraram

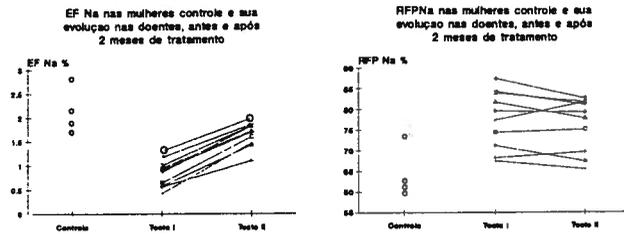
que a combinação dos agonistas centrais da dopamina, a levodopa e carbidopa, aumentavam a excreção de sódio destes doentes com concomitante redução de peso e da aldosterona circulante.

As manifestações psicológicas e psiquiátricas que frequentemente acompanham os sintomas somáticos do EI, têm sido apontados como evidência de alteração do sistema nervoso central que poderiam condicionar algumas das anomalias endócrinas descritas.

Também a obesidade frequente nestas mulheres, e a hiperinsulinemia subjacente, amplia a tendência de retenção de sódio e água a nível tubular, sabendo-se que a perda de peso em indivíduos obesos reduz a actividade da renina, aldosterona e catecolaminas plasmáticas.

Por fim tem sido sugerido, mas nunca provado, um deficit da actividade natriurética nestas doentes que não conseguem ter fenómeno de escape à administração de DOCA¹² e parecem resistentes à acção do factor natriurético auricular⁵.

Neste trabalho estudámos 10 mulheres em idade fértil, rigorosamente caracterizadas como EI, todas elas com considerável aumento diurno de peso, e com abuso de diuréticos



em 70% dos casos (em todas menos uma, iniciados por prescrição dos seus clínicos frustrados com a persistente subida de peso).

Pretendia-se averiguar se existia neste grupo, aparentemente heterogéneo do ponto de vista humoral, algum defeito intrínseco renal no metabolismo tubular que funcionasse como *primum movens* na retenção de água e sal, e pudesse condicionar a nossa atitude terapêutica.

Para o estudo do manejo tubular diferencial do sódio e água, utilizámos a técnica de clearance de lítio, que é sem dúvida o melhor marcador in vivo da reabsorção de sódio proximal e da oferta de sódio ao distal, e o único eticamente aceitável para estudo no humano²³.

Trabalhos de Hayslett e Kashgarian²⁴ de micropunção no rato, validaram no animal os pressupostos em que assenta a técnica das clearances de lítio (ver na secção doentes e métodos). O método tem no entanto inúmeras limitações devido ao facto de sabermos que a mais importante condição teórica imposta para a aplicação desta técnica, a da reabsorção de lítio se dar exclusivamente a nível proximal, não ser sempre verdade. Hoje sabe-se que existe manipulação pós-proximal de lítio pelo menos em condições extremas como a depleção de sódio, e aumento de ADH que estimulam a reabsorção distal de lítio ou a utilização de diuréticos ou litemias elevadas que aumentam a excreção fraccional de lítio distal²⁵.

O método da diurese salina hipotónica^{26,27} que poderia ter sido utilizado com os mesmos objectivos, é mais laborioso do ponto de vista operacional e de computação, e tem ainda maior margem de erro devido à reabsorção de água no Henle descendente e distal mesmo com supressão máxima de ADH⁷.

A comparação com o grupo de mulheres controle foi feita com testes sempre na posição supina para abolir o efeito já demonstrado da hipovolemia postural.

A maior parte dos índices obtidos não mostraram diferenças significativas da fisiologia tubular entre doentes e controles, eventualmente devido ao pequeno número de indivíduos em cada grupo, foi no entanto possível revelar que apesar de apresentarem clearances de creatinina sobreponíveis, a excreção fraccional de sódio global foi significativamente menor no grupo das doentes com EI (0,87% vs 2,1%), à custa essencialmente de uma reabsorção fraccional ao nível do tubo proximal aumentada no EI (77,4% vs 64,6%), com uma reabsorção ao nível do tubo distal que não foi significativamente diferente nos dois grupos. Não se demonstrou qualquer diferença no metabolismo tubular da água entre doentes e controles, nem na sua capacidade de excretarem um *load* de água.

Optámos depois por uma terapêutica que beneficiasse todas as doentes com as normas higieno-dietéticas genericamente aceites, da qual realça a dieta hiposalina que contraria a grande avides de sódio destes doentes, a suspensão de diuréticos que quebra o ciclo vicioso de hipovolemia automantida, a contenção elástica dos membros inferiores e todas as outras técnicas que diminuam o efeito postural do ortostatismo.

