

28. Edema

Arlene de Maria Perez
Isabela M. Benseñor

O edema tem sido um problema médico desde o começo dos tempos. Seu tratamento que foi centrado durante anos em dieta seca, aumentar as secreções (diuréticos e purgativos) ou remover mecanicamente fluidos corpóreos (sangrias, colocação de sanguessugas ou escarificações cutâneas) era arriscado e frustrante, com muitas superstições e rituais dominando seu manejo. Sua fisiopatologia era pouco entendida. O papel do coração começou a se destacar por volta do final do século XVII e início do século XVIII. No século XIX, começou-se a diferenciar os papéis cardíaco e renal. O papel do sal começou a ser percebido no final do século XIX.

Registros babilônicos descrevem sintomas de sobrecarga de volume a suas atribuições diabólicas. Na Medicina Grega, foram encontrados registros de Asclepius, que fez acordo com um paciente que procurava a cura para o edema cortando sua cabeça, virando-o para baixo (para drenar o excesso de fluido) e então pondo a cabeça de volta (improvável que outras tentativas como esta tenham sido feitas).

Um dos milagres de Cristo que não chamou tanto a atenção foi a cura de um paciente edemaciado, retratada em alguns afrescos e mosaicos que enfeitam igrejas dos séculos XIII e XIV.

No século XIX, algumas drogas (digitais, mercúrio e sais de potássio) com propriedades diuréticas são mencionadas pela primeira vez. O mercúrio, que a princípio foi usado como catártico e anti-séptico, teve sua ação diurética reconhecida por Paracelsus (1493-1541). A introdução de agentes mercuriais orgânicos em 1919 para tratamento da sífilis trouxe realce para a sua ação diurética e o desenvolvimento de formas menos tóxicas tornou-se a principal atividade de indústria farmacêutica.

A manipulação dietética (uso de dieta seca e plantas com propriedades diuréticas) foi um componente importante desde o início dos tempos. Foram feitas alusões ao uso do leite no tratamento do edema por Hipócrates, porém a relação entre sal e leite não foi apreciada. O uso de dietas lácteas continuou por muito tempo, antes que o mecanismo de sua eficácia fosse

associado ao baixo teor de sal. Algumas observações de que com a liberação do sal ocorria agravamento dos sintomas congestivos foram feitas no final do século XIX, porém passaram despercebidas até 1940, quando Henry A. Schroeder demonstrou que 23 pacientes edemaciados perderam peso com limitação da ingestão de sal a 1g/dia.

Em 1937, observou-se que um novo antibiótico (sulfanilamida) tinha propriedades diuréticas e assim novos derivados foram sendo utilizados, permitindo melhor entendimento de fisiologia renal e facilitando a busca por diuréticos mais potentes.

DEFINIÇÃO

Edema é o aumento excessivo de fluido no espaço intersticial, sendo o resultado, em última análise, de um balanço positivo de sódio. Clinicamente, traduz-se por aumento do peso corpóreo, edema dos tecidos periféricos nos membros superiores e inferiores e região sacral (no paciente deitado) e de coleções líquidas confinadas (por exemplo, ascite na cirrose hepática, derrame pleural na síndrome nefrótica e na insuficiência cardíaca congestiva). Pode ser localizado ou generalizado. O edema localizado é restrito a um território vascular (decorrente da obstrução do fluxo venoso e linfático) e o generalizado ocorre quando o fluido deixa o espaço vascular, o que ocorre em todos os leitos vasculares devido a uma causa sistêmica.

Para que ocorra edema, é necessária uma alteração no equilíbrio das forças que regulam as trocas líquidas, permitindo o acúmulo de líquidos no espaço intersticial. Quatro fatores isolados ou em conjunto podem ser responsáveis pela formação do edema:

- diminuição da pressão de enchimento arterial;
- alterações da força de Starling;
- alterações das relações de volume/capacitância;
- alterações na avidéz renal primária por sódio.

Essas causas serão discutidas ao longo do capítulo para cada um dos diferentes tipos de edema.

O movimento de fluido em nível capilar entre os espaços intravasculares e intersticial é determinado pelo balanço das forças de Starling entre os dois compartimentos:

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - (\Pi_c - \Pi_i)]$$

onde:

- J_v = Fluxo do fluido ao longo capilar
- K_f = Coeficiente de ultrafiltração
- P_c = Pressão capilar hidrostática
- P_i = Pressão intersticial hidrostática
- Π_c = Pressão capilar oncótica
- Π_i = Pressão intersticial oncótica

No lado arterial do capilar, o gradiente da pressão hidrostática $P_c - P_i$ (ΔP) excede o gradiente da pressão osmótica $\Pi_c - \Pi_i$ ($\Delta \Pi$), resultando em filtração do fluido para o espaço intersticial. Devido a uma queda na pressão capilar hidrostática e a um aumento da pressão capilar osmótica, o balanço das forças de Starling no lado venoso do capilar favorece a reabsorção de fluido de volta para o capilar. Em alguns tecidos, a pressão hidrostática excede a pressão osmótica ao longo do capilar com a filtração ocorrendo ao longo do comprimento total do capilar. O ultrafiltrado retorna para a circulação via fluxo linfático e os volumes intersticial e intravascular permanecem estáveis e não ocorre edema.

