

JOÃO GILBERTO MAKSOU D

CINÉTICA DO ESPAÇO EXTRACELULAR EM PORCOS RECÉM-NASCIDOS
SUBMETIDOS A TRAUMATISMO CIRÚRGICO PADRONIZADO



TESE APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, PARA CONCURSO DE
DOCÊNCIA-LIVRE DE CLÍNICA CIRÚRGICA

1971

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

CINÉTICA DO ESPAÇO EXTRACELULAR EM PORCOS
RECÉM-NASCIDOS SUBMETIDOS A TRAUMATISMO
CIRÚRGICO PADRONIZADO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REITOR: Prof. Dr. Miguel Reale

DIRETOR: Prof. Dr. Paulo de Almeida Toledo

SECRETÁRIO: Dr. Dante Nese

PROFESSORES TITULARES

Professor Doutor Antônio Barros de Ulhôa Cintra
Professor Doutor Charles Edward Corbett
Professor Doutor Constantino Mignone
Professor Doutor Edmundo Vasconcelos
Professor Doutor Eduardo Marcondes Machado
Professor Doutor Eurico da Silva Bastos
Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini
Professor Doutor Fernando de Oliveira Bastos
Professor Doutor Flavio Pires de Camargo
Professor Doutor Guilherme Rodrigues da Silva
Professor Doutor Horgcio Martins Canellas
Professor Doutor Jeronimo Geraldo de Campos Freire
Professor Doutor Joao Alves Meira
Professor Doutor Luiz Venere Decourt
Professor Doutor Paulo Braga de Magalhães
Professor Doutor Sebastião de Almeida Prado Sampaio
Professor Doutor Ayush Morad Amar (Regente)
Professor Doutor Jose Galucci (Regente)
Professor Doutor Lamartine Junqueira de Paiva (Regente)

PROFESSORES EMÉRITOS

Professor Doutor Adherbal Pinheiro Machado Tolosa
Professor Doutor Alipio Correa Netto
Professor Doutor Antonio Carlos Pacheco e Silva
Professor Doutor Benedito Montenegro
Professor Doutor Cantidio de Moura Campos
Professor Doutor F. E. Godoy Moreira
Professor Doutor Flaminio Favero
Professor Doutor Hilario Veiga de Carvalho
Professor Doutor Jayme Arcoverde de A. Cavalcanti
Professor Doutor Jose B. Medina
Professor Doutor Joao de Aguiar Pupo
Professor Doutor Pedro de A. Marcondes Machado
Professor Doutor Raphael da Nova
Professor Doutor Renato Locchi
Professor Doutor Samuel B. Pessoa

Nota: A Faculdade não aprova nem reprovaa as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas.

ÊSTE TRABALHO FOI REALIZADO NA DISCIPLINA DE
TÉCNICA CIRÚRGICA E CIRURGIA EXPERIMENTAL E
NO INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

O presente trabalho foi em parte financiado com recursos do
Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Processo nº 70/890

Ao
Dr. Júlio Kieffer

ÍNDICE

	pág.
AGRADECIMENTOS	8
INTRODUÇÃO	9
DINÂMICA DA INVESTIGAÇÃO	14
MÉTODO	19
RESULTADOS	26
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÕES	39
APÊNDICE	40
BIBLIOGRAFIA	48

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Eurico da Silva Bastos a confiança e o apoio recebidos, durante toda nossa carreira profissional;

ao Prof. Virgílio Carvalho Pinto, prezado mestre e amigo leal, a orientação, incentivo e ajuda que temos recebido, em todos os setores da nossa vida profissional;

ao Prof. Américo Nasser, reconhecido por toda ajuda e apoio que nos tem dado desde a época que éramos Voluntário da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental.

Queremos expressar nossa admiração e reconhecida gratidão ao Dr. Júlio Kieffer, grande homem, pela imprescindível orientação recebida no transcórrer de todo o trabalho.

Agradecemos ao Prof. Ernesto Lima Gonçalves, toda a ajuda e estímulos sempre recebidos;

ao Sr. Carlos Henrique de Mesquita, perseverante e capaz, pelo inestimável auxílio técnico;

aos colegas Drs. Pedro Carlos Piantino e Manoel Carlos Velhote, a despretenciosa colaboração recebida;

ao Dr. Antônio Gouveia, pela inestimável colaboração na realização dos cálculos analíticos;

ao Dr. Gilson Damus, a ajuda recebida.

À Sra. Yara Gonçalves e às Srtas. Carolina Costa, Adélia Sahyon, Regina Célia Thomaz e Tereza B. Peres, o nosso agradecimento sincero.

Aos queridos companheiros da Disciplina de Cirurgia Pediátrica, Drs. Arthur L. Mathias, Fauze Calil Adde e Geraldo Modesto de Medeiros, a nossa gratidão e eterna amizade.

Ao Dr. Fernando Sanchis, Chefe do Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agradecemos a colaboração.

Agradecemos à Srta. Charlotte Schlusche e Sra. Thereza Cristina Cury, sempre incansáveis, pelos trabalhos datilográficos.

INTRODUÇÃO

I INTRODUÇÃO

Ao procurarmos estudar as alterações metabólicas pós-operatórias do recém-nascido, encontraremos dificuldades, devido à relativa escassez de informações específicas.

Não é correto estabelecer paralelos fisiopatológicos entre as alterações metabólicas observadas no pós-operatório de adultos e de recém-nascidos, pela conhecida diversidade de comportamento biológico de ambos os organismos.

Isto é particularmente verdade no estudo das alterações pós-operatórias da dinâmica dos espaços aquosos e de seus íons característicos, visto aqueles organismos possuírem marcadas diferenças na composição hidro-eletrolítica corpórea.