Num subgrupo de doentes, adicionámos ao anterior regimen universal terapêutica medicamentosa que contrariasse os distúrbios hormonais mais constantes nestas doentes. Procurámos assim simultaneamente inibir com o captopril o hiperaldosteronismo que seria melhorado pela suspensão de diuréticos, mas não totalmente abolido pois continuaria a haver o estímulo de uma dieta hiposalina, e estimular a acção dopaminérgica natriurética com a associação levodopa/carbidopa.

O período de tratamento eleito foi de 2 meses, tempo necessário para a involução dos aparelhos justa-glomerulares hipertrofiados em doentes abusadoras de diuréticos ou com hipoperfusão renal prolongada⁴.

O tratamento não interferiu significativamente nos níveis tensionais, abolindo no entanto praticamente a sua variação postural, o peso matinal das doentes desceu em média 2,8 Kg, e mais importante as variações ao longo do dia diminuíram de 2,42 Kg para 600 gr. Este benefício clínico não foi acompanhado de diminuição dos níveis de aldosterona, o que era previsível devido à importante restrição salina, e apesar da excreção fraccional de sódio global ter aumentado significativamente após 2 meses de tratamento, os índices de reabsorção proximal e distal de sódio e água, apesar de aparentemente melhorados, não mostram diferença estatisticamente significativa em relação ao teste basal.

De realçar o facto dos marcadores de retenção tubular de água e sal permanecerem idênticos nos 2 grupos terapêuticos, isto é, nas doentes que apenas receberam medidas higieno-dietéticas e nas que simultaneamente fizeram terapêutica medicamentosa. A ausência de benefício da terapêutica medicamentosa, pode atribuir-se ao pequeno número de doentes em cada grupo comparado, mas é mais provavelmente devido ao facto, de ao contrário de outras séries, o nosso protocolo tratar com igual agressividade higieno-dietética o grupo de doentes que não receberam terapêutica medicamentosa, pois considerámos que transformá-lo num verdadeiro grupo placebo sem qualquer intervenção, empobreceria as conclusões, e seria favorável à acção medicamentosa.

Com base nos estudos efectuados não foi possível identificar sub-grupos de doentes de características clínicas ou fisiológicas diferentes, nomeadamente entre os que tomaram diuréticos e os que não tomavam.

Os nossos resultados não permitem provar que o excesso de reabsorção de sódio proximal seja primitivo e não secundário às alterações humorais já descritas que eventualmente não tenhamos conseguido anular com o decúbito durante os testes.

A localização do excesso de avides de sódio a nível proximal, não é no entanto a alteração previsível num excesso de actividade de aldosterona, ADH ou prolactina.

Por outro lado, o facto da terapêutica conservadora com suspensão de diuréticos, ter obtido franca melhoria clínica sem abolir o hiperaldosteronismo moderado, e sem corrigir o defeito tubular basal, sugere que este defeito possa ser intrínseco renal e tornado sub-clínico uma vez antagonizados os factores extrínsecos de manutenção do edema, e abolido o factor postural com o decúbito.

CONCLUSÃO

1—Em doentes com EI a ausência de efeito ortostático torna o metabolismo da água e sódio semelhante ao de controles normais, persistindo ainda como defeito intrínseco renal um aumento da reabsorção proximal de sódio, que se vem juntar e potenciar às já demonstradas anomalias endócrinas. Com este estudo, não é possível garantir que este defeito intrínseco seja o *primum movens* do EI, que depois é

automantido pelas alterações humorais e iatrogénicas, mas a sua manutenção ao longo de 2 meses em que são removidos ou atenuados os estímulos principais que determinam a avidez de sódio é disso sugestivo, pelo menos em algumas destas doentes.

2— As medidas de suporte higieno-dietéticas propostas são quase universalmente eficazes, pelo menos parcialmente, e no momento presente, não há qualquer intervenção farmacológica uniformemente eficaz que possa ou deva ser recomendada além das medidas de suporte.

3— A confirmarem-se os nossos resultados, o fármaco ideal a juntar à terapêutica de suporte deveria aumentar a natriurese por acção preferencial a nível proximal, sem grandes expoliações de volemia, ou então normalizar o tónus vasomotor e a permeabilidade vascular durante o ortostatismo.

4— O EI não é provavelmente uma entidade uniforme e homogênea. A subdivisão dos vários tipos de doente e de doença é difícil pela pequena dimensão das séries apresentadas, e a terapêutica do futuro terá que ser individualizada e ajustada ao mecanismo patogénico predominante em cada caso.