A ausência de mecanismos compensatórios fará com que pequenas alterações na ΔP , $\Delta \Pi$ ou K_f levem a um aumento da transudação de fluidos e edema clinicamente detectável. Existem mecanismos de defesa que limitam a filtração capilar. Em circunstâncias normais, a pressão intersticial hidrostática varia de -6mm Hg a 0mm Hg e, devido à natureza não-complacente desse compartimento, pequenos aumentos no volume intersticial resultam em grandes aumentos na pressão intersticial. Esse aumento na P_i hidrostática age opondo-se à posterior transudação de fluido e acaba sendo uma defesa contra a formação de edema. Um segundo fator que protege contra a formação de edema é o aumento do fluxo linfático. Um terceiro fator é a redução da pressão oncótica intersticial. A pressão oncótica do plasma é de aproximadamente 24mm Hg, e a pressão intersticial é de aproximadamente 12mm Hg, criando um gradiente transcapilar de 12mm Hg. Como o fluido transcapilar consiste de um ultrafiltrado sem proteínas, a concentração protéica intersticial tende a ficar diluída. Um fator final seria a mudança de permeabilidade em condições de hipoalbuminemia (por exemplo, a permeabilidade intrínseca do capilar a proteínas tende a diminuir) (Quadro 28.1).

EDEMA RENAL

O edema de origem renal pode ser causado por duas síndromes diferentes, com etiopatogenia e fisiopatologia completamente distintas.

Quadro 28.1 - Causas de edema.

Causas frequentes	Causas raras
Cirrose	Fistulas arteriovenosas
Síndrome nefrótica	Hipotireoidismo
Síndrome nefrótica	<i>Diabetes mellitus</i>
Gestação	Associado a microangiopatias
Idiopático	Associado a tratamento com insulina
Pré-menstrual	Entrada em ambiente tropical
Nutricional	Síndrome do vazamento capilar
	Edema angioneurótico hereditário
	Uso de drogas (estrogênio, diuréticos, vasodilatadores, lítio)

SÍNDROME NEFRÓTICA

A síndrome nefrótica tem sido definida como proteinúria maior que 3 a 3,5g/dia acompanhada por hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. O desenvolvimento de edema é um dos aspectos principais da síndrome nefrótica. Seu mecanismo de formação não é inteiramente compreendido. A visão clássica explicava o edema na síndrome nefrótica como um processo de "falta de pressão de enchimento". De acordo com essa teoria, a perda protéica, resultando em hipoalbuminemia com conseqüente diminuição da pressão oncótica, levaria à saída de água do espaço intravascular para espaço intersticial. A redução do volume intravascular ativaria os mecanismos para retenção de sal e água na tentativa de restabelecer o volume plasmático, o que acarretaria mais diluição das proteínas plasmáticas, com resultante formação de edema. Para confirmação dessa teoria, deveriam ser satisfeitos três requisitos:

- o volume sanguíneo e o plasmático deveriam estar reduzidos durante o acúmulo do edema;
- a medida das substâncias efetoras neuro-humorais deveria refletir essa ativação devido à contração do volume sanguíneo arterial;
- manobras que restabelecessem o volume plasmático normal deveriam ter uma resposta natriurética.

Porém, alguns estudos mostraram que isso não ocorre na maioria dos pacientes com síndrome nefrótica, os quais parecem apresentar um defeito primário na excreção de sal, levando secundariamente a um volume plasmático expandido com eventual formação de edemas. Existem evidências para a retenção primária de sódio na síndrome nefrótica:

- o volume sanguíneo está freqüentemente normal ou aumentado;
- a pressão sanguínea está freqüentemente aumentada;
- a atividade da renina e da aldosterona não está uniformemente aumentada;
- a natriurese durante a recuperação precede o aumento das proteínas plasmáticas;
- a excreção de Na é modesta em resposta à infusão de albumina;
- experimentalmente, rins de animais com síndrome nefrótica perfundidos *in vitro* retêm sódio.

Em alguns pacientes, tanto a retenção primária de sal como os mecanismos "de diminuição da pressão de enchimento" na formação do edema podem coexistir. Por exemplo, nos estágios mais precoces de uma doença glomerular, a retenção de sal pelo rim pode ser de origem primária. A coexistência dos dois mecanismos pode ser responsável pela falta de uniformidade na hemodinâmica, bem como nos padrões hormonais e neurocirculatórios dos pacientes com síndrome nefrótica.

A redução da pressão oncótica que ocorre na síndrome nefrótica altera as forças de Starling, favorecendo a saída do fluido através do capilar. Apesar disso, o fluido não tende a se acumular no interstício devido à ativação dos mecanismos de defesa (já citados) que se opõem a essas forças. Entretanto, quando ocorre retenção primária de sal, esse mecanismo-tampão se esgota e o edema fica clinicamente aparente.