Nesse importante setor do metabolismo pós-operatório, apenas o organismo adulto foi alvo de investigações com alguns resultados positivos. Mesmo na ausência de dados relativos especificamente a organismos recém-nascidos, acreditamos ser interessante a exposição analítica dessas investigações, a fim de mais claramente expor os propósitos da nossa pesquisa.

Cumpramos inicialmente assinalar, no sentido de tornar os fatos mais compreensíveis, que a maioria dos autores que estudaram as alterações do volume extracelular e alguns aspectos relacionados à sua dinâmica, o fizeram basicamente com vistas ao pós-operatório e ao choque hemorrágico.

Observações realizadas no indivíduo adulto normal, indicaram que a fração funcional do volume extracelular, ou seja, a fração desse que é capaz de rapidamente permutar seus constituintes, pode ser medida de modo reprodutível através do espaço de distribuição do radioisótopo-35, medido por amostra única de sangue, colhida aos 20-30 minutos após sua administração endovenosa (Walser e cols., 1953; Shires e cols., 1960). Utilizando a mesma técnica, alguns autores afirmaram haver uma constante e significativa diminuição do volume extracelular funcional no choque hemorrágico e no pós-operatório. Para esses autores, a diminuição seria proporcional à extensão da cirurgia e decorrente do sequestro do líquido extracelular na área do edema traumático (Fogelman e Wilson, 1960; Shires e cols., 1961, 1964; Shires e Jackson, 1962; Shires, 1965; Hoye, 1966).

A redução desse volume extracelular funcionalmente ativo, representado pelo volume de distribuição alcançado pelo radioisótopo aos 20 minutos, foi considerada como responsável pela oligúria e limitação na excreção renal de sódio observadas no pós-operatório do adulto (Shires e cols., 1961, 1964; Randall e Papper, 1958; Carrico e cols., 1966; Hoyer, 1966), já que os mecanismos homeostáticos que controlam a excreção renal de água e de sódio estariam vinculados a alterações de volume e da osmolaridade dessa fração do extracelular global (Smith, 1957; Strauss, 1957; Epstein, 1957).

Essas observações tiveram grande repercussão e induziram substanciais modificações na terapêutica parenteral de água e eletrólitos no pós-operatório, até então baseada nas clássicas recomendações de Moore (1959).

Assim, no sentido de compensar esta diminuição aguda da fração funcional do extracelular, foi proposta e largamente aceita a administração de maiores volumes de soluções salinas no pós-operatório (Shires e Jackson, 1962; Shires, 1965; Carrico e cols., 1966; Boba, 1966).

Estudos mais recentes, ligados à medida do extracelular global pela técnica da diluição de isótopos, trouxeram novas contribuições ao problema. Foi demonstrado que após cirurgia de média e grande extensão (gastrectomia, colecistectomia e toracotomia, por exemplo) e no choque hemorrágico, o tempo de equilíbrio isotópico, ou seja, o necessário para a definitiva e completa homogeneização do indicador radioativo no líquido extracelular, é maior do que nos indivíduos normais (Serkes e Lang, 1966; Cleland e cols., 1966; Anderson e cols., 1969; Roth e cols., 1969; Breckenridge e cols., 1970; Fourneau e Tracy, 1970).

Postulou-se que a lentidão do equilíbrio isotópico que ocorre após a cirurgia fosse decorrente da hipoperfusão de área do edema traumático e/ou da mais lenta difusão do indicador radioativo nessa zona de edema "parasita" (Kilgore e cols., 1965; Cleland e cols., 1966; Fourneau e Tracy, 1970).

Foi demonstrado ainda que, apesar de existir retardo no equilíbrio isotópico, a magnitude do espaço extracelular global se conserva quase sempre constante, quando calculada pela extrapolação ao tempo zero da concentração de equilíbrio. Após a cirurgia, se há variação, esta é sempre para mais (Cleland e cols., 1966; Reid e cols., 1967; Reid, 1968; Roth e cols., 1969).

Frente aos novos conhecimentos relativos ao retardo do equilíbrio isotópico no pós-operatório e no choque hemorrágico, a equipe de Shires retoma o problema e estu

da experimentalmente, no choque hemorrágico, as alterações da dinâmica do espaço extracelular através do radiossulfato-35. Analisando o comportamento cinético da diluição isotópica, medem os volumes globais por extrapolação ao tempo zero das concentrações de equilíbrio e não mais através de amostra única de sangue colhida aos 20-30 minutos. Nos animais sangrados e não transfundidos observaram, além do retardo no equilíbrio isotópico, redução quer do espaço extracelular global, quer de sua fração funcional. Porém, naqueles nos quais era feita reposição precoce do volume sanguíneo retirado, observaram apenas redução do espaço extracelular funcional e lentidão no equilíbrio isotópico em relação aos normais, confirmando a não variação do espaço extracelular global observada pelos outros autores. Concluem que a alteração da dinâmica do espaço extracelular, caracterizada pela lentidão do equilíbrio isotópico desse espaço, é o reflexo da alteração de volume da sua fração funcional, ou seja, aquela de trocas metabólicas rápidas (Middelton e cols., 1969).

É importante notar que, a despeito de polêmicas suscitadas na literatura médica sobre o assunto, essas observações confirmam o sentido fisiológico de espaço extracelular funcional. O retardo no equilíbrio isotópico do espaço extracelular constitui-se numa outra maneira de se visibilizar alterações de volume do espaço extracelular efetivo, conseqüentes ao choque hemorrágico ou ao traumatismo operatorio.

Assim, a análise das curvas de concentração sanguínea de indicadores radioativos do extracelular permite que se identifique, no espaço extracelular, pelo menos dois compartimentos:

- a.- um de equilíbrio rápido, funcionalmente ativo do ponto de vista fisiológico, que verossimilmente se identifica com o espaço intersticial e o intravascular, e
- b.- outro de equilíbrio mais lento, relativamente menos ativo do ponto de vista fisiológico, e que compreende com toda probabilidade a água do tecido conectivo denso, a transcelular, a dos humores e a do líquido céfalo-raquidiano.