BIBLIOGRAFIA

1. KATZ F.: Diurnal variation of plasma renin activity, aldosterone and cortisol in idiopathic edema. *J Clin Endocrinol Metabol* 1977; 45: 419.
2. KUCHEL O., CUCHE J., BUN N., et al.: Catecholamine excretion in idiopathic edema. *J Clin Endocrinol Metabol* 1977; 44: 639.
3. STREETEN D.: Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features and treatment. *Metabolism* 1987; 27: 353.
4. WARDENER H.: Idiopathic edema. Role of diuretic abuse. *Kidney Int* 1981; 19: 881.
5. MARKS A.: Intermittent fluid retention in women. Is it idiopathic edema? *Postgraduate Med* 1983; 73: 75.
6. THOMSEN K.: Lithium clearance as a measure of sodium and water delivery from the proximal tubules. *Kidney Int* 1990; 37: 510.
7. BOER W., KOOMANS H., MEES E.: Effect of water loading on lithium clearance, electrolytes excretion and renal hemodynamics in man. *Kidney* 1987; 32: 776.
8. BOER W., HENDRIK A., MEES E.: Lithium clearances during the paradoxical natriuresis of hypotonic expansion in man. *Kidney Int* 1987; 32: 376.
9. BICHET D., SZETALOWICZ V., SCHRIER R.: Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic humans. *Ann Intern Med* 1982; 96: 413.
10. GILL J.: Idiopathic Edema. *Seminars in Nephrol* 1983; 3: 205.
11. BEHAR A., TOURNOUX A., BAILLET J., et al.: Nuklearmedizini 1976; 15: 214.
12. GILL J., WALDEMAN T., BARTTER F.: Idiopathic edema I and II. *Am J Med* 1972; 52: 444 e 452.
13. STREETEN D., DALAKOS T., SOUMA M.: Studies of pathogenesis of idiopathic edema. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45: 347.
14. KUCHEL O., HORKY K., GREGOROVA I., et al.: Inappropriate response to upright posture. *Ann Intern Med* 1970; 73: 245.
15. EMERSON K., ARMSTRONG S.: High protein edema due to diffuse abnormality of capillary permeability. *Trans Assoc Am Physic* 1955; 67: 59.
16. THIBONIER M., MORCHETI J., CARROL P., et al.: Abnormal regulation of antidiuretic hormone in idiopathic edema. *Am J Med* 1979; 67: 67.
17. MIRMAN A.: Traitement des oedemes idiopathiques par le captopril. *Nouv Press Med* 1981; 10: 1594.
18. CAUMPERI C., DOCCI D., ALBERTAZZI I.: Idiopathic edema treated with captopril. *Minerva Nefrol* 1981; 28: 257.
19. OTA K., KIMURA T., MATSUI K.: The effects of postural changes in ADH release and the renal handling of sodium and water in patients with idiopathic edema. *Endocrinologia* 1984; 31: 459.
20. BAYLIS C., BADR K., COLLINS R.: Effect of chronic prolactin administration on renal hemodynamics in the rat. *Endocrinology* 1985; 117: 722.
21. EDWARDS O., DENT R.: Idiopathic Edema. *LANCET* 1979; 1: 1188.
22. NORBIAT G., BENVILACQUE M., RAGGI U.: Effect of metoclopramide, a dopaminergic inhibitor on renin and aldosterone in idiopathic edema. Possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J Clin Endocrinol Metabol* 1979; 48: 37.
23. KOOMANS H., MEES E.: Lithium in renal physiology. *Kidney Int* 1990; 37: 578.
24. HAYSLETT H., KASHGARIAN M.: A micropuncture study of the renal handling of lithium. *Pflüger's Arch* 1979; 380: 159.
25. BOER W., KOOMANS H., MEES E.: Lithium clearance in healthy humans suggesting lithium reabsorption beyond the proximal tubules. *Kidney Int* 1990; 37: 539.
26. DANOVITCH G., BRICKER N.: Influence of volume expansion on NaCl reabsorption in the diluting segments of the nephron. *Kidney Int* 1976; 10: 229.
27. SORIANO J., VALLO A., CASTILLO G., et al.: Renal handling of water and sodium in infancy and childhood. A study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Kidney Int* 1981; 20: 700.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a qualidade e o rigor de execução das determinações bioquímicas pelos técnicos Maria Eugénia Gama e António Rebocho.

Pedido de Separatas:
 Pedro Ponce
 Travessa S. Ildefonso, 6-2.º
 1200 LISBOA