Em pacientes com hipoproteinemia sem retenção de sal, os fatores que previnem o edema são suficientes para impedir o seu aparecimento. Assim, na síndrome nefrótica, o edema resulta da retenção primária de sal acoplada à diminuição dos mecanismos de defesa pela diminuição da pressão osmótica.

Resumindo, a formação do edema na maioria dos pacientes com síndrome nefrótica pode ser mais bem explicada baseada em um mecanismo de "aumento da pressão de enchimento". A manutenção do volume plasmático normal na presença de hipoalbuminemia é o resultado de fatores que previnem o edema, agindo contra a filtração de fluido por meio da membrana capilar, e que propiciam o retorno do fluido para o intravascular. A variável mais importante para o aparecimento do edema seria o grau de retenção de sal. A variabilidade na retenção do sal explica a pobre correlação entre a presença ou ausência de edema e a concentração sérica de albumina. Em pacientes com grave hipoalbuminemia e nenhum edema, a retenção de sal é provavelmente mínima e os fatores que previnem o edema são suficientes. Em contraste, em pacientes com albumina sérica quase normal, uma maior retenção de sal esgota os fatores protetores.

O defeito na excreção renal de sal não está precisamente localizado mas parece residir no néfron distal e o mecanismo não é conhecido.

QUADRO CLÍNICO

O edema nefrótico concentra-se freqüentemente na face, uma vez que o paciente nefrótico tolera bem o decúbito dorsal horizontal (não tem congestão pulmonar). O tecido ao redor das pálpebras é extremamente elástico, permitindo o acúmulo de grande quantidade de líquido. O edema nefrótico na face atinge seu ponto máximo pela manhã (após o decúbito dorsal horizontal noturno) e melhora durante o dia com a ação da gravidade. O inverso ocorre com o edema de membros inferiores que vai se acentuando com o passar das horas

em função da ação da gravidade. Quando o edema é generalizado, pode ocorrer ascite e derrame pleural. No paciente acamado, o edema pode concentrar-se na região sacral. É um edema facilmente depressível.

Como investigar um edema nefrótico?

Para se caracterizar uma síndrome nefrótica é preciso ter uma proteinúria de 24 horas maior do que 3,5g/litro por 1,73m² de superfície corpórea, e a albumina sérica deve estar abaixo de 3g/dL. Outros exames complementares podem ser necessários para esclarecimento da etiologia. Classicamente, na síndrome nefrótica ocorre hiperlipidemia por aumento da produção da síntese hepática de lipoproteínas. A perda de outras proteínas na urina, como a proteína ligadora da tireoglobulina, pode levar a alterações dos hormônios tireoideanos. A perda da proteína ligadora do colecalciferol provoca deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo que pode levar à hipocalcemia e hipocalciúria. A perda de transferrina leva à anemia microcítica por deficiência de ferro resistente ao tratamento. O paciente com síndrome nefrótica apresenta uma tendência aumentada para fenômenos trombóticos em consequência da alteração sérica dos vários fatores que participam do processo de coagulação.

SÍNDROME NEFRÍTICA

As síndromes nefríticas são definidas como a presença de edema, hipertensão e hematúria. A principal teoria para explicar o edema é a redução do fluxo glomerular, sendo o edema inversamente proporcional à diminuição do fluxo. Como consequência da diminuição do fluxo ocorrerá uma diminuição acentuada da carga filtrada de sódio. Como pouco sódio é filtrado, a reabsorção tubular proximal reabsorve grande parte do filtrado, chegando muito pouco sódio ao néfron distal. O sódio que chega ao néfron distal é quase totalmente reabsorvido. Questiona-se se a reabsorção de sódio no néfron distal estaria aumentada. A consequência final é a retenção de sódio e água e clinicamente o aparecimento de edema e hipertensão.

Aceita-se que mecanismos imunológicos (anticorpos antimembrana basal glomerular ou anticorpos contra outros antígenos depositados na membrana basal glomerular) iniciem um processo inflamatório glomerular (glomerulonefrites) que ocasiona a formação de fendas ("gaps") na parede capilar, permitindo a passagem de hemácias e proteínas. Quando a inflamação é suficientemente grave, ocorreria diminuição do fluxo glomerular. As reduções variam desde mínimas, sem alterações da creatinina sérica, até quadros de oligúria e anúria, necessitando de diálise. A oligúria e a anúria são consequências não somente da lesão pelos anticorpos, como também de tromboes intracapilares glomerulares, obstruções tubulares por cilindros e compressão do glomérulo por células epiteliais formando crescentes.

O edema reflete a expansão do fluido extracelular devido à retenção de água e sódio. A hipertensão é dependente de volume, embora os níveis de renina possam não estar adequadamente suprimidos para a expansão volêmica.

Caracteriza-se por ser um quadro de início abrupto e intensidade variável, de hematúria micro ou macroscópica, edema, congestão circulatória e hipertensão.

Várias causas conhecidas de glomerulonefrite incluem agentes infecciosos, como estreptococos provenientes de infecções dermatológicas ou respiratórias e endocardite bacteriana. Outras causas são depósito de imunocomplexos nas doenças auto-imunes como o lúpus ou efeito de anticorpos diretos contra a membrana basal glomerular como na síndrome de Goodpasture.