Dessa maneira, analisando retrospectivamente os trabalhos sobre o assunto, podemos assim situar o problema no organismo adulto:

- 1 Parece caracterizada a dependência fisiopatológica entre as alterações da dinâmica do espaço extracelular e as do metabolismo da água e do sódio no pós-operatorio, representadas por redução da excreção urinária de sódio e retenção hídrica (Randall e Papper, 1958; Shires e cols., 1961, 1964; Gann e Wright, 1964; Marks e cols., 1963).

- 2 Cirurgias de média e grande extensão levam a um retardo no equilíbrio da fase extracelular da água corpórea (Cleland e cols., 1966; Roth e cols., 1969; Breckenridge e cols., 1970).
- 3 Fixando-se um tempo de amostragem sanguínea anterior ao do equilíbrio de distribuição total (20-30 minutos para o radiossulfato-35, no adulto), obtém-se um volume extracelular aparente que tem o mesmo significado funcional do compartimento de trocas rápidas, provavelmente identificável com o espaço intersticial e que, embora podendo ter magnitude absoluta diferente dêsse, acompanha suas variações de forma proporcional, sendo pois um índice adequado para fins práticos.
- 4 Nem sempre é claramente entendida pelos autores que se interessam pelo assunto a diferença conceitual e analítica entre extracelular funcional ou efetivo e extracelular global. Daí a controvérsia que se verifica na literatura, que é apenas aparente e decorrente da não identidade de técnica e nomenclatura.
- 5 No pós-operatório, o volume extracelular global mantém-se constante ou sofre aumentos discretos, ao mesmo tempo que sua fração funcional se reduz na dependência de fatores diversos (trauma tissular, hemorragia, hidratação, etc.).
- 6 Embora tenha sido postulado que o retardo no equilíbrio isotópico está correlacionado com redistribuições internas entre compartimentos, nenhum autor procurou evidência nesse sentido através de análise compartimental de modelo cinético compatível com a fisiologia da água extracelular. Assim sendo, não foi apresentada, até o presente, análise que defina, no operado, as alterações do extracelular em termos de ritmos de transferência entre compartimentos e em magnitude dos mesmos.
- 7 Apenas os estudos compartimentais da água extracelular, deduzidos da análise compartimental de modelo cinético adequado, são os que permitem, mesmo dentro de um igual volume global, definir os parâmetros do compartimento de troca mais rápida, reconhecido como extracelular efetivo.

O organismo recém-nascido carece de qualquer informação nesse setor do metabolismo cirúrgico.

A grande maioria dos autores admite que o organismo recém-nascido, em boas condições de hidratação, comporta-se diferentemente do adulto no pós-operatório,

não apresentando, por exemplo, limitação na excreção do sódio urinário ou retenção hídrica (Maclean e Paulsen, 1958; Colle e Paulsen, 1959; Rubin e cols., 1959; Peonides e cols., 1963; Hughes e cols., 1965; Bennet e cols., 1970).

Cientes desses dados e sabedores de que o recém-nascido apresenta composição corpórea diferente da do adulto, com franco predomínio do volume extracelular (Flexner e cols., 1947; Fellers e cols., 1949; Friis-Hansen, 1957), desde há alguns anos orientamos nossos trabalhos no sentido de procurar nesta diferença de composição a justificativa de um diferente comportamento metabólico frente a intervenções cirúrgicas proporcionais.

Em trabalho anterior (Maksoud, 1968), abordamos o problema através do estudo das alterações na composição hidro-eletrolítica de tecidos de animais recém-nascidos traumatizados, tendo verificado que a especial composição de tecidos do organismo recém-nascido, com grande percentual de água extracelular, desempenharia papel importante no tipo de resposta desses tecidos à cirurgia.

Esse tipo de aproximação ao problema permitiu, no entanto, apenas a obtenção de concentrações, isto é, de dados estáticos, não adequados a uma análise dinâmica do fenômeno. Pareceu-nos ser necessária, portanto, a obtenção de dados relativos à dinâmica do extracelular e particularmente dos seus compartimentos, através da análise compartimental de um modelo cinético adequado. Fomos, ainda, particularmente motivados à presente pesquisa frente a inexistência, como dissemos, de qualquer tentativa prévia dessa natureza, em qualquer grupo etário.

Para tanto, não julgando ainda chegado o momento de testar hipóteses no homem, acreditamos adequado abordar o problema em termos de animal de experimentação.

Assim, dentro do planejamento e mediante os métodos adiante referidos, propuzemo-nos determinar, em animais recém-nascidos submetidos a traumatismo cirúrgico padronizado, eventuais alterações da dinâmica e da magnitude do espaço extracelular e seus compartimentos, bem como do sódio permutável.

DINÂMICA DA INVESTIGAÇÃO

II DINÂMICA DA INVESTIGAÇÃO

Sendo o objetivo dêsse trabalho o estudo das eventuais alterações do volume e da dinâmica do espaço extracelular e seus compartimentos e do sódio permutável com vistas ao recém-nascido operado, fêz-se necessário, inicialmente, julgar sua exequibilidade na espécie humana.

Os estudos da dinâmica do extracelular tornam-se possíveis apenas mediante o uso de indicadores adequados, via de regra radioelementos, através da análise das curvas de variação de suas concentrações plasmáticas em função do tempo. A análise dessas curvas será tanto mais precisa e informativa, quanto maior fôr o número de dados experimentais, particularmente os referentes à fase inicial da distribuição do indicador. Isso só é obtido através de múltiplas amostras de sangue.

Dada a absoluta carência de dados na literatura relativos ao assunto, a presente investigação assumia um caráter verdadeiramente prospectivo. Por isso julgamos não se justificar, no momento, realizar tal estudo em recém-nascidos da espécie humana, mormente devendo utilizar técnica que exige, de um lado, colheitas múltiplas de sangue e, de outro, o emprêgo de substâncias radioativas. Optamos, assim, pela programação do estudo em têmos de animal de experiência.

Foi, portanto, necessário eleger espécie de animal:

- a.- que pelo ciclo de prenhez pudesse fornecer, em tempo hábil, número suficiente de animais recém-nascidos;
- b.- que pelo número médio de crias por parição, permitisse formar grupos experimentais mais homogêneos;
- c.- cujo recém-nascido tivesse porte e conseqüente volemia suficientes para tornar factível a necessária amostragem sanguínea sequencial;
- d.- cujo representante recém-nascido, pelas características metabólicas e de composição corpórea, mais se assemelhassem, relativamente a outros animais de experimentação, ao recém-nascido da espécie humana;
- e.- cuja obtenção fôsse exequível e economicamente acessível em nosso meio.

Dos animais disponíveis, o porco recém-nascido é o que preenche, em maior número, os requisitos anteriormente citados.

Com efeito, dessa espécie pode-se obter uma média de 6 crias por parição, sem se recorrer a raças particularmente férteis e com peso médio suficiente para permitir amostragens sanguíneas múltiplas. Além disso, foi demonstrado ser o porco recém-nascido, dentre os demais animais de experimentação, aquele que, pelas características metabólicas e de composição corpórea, mais se assemelham ao recém-nato humano (Hunt e Giles, 1956; Mc Cance e Widdowson, 1956).

Fixada a espécie, era necessário estabelecer uma idade oportuna para todos os animais a serem estudados, em decorrência das rápidas modificações da composição corpórea peculiares ao período neo-natal. É mais correta a padronização dos animais segundo a idade e não pelo peso, visto o estágio das modificações da composição e distribuição hidro-eletrolítica estar diretamente vinculado à idade e não às variações ponderais (Friis-Hansen, 1957; Dickerson e Widdowson, 1960). Por isso, a fim de atender o critério da comparabilidade, foi preestabelecida dentro de nossa programação a utilização de porcos recém-nascidos de quatro dias de vida.

Do ponto de vista investigativo e biológico, o ideal seria que cada animal fosse o controle de si mesmo, utilizando-se para isso a técnica da reinjeção de radioisótopos. Dado, porém, o porte do animal e sua incompatibilidade com um segundo período de coletas de sangue (segunda análise compartimental), fomos obrigados a utilizar grupos de animais.

Escolhido o animal de experiência e verificada a necessidade de estudá-lo em grupos amostrais, restava a escolha do indicador.

Do ponto de vista teórico, a determinação do volume do líquido extracelular seria possível com o emprego de uma substância ideal, que se difundisse rápida e uniformemente nos vários setores que o constitui, sem penetrar no interior da célula ou ser significativamente metabolizada.

Não há, porém, indicador perfeito para a medida do volume extracelular.

A atenção, dessa maneira, se volta a íons que, no seu processo de distribuição (diluição isotópica) nos vários compartimentos do volume extracelular, apresentam uma

diferença temporal significativa entre a velocidade de distribuição nos compartimentos extracelulares e no setor intracelular. Tais características permitem que, medindo-se o volume de distribuição do radioelemento decorrido um dado intervalo de tempo, o seu equilíbrio possa ser considerado completo, pois a fração presente em outros setores (intracelular) é irrelevante para fins práticos (*).

Indicadores de grandes moléculas, que seriam vantajosos por não penetrarem na célula, não se mostram efetivamente úteis pela lenta difusão capilar que apresentam. Isto cria importante limitação no uso desses indicadores na caracterização de alterações agudas do extracelular em resposta a estímulos biológicos, como é o caso do traumatismo cirúrgico.

Conseqüentemente, pequenas moléculas como a do radiobromo-82 e a do radiosulfato-35 têm sido largamente empregadas com esse objetivo (Fogelman e Wilson, 1960; Shires e cols., 1961; Gilder e cols., 1970; Fourneaux e Tracy, 1970). O cloro radioativo seria o traçador ideal. Porém, devido a sua meia vida muito curta, não é utilizado para fins práticos.

Na impossibilidade de se utilizar o radiocloro-38, escolhemos o radiobromo-82 como indicador, por ter características de distribuição análogas às do cloro (Morgan e cols., 1967; Moore e cols., 1968).

O radiobromo-82 além de ser radioemissor gama, o que permite mais cômoda detecção de sua atividade, apresenta outras vantagens sobre o radiosulfato-35, radioemissor beta. Esse radioelemento, embora se tenha mostrado bom indicador para as fases iniciais da distribuição, em virtude de sua rápida tendência para o equilíbrio, apresenta certa heterogeneidade de resultados nas medidas de volume correspondente ao equilíbrio final (Lacroix e cols., 1965; Vineyard e Osborne, 1967).

Após sua introdução endovenosa, o radiobromo-82 rapidamente se distribui no volume plasmático e na água intersticial dos diferentes tecidos, setores que constituem seu maior volume de distribuição. Após período de tempo variável e relativamente longo, o radiobromo-82 pode ser detetado na secreção gástrica, no suco entérico, na glândula tireóide e no osso. Essas áreas constituem regiões de permeabilidade e permutas lentas, muito pouco significativas nos estudos cinéticos de curto prazo. Tal como outros indicadores radioativos, o radiobromo-82 apresenta diferentes características

(*) Obviamente, do ponto de vista funcional, pouca ou nenhuma significação possuem as alterações de distribuição que se realizam a prazos longos.

de penetração e ritmos de trocas em diferentes setores do extracelular, o que torna-o particularmente útil nos estudos cinéticos compartimentais. O conhecimento da distribuição do radiobromo-82 em glândulas, secreções gastro-intestinais e da sua penetração em hemácias, poderiam sugerir a escolha de modelo cinético mais complexo do que o escolhido. A penetração nessas áreas se faz, no entanto, de modo a não influir significativamente na dinâmica de sua distribuição compartimental principal, no período de tempo de nossas observações.