QUADRO CLÍNICO

Caracteriza-se pela presença de edema, com hipertensão e hematúria de variadas gravidades, de acordo com o grau de redução do ritmo de filtração glomerular.

O edema nefrítico tende a aparecer em áreas de baixa pressão, como a região periorbitária, e depois se estende para o corpo, podendo causar ascite e derrame pleural. A hipertensão arterial pode acompanhar-se de encefalopatias, principalmente em crianças, e acompanha-se de débito cardíaco aumentado, conseqüente à hipervolemia. A hematúria geralmente é macroscópica, mas também pode ser microscópica. Pode-se acompanhar de cilindros hemáticos. As hemácias na urina estão distorcidas e fragmentadas (dismorfismo eritrocitário indicando hematúria de origem glomerular). A proteinúria está presente com grande freqüência, porém abaixo de 3g/dL.

Como investigar uma síndrome nefrítica?

A apresentação clínica mais freqüente da síndrome nefrítica é a glomerulonefrite pós-estreptocócica, causada por cepas nefritogênicas do estreptococo. O diagnóstico pode ser feito com o isolamento das cepas nefritogênicas na orofaringe do paciente ou com a dosagem de antiestreptolisina O (ASLO), um marcador das infecções pelo estreptococo. O componente C3 do complemento geralmente está diminuído na fase aguda da doença. As provas de fase ativa (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) ficam elevadas. Podem ocorrer anemia e hipoalbuminemia (nunca chegando aos níveis nefróticos) por diluição secundária à retenção de volume.

EDEMA CARDÍACO

A causa fundamental desse edema é a queda do débito cardíaco levando a uma diminuição na pressão de enchimento da circulação arterial ("underfilling"), o que resulta em uma seqüência de eventos para manter a integridade circulatória. Na insuficiência cardíaca avançada, o volume do fluido extracelular, o volume plasmático e o volume sanguíneo estão todos expandidos

porque o rim, como órgão efetor de regulação dos líquidos corpóreos, falha na excreção da quantidade total de sódio e água ingeridos.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático, a liberação não-osmótica de vasopressina e as endotelinas (fatores vasoconstritores liberados pelo endotélio) são ativados para aumentar a resistência vascular. Cada uma dessas substâncias aumenta a retenção de sódio e água por meio de seus efeitos hemodinâmicos renais e também por um efeito tubular direto. Simultaneamente, substâncias vasodilatadoras e natriuréticas, como peptídio natriurético, óxido nítrico e prostaglandinas, são ativadas para contrarregular esses vasoconstritores.

Na fase inicial da insuficiência cardíaca, esses eventos contribuem para a adaptação cardiorenal, melhorando o desempenho miocárdico e preservando a homeostase corpórea. Entretanto, com a progressão da falência cardíaca, existe diminuição do desempenho ventricular com aumento da retenção de sódio e água, levando a um círculo vicioso.

Os mecanismos aferentes responsáveis pela homeostase da volemia corpórea são classificados em dois tipos: receptores de baixa pressão localizados no tórax (átrios, ventrículo direito e capilares pulmonares) e receptores de alta pressão (ventrículos, seio carotídeo, arco aórtico e aparelho justaglomerular).

Os primeiros (baixa pressão) reagem à expansão do volume ou ao aumento da pressão transmural, suprimindo a liberação de vasopressina, diminuindo a atividade simpática e liberando peptídios natriuréticos.

Os receptores de alta pressão reagem à redução da pressão arterial, estimulando reflexos que ativam o sistema nervoso simpático, a liberação não-osmótica de vasopressina e o SRAA. No contexto do estado edematoso, há evidências de que os barorreceptores de alta pressão suprimam os de baixa pressão. Na insuficiência cardíaca congestiva há retenção de sódio e água apesar de altas concentrações de peptídios natriuréticos. A circulação arterial é um pequeno compartimento do fluido corpóreo (menos de 2% do total de água corpórea), responsável pela perfusão dos órgãos e tecidos vitais. Devido à divisão do volume sanguíneo (85% no lado venoso e capilares, e 15% no lado arterial), a congestão do lado venoso pode expandir o volume sanguíneo total à medida que uma diminuição absoluta do volume sanguíneo arterial absoluto (diminuição do débito cardíaco na insuficiência cardíaca congestiva de baixo débito) ou relativo (vasodilatação arterial na insuficiência cardíaca de alto débito) leva à retenção de sódio e água. Assim, o débito cardíaco e a resistência arterial periférica seriam os determinantes primários da "diminuição/aumento da pressão de enchimento" da circulação arterial. A retenção renal de sódio e água ocorre na ausência de disfunção intrínseca renal, podendo ser iniciada por diminuição do débito cardíaco ou vasodilatação periférica.

Clinicamente, é um edema gravitacional por exce-
lência, devido à pressão venosa elevada nas extremida-
des e, portanto, acentua-se no decorrer do dia (edema
vespertino).