Recorremos à técnica da diluição do radiossódio-24 para apreciar as eventuais alterações do sódio permutável e as características de sua dinâmica, relativas às primeiras etapas de sua distribuição.

O radiossódio-24 foi o primeiro radioisótopo empregado para o estudo do líquido extracelular (Kaltreider e cols., 1941). Sabe-se que o volume de distribuição total do radiossódio-24, a prazo relativamente longo, se estende a alguns setores celulares e ao osso. A relativa lentidão de penetração do sódio nesses setores, em confronto com a rápida tendência ao equilíbrio com o sódio plasmático e líquido intersticial de troca rápida, permite sua utilização nos estudos sobre alterações agudas do extracelular.

Na programação de nosso trabalho, em virtude de visarmos à obtenção de parâmetros cinéticos reais, submetemos os resultados experimentais (variações da radioatividade plasmática em função do tempo) à análise gráfica clássica, objetivando obter o número de componentes exponenciais da função experimental, necessário à escolha do modelo cinético. Definidos alguns dos elementos analíticos essenciais, ajustamos os dados experimentais a um modelo cinético que, além de satisfazer as exigências do número de componentes, também atendesse, pelo menos em primeira aproximação, aos conhecimentos existentes sobre o compartimento da água extracelular e do sódio permutável a curto prazo. Verificada a aceitabilidade do modelo cinético, foram calculados os parâmetros que melhor pudessem evidenciar e caracterizar as eventuais alterações da cinética do sistema. Para tanto foram escolhidos: os volumes de distribuição (espaços), os volumes de distribuição a intervalos de tempo precoces (volumes aparentes de distribuição), os volumes dos compartimentos e os ritmos de transferência entre os mesmos. Foi ainda, calculado o sódio permutável aos 140 minutos.

Os detalhes técnicos e conceituais pertinentes a essa metodologia, hoje universalmente utilizada, serão expostos no capítulo de Métodos.

Enfatizamos, desde já, que modelos cinéticos e análises compartimentais são métodos simplificados de estudo que visam, tão somente, um melhor entendimento do problema.

A aceitação de determinado tipo de modelo cinético não implica necessariamente na aceitação de todas as suas eventuais consequências analíticas. Esta maneira de abordar o problema traz consigo conhecidas e necessárias limitações que resultam, essencialmente, do fato de ser sempre o modelo cinético, ainda que complexo, uma supersimplificação da realidade biológica. Essa restrição em nada desvaloriza os dados eventualmente colhidos desses estudos ou suas implicações funcionais, apenas ressalva as limitações inerentes à tecnologia empregada.

MÉTODO

III MÉTODO

1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizados 31 porcos recém-nascidos (*), sem distinção de sexo, originários de 6 partições de porcas mestiças diferentes, distribuídos em dois grupos:

a.- Grupo Contrôles: 18 animais

b.- Grupo Traumatizado: 13 animais

Foram utilizados animais de 4 dias de vida. Para satisfazer o critério de comparabilidade, como animais-contrôles foi utilizada uma fração estatisticamente significativa de cada ninhada, escolhidos por sorteio, obtendo-se assim distribuição mais homogênea dos animais nos dois grupos a serem cotejados.

Em decorrência do número de amostras colhidas, foi possível a análise compartimental através do radiobromo-82 e o estudo das características de distribuição do radio-sódio-24 em 17 animais (Grupo Contrôles: 10 animais e Grupo Traumatizado: 7 animais). Nos demais foram obtidos apenas dados relativos ao espaço sódico e ao sódio permutável aos 140 minutos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos pesos dos animais dos dois grupos estudados, como pode ser visto no Quadro 1.

Grupo	Contrôles	Traumatizado
Médias	1.253,00	1.301,5
Desvios-Padrão	300,24	232,25
$t_{calc.}$	0,4975	
$t_{28}^{0,05}$	2,048	

Quadro 1 - Pesos dos Animais, Expressos em Grama e Resultado da Análise Estatística

Como se vê, podemos aceitar a hipótese de igualdade das médias dos pesos dos animais, entre os dois grupos estudados, ao nível de 5%.

(*) Nascidos no Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 PREPARO DOS ANIMAIS E COLHEITA DE SANGUE

Os animais foram anestesiados com éter etílico pela técnica da máscara aberta. Foram a seguir pesados e realizada cateterização da veia jugular externa com ca-
teter de polietileno nº 5, o qual era fixado. Foi, a seguir, colhida amostra de san-
gue para medida do hematócrito.

O traumatismo consistiu no esmagamento da massa muscular de ambas as coxas do animal, após identificação do feixe vaso-nervoso. O cuidado nesta identifica-
ção teve por objetivo evitar a obstrução traumática dos vasos femurais e conse-
quentemente isolamento do espaço extracelular dos membros inferiores do espaço
extracelular global, como descrito por Roth e cols. (1969). O traumatismo foi rea-
lizado de modo o mais exangue possível, para evitar perda de plasma. O esmaga-
mento foi realizado sempre com o mesmo instrumental cirúrgico, empregando-se a
mesma tática de dissecação dos músculos, no sentido de se obter tipo de traumatis-
mo o mais reprodutível e padronizado possível.

Grupos musculares foram separadamente esmagados por meio de uma pinça tipo Ro-
chester (20 cm), em toda a extensão, centímetro a centímetro, de um a outro ten-
dão de inserção. Após o esmagamento foi suturada a pele com fio de algodão 50,
evitando-se exposição da área traumatizada ao meio ambiente. Após o traumatis-
mo foi administrada, a cada animal, heparina na dose de 100 u/kg de pêso cor-
póreo.

Os animais traumatizados foram estudados sempre duas horas após o traumatismo,
intervalo de tempo considerado adequado para apreciar eventuais alterações da di-
nâmica da fase extracelular e da distribuição do sódio, com base em publicações
anteriores. (Shires e cols., 1961; Moore e cols., 1963; Virtue e cols., 1966 e
Stahl, 1967).

Os espaços bromo e sódio e o sódio permutável até 140 minutos foram medidos, res-
pectivamente, pela diluição do radiobromo-82 e radiossódio-24 (*), administrados si-
multaneamente pela via endovenosa. Cada animal recebeu um volume da ordem de
1 ml, medido através de uma seringa pré-calibrada e de débito constante (Corn -
wall B.D. - graduação 0,20 cc), de uma solução contendo cerca de 100 μ Ci de
 ^{82}Br sob forma de brometo de sódio e 100 μ Ci de ^{24}Na sob forma de cloreto.
Após a administração da dose radioativa o cateter foi lavado com solução fisiológi-
ca.

(*) Os radioisótopos foram produzidos pelo Instituto de Energia Atômica.

Dose igual à injetada foi empregada no preparo de uma solução de referência destinada à quantificação da dose radioativa.

As experiências foram sempre realizadas em igual período do dia, a fim de minimizar o efeito das variações diurnas do volume extracelular (Moore e cols., 1968).

As amostras foram retiradas num volume total que não alterassem as condições hemodinâmicas do animal, empregando-se a pressão venosa da cava superior, como índice da constância das condições hemodinâmicas. As coletas de amostras de sangue obedeceram ao seguinte esquema cronológico, determinado em experiências piloto:

- a.- nos primeiros três minutos;
- b.- a cada 5 minutos, até o 50º minuto e
- c.- a cada 10 ou 20 minutos até o 140º a 150º minuto.

O maior número de colheitas na fase inicial da diluição isotópica foi necessária para a obtenção do maior número de pontos que melhor espelhassem as primeiras fases da curva de equilíbrio isotópico.

Em alguns animais foram colhidas amostras com aproximadamente três horas, após a administração endovenosa da mistura dos radioisótopos. As determinações da radioatividade dessas amostras mostraram estar as mesmas perfeitamente alinhadas com os demais pontos após o equilíbrio isotópico. Por isso, foi julgado suficiente o estudo cinético até 140 minutos, tempo máximo de nossa análise matemática.

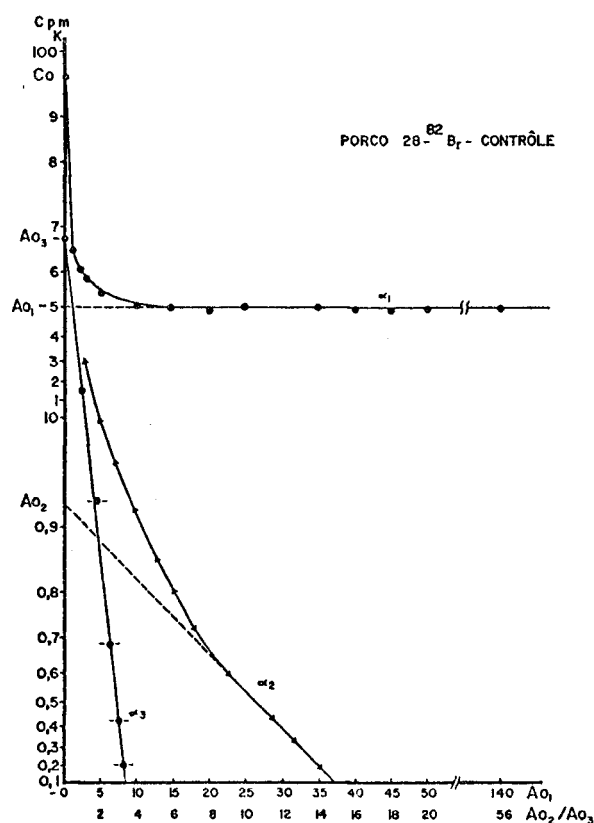
Separado o plasma por centrifugação, as contribuições relativas ao radiobromo-82 e ao radiossódio-24 foram determinadas em 0,1 ml de plasma, com um detector dotado de um cristal de NaI (Tl) de "poço" com espectrômetro gama. O erro devido à aleatoriedade do fenômeno radioativo foi limitado a 1,2%.

Não foi feita a conversão dos valores de espaço bromo para espaço extracelular, corrigindo-se a penetração do bromo nas hemácias (Mc Murrey e cols., 1958), já que nosso objetivo foi o de comparar eventuais alterações de volume de compartimento e, essencialmente, da dinâmica desses compartimentos. O uso do espaço bromo, ao invés de espaço extracelular corrigido, não invalida, portanto, os propósitos de nossa investigação. Além disso, Lacroix e cols. (1965) e Breckenridge e cols. (1970), referem que a correção introduzida pela fórmula de Mc Murrey e cols.

(1958) é muito pequena e constante durante o breve período de tempo de cada investigação da presente pesquisa. Não achamos, por isso, interesse ou objetividade, introduzir uma constante em nossos valores experimentais, fato que não modificaria o cotejo dos resultados e não traria maiores informações relativas às alterações da dinâmica do extracelular.