QUADRO CLÍNICO

O edema cardíaco é predominantemente gravitacional. Devido à congestão pulmonar, o paciente com edema cardíaco geralmente não tolera o decúbito dorsal horizontal e freqüentemente dorme com a cabeça elevada ou sentado. Devido a essa característica, o edema cardíaco poupa a face. Novamente no paciente acamado haverá grande concentração de edema na região sacral. Presença de ascite e derrames pleurais também é comum nos grandes edemas de origem cardíaca. O edema cardíaco é facilmente depressível.

Como investigar um edema de origem cardíaca?

A suspeita de edema de origem cardíaca é feita pela história e pelo exame clínico do doente. Alguns exames complementares podem ajudar na avaliação do quadro, como radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma, discutidos no capítulo "Insuficiência Cardíaca".

EDEMA HEPÁTICO

Alterações na excreção de sódio e água são freqüentemente encontradas na cirrose. A patogênese da retenção renal de sódio e água não é relacionada a uma anormalidade intrínseca do rim, mas a mecanismos reguladores extra-renais. De fato, quando pacientes cirróticos são transplantados com fígados normais, a retenção de sódio e água desaparece. Tradicionalmente, acreditava-se que a formação da ascite e do edema no cirrótico começava com um desbalanço crítico nas forças de Starling (hipertensão portal e diminuição da albumina), nos sinusóides hepáticos e capilares esplâncnicos, causando aumento na quantidade de linfa formada, sobrepujando a capacidade do ducto torácico de retornar a linfa para a circulação, com conseqüente acúmulo no espaço peritoneal e diminuição do volume plasmático. À medida que a ascite se desenvolve, ocorre redistribuição do volume plasmático, porém, mesmo com o volume plasmático total aumentado, a situação mimetiza uma redução no volume sanguíneo efetivo, dando o sinal para o aumento da reabsorção de sódio e água. Embora um desbalanço nas forças de Starling na microcirculação hepatoesplâncnica tenha sua contribuição, a teoria da vasodilatação proposta a seguir parece ser o fator determinante para a retenção de sódio e água.

Assim, surgiu a hipótese da vasodilatação arterial periférica para explicar algumas respostas neuro-humorais que ocorrem no cirrótico. Essa hipótese propõe que uma vasodilatação primária arterial (principalmente da circulação esplâncnica) leva a uma relativa "falta de enchimento" ("underfilling") da circulação arterial e a uma circulação hiperdinâmica, com os barorreceptores

estimulando a resposta compensatória neuro-humoral, que inclui ativação do SRAA, do sistema nervoso simpático e também uma liberação não-osmótica de vasopressina.

A patogênese da vasodilatação arterial periférica dos cirróticos não está completamente elucidada, mas existem evidências para um papel importante do óxido nítrico (NO), vasodilatador produzido em excesso pela vasculatura dos cirróticos. Experiências realizadas com a diminuição da produção de NO mostraram melhora da resposta vascular e diminuição da retenção de sódio e água em cirróticos (em modelos animais e em pacientes).

A diminuição do volume plasmático efetivo resulta na ativação do SRAA e, como conseqüência, a secreção de aldosterona aumenta, resultando em aumento na reabsorção de sódio nos segmentos distais do néfron.

A vasopressina ou hormônio antidiurético ocupa papel central na regulação do metabolismo da água. Ela é liberada na circulação pela neuro-hipófise e, sob circunstâncias normais, o fator que mais influencia sua secreção é a osmolaridade plasmática. Sua secreção também é regulada por uma via separada anatomicamente, que é responsiva a estímulos não-osmóticos: mudança na circulação sistêmica detectada por barorreceptores no átrio, ventrículo, arco aórtico e seio carotídeo. Na presença de hipotensão, o nível de vasopressina pode ser suprimido por diminuição na osmolaridade, mas isso ocorre em conseqüência de uma osmolaridade mais baixa do que em condições normais. Quando liberada, ela exerce sua principal ação, anti-diurese, no ducto coletor renal. Nos pacientes com cirrose avançada, a gravidade do defeito na diluição urinária chega ao ponto de o paciente reter a maior parte da água ingerida, chegando a desenvolver hiponatremia dilucional e hiposmolaridade com valores de vasopressina altos e, em muitos casos, não ocorrendo a supressão da sua secreção comparada àqueles que conseguem excretar água após sobrecarga hídrica.

As prostaglandinas (PG) renais exercem um papel muito importante na relação entre as forças vasoconstritoras e vasodilatadoras na hemodinâmica renal (particularmente quando forças vasoconstritoras estão aumentadas como na cirrose com aumento da atividade do sistema simpático e produção de vasoconstritores como angiotensina II). A síntese de vasodilatores endógenos (PGI₂ e PGE₂) é muito importante para contrabalançar os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, norepinefrina, vasopressina e aumento do tônus simpático renal. Tem sido demonstrado que a inibição da síntese de prostaglandinas aumenta o efeito antidiurético da vasopressina e também que a diminuição da PGE₂ tem um papel na dificuldade de excreção de água no cirrótico.

Resumindo, a vasodilatação primária arterial periférica é o principal evento para a retenção de sódio e água na cirrose. O aumento da produção de NO pelas

células endoteliais seria o fator principal na patogênese da vasodilatação. Dificuldade na excreção de água e hiponatremia dilucional acompanham as alterações hemodinâmicas e são decorrentes de hipersecreção não-osmótica de vasopressina. A existência de hipertensão portal torna a região esplâncnica mais vulnerável na presença de hiponatremia, daí a ocorrência de transudação líquida para a cavidade peritoneal formando ascite com maior frequência nos pacientes cirróticos, uma das características clínicas desse edema.

Associada a esses fatores descritos, existe a diminuição da concentração de albumina no soro, frequentemente observada nos pacientes com insuficiência hepática.

QUADRO CLÍNICO

Devido à presença da hipertensão portal, ocorre grande acúmulo de líquido na região esplâncnica com formação de grande quantidade de ascite, principalmente quando há associação com hipoalbuminemia.

Como investigar um edema de origem hepática?

O edema secundário a alterações hepáticas pode ser diagnosticado por meio de anamnese, antecedentes pessoais, exame clínico, e confirmado pelos testes específicos como dosagem das enzimas hepáticas, tempos de coagulação e outros fatores que reflitam a função hepática. Todos esses fatores estão descritos nos capítulos "Insuficiência hepática" e "Ascite".

EDEMA DE CAUSA ENDÓCRINA (MIXEDEMA)

Esse edema não se enquadrará na definição clássica de edema (que é o aumento da quantidade de líquido intersticial nos tecidos e não o acúmulo de outras substâncias como mucopolissacarídes), porém, como muitos desses pacientes com hipotireoidismo chegam com queixas de "inchaço" pelo corpo, vamos incluí-los neste capítulo sobre edemas.

Descrito pela primeira vez em 1877 como caquexia paquidérmica, pode-se apresentar como edema generalizado em 55% dos pacientes. Entretanto, pode ser um processo mais circunscrito com edema de pálpebras, face, dorso das mãos, língua e eventualmente efusões pleurais e pericárdicas.

No hipotireoidismo ocorre depósito de mucopolissacarídes no subcutâneo, submucosa e espaços subendoteliais. O material consiste de mucoproteínas que ligam água (e talvez sódio). Essa disposição acarreta perda da função de barreira dos capilares com conseqüente saída de proteínas plasmáticas, levando à formação de edema e distúrbios circulatórios. Essas alterações também se aplicam aos vasos linfáticos, prejudicando a drenagem dos fluidos e proteínas. O mixedema é, em grande parte, um linfedema. Alterações na musculatura cardíaca também podem levar a uma miocardiopa-

tia, superajuntando, assim, outras causas para o edema (diminuição do débito cardíaco, diminuição do fluxo renal e conseqüente queda do ritmo de filtração glomerular). Muito de sua fisiopatologia ainda está em discussão. Algumas observações mostram expansão de água corpórea total mesmo quando o volume plasmático ainda é normal. Outros acreditam em uma secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), dificultando, assim, o "clearance" de água livre. Entretanto, não há consenso.

Faremos breve consideração sobre o mixedema localizado que ocorre na doença de Graves (sintoma incomum ocorrendo em menos 5% dos casos). Ele é restrito à área pré-tibial e ao dorso dos pés. Consiste de placas violáceas e endurecimentos confluentes. Sua fisiopatologia é desconhecida. Propõe-se que haja expressão de receptores para o hormônio tireotrófico na pele e em fibroblastos retroorbitários como parte da patogênese.

QUADRO CLÍNICO DO MIXEDEMA NO HIPOTIREOIDISMO

Clinicamente, encontramos sintomas de fraqueza, pele seca e grossa, letargia, fala arrastada, sensibilidade ao frio, diminuição da sudorese, pele fria, língua grossa, edema de face e pálpebras, diminuição da memória, constipação, aumento de peso com diminuição do apetite, queda de cabelo, rouquidão, cansaço e sangramento menstrual irregular. Ao exame clínico, encontraremos presença de obesidade, apatia, edema duro, não-depressível, feições tumefeitas, pele seca e amarelada, hipotermia, bradicardia e lentidão nos reflexos tendíneos profundos.

O mixedema do hipertireoidismo é localizado, atingindo somente a região pré-tibial e o dorso dos pés.

Como investigar um edema por hipotireoidismo?

Na verdade, o diagnóstico de mixedema é feito ao se pensar em hipotireoidismo em pacientes com o quadro clínico acima descrito. O paciente com mixedema, muitas vezes, parece infiltrado, e a consistência do edema também é diferente (edema duro). O diagnóstico de hipotireoidismo é feito por meio da dosagem do hormônio tireotrófico (TSH) e da tiroxina livre. Valores elevados de TSH e diminuídos de tiroxina livre fecham o diagnóstico.