3 TRATAMENTO DOS DADOS EXPERIMENTAIS

Os valores numéricos correspondentes às contagens líquidas por mililitro de cada amostra de plasma, para cada um dos radioelementos empregados, foram lançados em gráfico semilogarítmico, na ordenada funcional contra tempo em minutos. A seguir uniram-se os pontos iniciais com uma curva que melhor os satisfizesse. A função assim obtida foi extrapolada para o tempo zero (t_0), aceitando-se um volume de distribuição do compartimento de introdução dos radioisótopos igual a 5,6% do peso corpóreo (*). Essa função, que chamaremos de função experimental, foi inicialmente submetida à decomposição gráfica pelo clássico sistema de subtrações sucessivas, a partir da primeira função exponencial simples, obtida pela extrapolação a t_0 da porção reta da curva experimental (regressão linear). (Figura 1).



(*) Obtido pelo hematócrito e volemia estimada (Russel, 1949).

Os dados experimentais assim tratados, foram sempre compatíveis com a soma de três exponenciais e permitiram o cálculo dos valores numéricos dos seguintes parâmetros para cada componente:

- a.- α_1, α_2 e α_3 : coeficientes angulares das respectivas funções;
- b.- valor da intersecção em t_0 de cada uma das funções exponenciais com o eixo das ordenadas (A_{01}, A_{02} e A_{03}). A partir dos valores de A_{01} foram calculados os espaços totais de distribuição dos radioisótopos.

Cientes de que a curva experimental era compatível com uma função soma de três exponenciais, escolhemos como modelo cinético representativo da mesma um sistema tricompartimentalizado, no qual o compartimento de introdução e amostragem do radioisótopo (compartimento 1), identificável com o volume plasmático, trocaria com os dois outros (compartimentos 2 e 3), como representado na Figura 2.

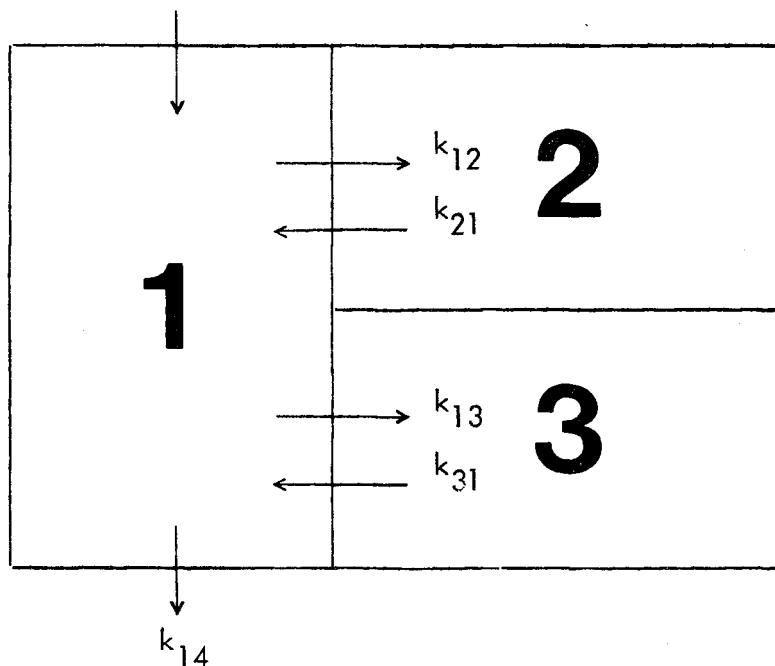


Figura 2 - Modelo Cinético Tri-Compartimental

Aceitou-se, igualmente, que o sistema seria renovado por uma taxa de renovação ("turnover rate" - k_{14}) atuando diretamente sobre o compartimento 1 ou tão próximo dele que, para todos os fins dinâmicos, tudo se passaria como se realmente ali se dessem as trocas.

Utilizando-se os valores numéricos obtidos pela análise gráfica da função experimental, na solução analítica do modelo escolhido obtiveram-se desvios perfeitamente aceitáveis ($r = 0,9993$). Isto nos levou à aceitação, para fins analíticos,

do modelo descrito e nos facultou o cálculo dos parâmetros adiantes definidos, conceitual e dimensionalmente, através de programa para Computador IBM-1620/Mod. II-40 K.

3.1 PARÂMETROS, SÍMBOLOS EMPREGADOS E RESPECTIVAS DIMENSÕES:

V_T	ml	Espaço (volume) total de distribuição dos radioisótopos.
V_1	ml	Volume do compartimento 1 correspondente ao volume da fase líquida da volemia.
V_2	ml	Volume do compartimento 2, o de trocas mais rápidas com o compartimento central (1).
V_3	ml	Volume do compartimento 3, o de trocas mais lentas com o compartimento central (1).
k_{12}	min^{-1}	Fração do compartimento 1 que é transferida na unidade tempo (minuto) para o compartimento 2.
k_{13}	min^{-1}	Fração do compartimento 1 que é transferida na unidade tempo (minuto) para o compartimento 3.
k_{21}	min^{-1}	Fração do compartimento 2 que é transferida para o compartimento 1 na unidade de tempo (minuto).
k_{31}	min^{-1}	Fração do compartimento 3 que é transferida na unidade de tempo (minuto) para o compartimento 1.
T_{e1}	min	Tempo de equilíbrio do compartimento 1 que traduz o equilíbrio de todo o espaço de distribuição.
T_{e2}	min	Tempo de equilíbrio do compartimento 2.
T_{e3}	min	Tempo de equilíbrio do compartimento 3.
Nap	mEq	Sódio permutável. Expresso em mEq/kg peso corpóreo.

As expressões analíticas da análise compartimental encontram-se no Apêndice sob o título "Expressões Analíticas da Análise Compartimental".

Além dos parâmetros acima, calcularam-se para os espaços bromo e sódio os valores dos volumes de distribuição aparentes alcançados aos 2, 5 e 10 minutos (V_{t2} , V_{t5} e V_{t10} , respectivamente), a contar da administração endovenosa dos radioelementos e anteriores, conseqüentemente, à fase de distribuição uniforme e homogênea correspondente ao equilíbrio compatível com o intervalo de tempo apreciado.