LINFEDEMA

Caracteriza-se pelo acúmulo de líquido intersticial devido a uma malformação ou disfunção do sistema linfático. Pode ser primário ou secundário. O linfedema primário é decorrente de alterações congênitas da drenagem linfática, podendo não estar presente desde o nascimento, manifestando-se em idades posteriores. Pode ser classificado, portanto, em precoce ou tardio. O edema precoce apresenta predominância no sexo feminino, sendo frequentemente bilateral. Nos casos de

história familiar, recebe o nome de síndrome de Milroy. Os edemas tardios são também mais freqüentes no sexo feminino após os 6 anos de idade e geralmente são unilaterais, com evolução lenta e paulatina. Nos casos de história familiar, recebe o nome de síndrome de Muge.

Existe também uma associação entre linfedema primário e síndromes genéticas, como de Noonan, Turner e outras.

Os linfedemas secundários são consequência de traumatismos, retirada cirúrgica de linfonodos, fibrose secundária à irradiação, neoplasias e processos infecciosos como filariose, linfangite e celulites de repetição.

Tipicamente, começam gradualmente. O membro envolvido aumenta sem outras manifestações. No início, o edema é macio e depressível, com melhora noturna. Com o passar do tempo, a pele torna-se grossa, perde as pregas e o edema torna-se mais resistente, caracterizando um edema duro, não-depressível.

QUADRO CLÍNICO

As extremidades inferiores são envolvidas com maior freqüência. Em aproximadamente metade dos pacientes, o edema é unilateral. Eventualmente, pode ocorrer linfangite ou celulite. Caracteristicamente, é um edema duro de difícil compressão. O diagnóstico, muitas vezes, é feito por métodos invasivos, incluindo linfografia.

EDEMA ALÉRGICO

Recebe o nome de angioedema, edema angioneurótico ou edema de Quincke. O edema é resultado da liberação de histamina e outros mediadores de mastócitos por mecanismos imunológicos e não-imunológicos que provocam reações inflamatórias e aumento da permeabilidade capilar na hipoderme, subcutâneo e mucosas. As manifestações aparecem, atingem um pico em minutos ou horas e desaparecem em horas ou dias.

As causas mais comuns são alimentares, medicamentosas, infecciosas e associadas à picada de insetos ou contato com produtos sensibilizantes. As causas alimentares mais comuns são ingestão de leite, ovos, cereais, trigo, peixe, frutos do mar, tomate, laranja, banana, nozes e chocolate, corantes artificiais como a tartrazina, aromatizantes e conservantes. As causas medicamentosas são várias e entre as mais freqüentes encontramos a sensibilidade às penicilinas e derivados, salicilatos e contrastes iodados. As causas infecciosas mais comuns são infecções virais (mononucleose e hepatite), bacterianas (sinusites, otites, infecções dentárias), fúngicas (dermatofitoses e leveduroses), parasitárias (ascaridíase e estrogiloidíase). Também pode estar associado a neoplasias, collagenoses (artrite reumatóide, lúpus, polimiosite, esclerodermia). Cabe também citar o angioedema hereditário, que resulta de uma alteração autossômica dominante do inibidor de C1-esterase (C1-INH), resultando em episódio transitório de au-

mento de permeabilidade capilar e em episódios de edema envolvendo várias partes do corpo, geralmente após um evento traumático (extração dentária) ou exercício extenuante. Geralmente, começa a se manifestar na infância, sendo raro após a terceira década de vida. O nível sérico de C4 é baixo mesmo quando o paciente está assintomático e freqüentemente indetectável durante a crise. Quando o C4 é baixo, devemos dosar o inibidor de C1-esterase que, quando baixo ou ausente, confirma o diagnóstico. Em alguns casos, o nível do inibidor pode estar normal ou elevado, mas o inibidor é não-funcionante.

PERGUNTAS-CHAVE NA INVESTIGAÇÃO DOS VÁRIOS TIPOS DE EDEMA

1. Onde o edema se localiza? A simples localização do edema já sugere a provável causa. Lembrar sempre que edema cardíaco poupa face e é gravitatório. Edema renal concentra-se na face e também é gravitatório. Edema hepático concentra-se no abdome na forma de ascite. O angioedema é localizado e freqüentemente ocorre na face (região peribucal).
2. Qual a consistência do edema? O edema cardíaco e o renal são depressíveis (sinal de Godet positivo). O edema hepático pode ser depressível também. O mixedema, o angioedema e o edema linfáticos são duros (não-depressíveis).
3. Quais os fatores associados? O edema cardíaco acompanha-se de falta de ar (dispnéia), cansaço e, ao exame clínico, observa-se estase jugular, estertoração fina em pulmões, alterações do ritmo cardíaco, hepatomegalia e edema de membros inferiores. O edema renal é mais periórbita. Na síndrome nefrítica, acompanha-se de hipertensão, hematúria e proteinúria. O edema nefrítico acompanha-se de urina espumosa e acentua-se muito na região periorbita. O mixedema acompanha-se de sintomas de hipotireoidismo como lentificação, pele seca, cabelos quebradiços, voz rouca, pele de cor amarelada, diminuição dos reflexos.

Embora para esclarecer precisamente a causa do edema sejam necessários testes diagnósticos, a causa sindrômica do quadro pode ser caracterizada somente a partir da história e do exame clínico: se se trata de um edema de origem cardíaca, renal, hepática ou endócrina.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Paciente de 36 anos de idade, sexo masculino, procedente do interior de Minas Gerais, refere que há um ano vem apresentando cansaço progressivo (atualmente mesmo a pequenos esforços), ortopnéia (não consegue dormir com menos de três travesseiros) e edema progressivo de membros inferiores e febre vespértina. Tem epidemiologia positiva para doença de Chagas. Nega hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* ou outras doenças. Refere ter quatro irmãs com problema semelhante.

Ao exame clínico apresenta-se descorado 1+/4+, taquipnéico, taquicárdico, cianótico 1+/4+, anictérico, com estase jugular a 45°C, estertores finos em bases pulmonares e fígado a 3cm do rebordo costal direito. Presença de edema em membros inferiores 3+/4+. A pressão arterial é de 90 x 70mm Hg.

Discussão: trata-se de paciente com edema de origem cardíaca. Pela história, percebemos que o paciente está desenvolvendo quadro de insuficiência cardíaca direita (congestão pulmonar) e esquerda (congestão sistêmica). A falta de ar, principalmente no decúbito, é característica desse tipo de edema.

CASO 2. Paciente de 12 anos de idade, sexo masculino, refere diminuição do volume urinário com urina avermelhada há quatro dias. Refere também cansaço progressivo e edema palpebral ao acordar. Há um dia refere piora da falta de ar e anúria. Teve episódio de infecção de vias aéreas superiores há 10 dias.

Ao exame clínico apresenta-se em regular estado geral, corado, taquipnéico, anictérico. A ausculta cardíaca é normal e a ausculta pulmonar mostra estertores finos em ambas as bases. Presença de edema em membros inferiores 2+/4+. A pressão arterial é de 160 x 112mm Hg.

Discussão: trata-se de edema de origem renal pela história de hematúria, oligúria e edema palpebral. A progressão da doença levou a quadro de anúria com retenção de volume e hipertensão arterial. A presença de hematúria, oligúria e hipertensão de instalação aguda sugere quadro de síndrome nefrítica provavelmente pós-estreptocócica.

CASO 3. Paciente de 30 anos de idade, sexo feminino, refere edema palpebral há seis meses acompanhado de edema de membros inferiores. Nega ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna. Refere urina espumosa desde o início do quadro. Ao exame clínico, apresenta-se em bom estado geral, corada, hidratada, eupnéica, anictérica. O restante do exame clínico é absolutamente normal, à exceção do edema de membros inferiores.

Discussão: trata-se de edema de origem renal sugerido pela presença de urina espumosa, edema palpebral e ausência de falta de ar. Ao contrário do caso anterior, a evolução do quadro foi insidiosa. A urina espumosa sugere proteinúria, que deve ser quantificada juntamente com a albumina sérica para a caracterização da síndrome nefrótica.

CASO 4. Paciente de 45 anos de idade, sexo feminino, procura ambulatório com queixa de fadiga progressiva e perda de memória. Refere ainda ganho de peso associado a diminuição do apetite, rouquidão, sonolência e obstipação intestinal.

Ao exame clínico, observa-se presença de pele seca e quebradiça, lentificação dos reflexos e presença de edema duro e pouco depressível em membros inferiores.

Discussão: o quadro clínico sugere hipotireoidismo, sendo o edema formado pelo depósito de mucopolissacarídeos, caracterizando o mixedema. O diagnóstico diferencial do edema isolado seria com o edema linfático, mas este muitas vezes é congênito e aparece mais cedo. Juntando-se os sintomas e os sinais do exame clínico, é fácil suspeitar de hipotireoidismo e deve-se dosar o hormônio tireotrófico para a confirmação do diagnóstico.

CASO 5. Paciente de 56 anos de idade, sexo masculino, refere aumento de volume abdominal e edema de membros inferiores há três meses. Nega hipertensão, diabetes, mas refere ser etilista (uma garrafa de pinga por dia) nos últimos 40 anos.

Ao exame clínico, apresenta-se corado, anictérico, com presença de ginecomastia e "spiders". Fígado palpável a 1cm do rebordo costal direito de consistência endurecida e baço palpável a 3cm do rebordo costal esquerdo. Presença de ascite volumosa.

Discussão: o quadro clínico e antecedentes sugerem diagnóstico de cirrose hepática, provavelmente alcoólica, com sinais de insuficiência hepática (ginecomastia e "spiders"). A presença de ascite é sinal de hipertensão portal, sendo freqüente nesses pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- GLASSLOCK RJ, BRENNER BM - Major glomerulopathies. In: Isselbacher KJ, Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1994, p. 1295.
- MARTIN P-Y, SCHRIER RW - Pathogenesis and treatment. *Kidney*, 51(Suppl 59):S43, 1997.
- MARTIN P-Y, SCHRIER RW - Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis of water retention in cirrhosis. *Kidney*, 51(Suppl 59):S57, 1997.
- PALMER BF, ALPERN RJ - Pathogenesis of edema formation in nephrotic syndrome. *Kidney*, 51(Suppl. 59):S21, 1997.
- WARTOFSKY L - Diseases of the thyroid. In: Isselbacher KJ, Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1994, p. 1930.