Procuramos com êsses parâmetros obter dados de conteúdo análogo àquele obtido por alguns autores, (Shires e cols., 1961, Roth e cols., 1969).

Para os cálculos dêsses volumes aparentes não se realizaram correções ligadas à fração da dose excretada. A não observância dêsse cuidado técnico clássico, não introduz erro apreciável no presente caso, em virtude da quase nula diurese dêsses organismos recém-nascidos nos breves intervalos de tempo considerados.

O sódio plasmático foi dosado por fotometria de chama, em duplicata.

Para o cálculo das massas de sódio permutável aos 140 minutos, multiplicaram-se os valores dos volumes de distribuição do ^{24}Na no tempo zero pela natremia.

Os resultados foram expressos em miliequivalentes (mEq) por quilo de pêsso corpóreo.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação dos resultados obtidos nos dois grupos estudados foi realizada atrvés de tratamento estatístico, segundo os seguintes critérios:

- a.- Os valores não expressos em percentagem foram considerados como tendo distribuição normal, desvio padrão desconhecido e supostamente iguais.
- b.- Os valores expressos em percentagem foram, inicialmente, transformados em arco do seno da raiz quadrada da percentagem ($\text{arc sen } \sqrt{\%}$). (Snedecor, 1956).
- c.- Foram aplicados testes de igualdade das médias: "t" de Student.
- d.- Em todos os testes, o nível crítico escolhido foi de 5%.

RESULTADOS

IV RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados, sob forma de quadros, as médias percentuais e desvios-padrão relativos a cada parâmetro de cada um dos grupos de animais estudados, as médias das transformações $\text{arc sen } \sqrt{\%}$, seus desvios-padrão e o resultado do tratamento estatístico. Os resultados foram normalizados e expressos como a baixo:

- a.- Espaços bromo e sódio (VT): em percentagem do peso corpóreo.
- b.- Volume dos compartimentos (V_1 , V_2 e V_3): em percentagem do espaço bromo.
- c.- Volumes aparentes de distribuição (Vt_2 , Vt_5 e Vt_{10}): em percentagem do espaço bromo e sódio.
- d.- Sódio permutável aos 140 minutos (Nap/kg): em mEq/quilo de peso corpóreo.
- e.- Ritmos de transferência (k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}): pelas relações k_{12}/k_{21} e k_{13}/k_{31} .
- f.- Tempos de equilíbrio (T_{e1} , T_{e2} , T_{e3}): em minutos.

* t_{calc} . (precedido de asterisco) significa cálculo de "t", através das transformações arco seno da raiz quadrada da percentagem ($\text{arc sen } \sqrt{\%}$) dos valores percentuais individuais.

Os valores individuais serão apresentados em Apêndice.

1 Espaços de Distribuição (VT). Espaços Bromo e Sódio

Espaços de Distribuição	VT Bromo		VT Sódio	
	Contrôle	Traumatizado	Contrôle	Traumatizado
Grupos				
Médias	44,34	44,66	45,03	44,50
Desvios-Padrão	1,85	2,46	2,56	5,16
Médias Arc Sen $\sqrt{\%}$	41,74	41,93	42,15	41,83
Desvios-Padrão	1,07	1,42	1,48	2,98
$^*t_{\text{calc.}}$	0,292		0,287	
$t_{0,05}$	$t_{14}^{0,05} = 2,145$		$t_{28}^{0,05} = 2,048$	

Quadro 2 - Volume (espaço) Total de Distribuição do Radiobromo-82 e Radio-sódio-24, Expresso em Percentagem do Pêso Corpóreo.

Os resultados de análise estatística, expressos no Quadro 2, permitem concluir que não há diferença estatística, ao nível de 5% entre as médias dos valores percentuais dos volumes totais de distribuição (^{82}Br e ^{24}Na), para ambos os radioisótopos, entre o grupo controle e o grupo traumatizado.

2 Volumes dos Compartimentos (V_1 , V_2 , V_3)

Volumes dos Compartimentos	V_1		V_2		V_3	
Grupos	Con- troTe	Trauma- tizadõ	Con- troTe	Trauma- tizadõ	Con- troTe	Trauma- tizadõ
Médias	12,58	12,54	37,58	25,63	49,01	60,41
Desvios- Padrão	0,96	0,92	11,84	9,65	11,85	8,51
Médias Arc Sen $\sqrt{\%}$	20,78	21,77	37,54	30,12	44,44	51,08
Desvios- Padrão	0,449	2,79	7,39	6,21	6,93	4,97
* $t_{\text{calc.}}$	0,9340		2,157		2,228	
$t_{14}^{0,05}$	2,145					

Quadro 3 - Volume dos Compartimentos 1, 2 e 3, Expresso em Percentagem do Espaço Bromo.

Os resultados da análise estatística, expressos no Quadro 3, mostram que há diferença significativa entre as médias dos valores percentuais dos compartimentos 2 e 3, ao nível de 5%, entre os dois grupos estudados. Não há diferença estatisticamente significativa, entre as médias correspondentes ao compartimento 1.

3 Volumes Aparentes de Distribuição (V_{t_2} , V_{t_5} e $V_{t_{10}}$) do Radiobromo-82 e Radiossódio-24

3.1 Volumes Aparentes do Radiossódio-24

Volumes Aparentes	V_{t_2}		V_{t_5}		$V_{t_{10}}$	
	Contrôle	Traumatizado	Contrôle	Traumatizado	Contrôle	Traumatizado
Médias	55,71	47,88	82,73	74,73	91,52	83,10
Desvios-Padrão	7,91	5,31	5,45	4,89	4,45	4,73
Médias Arc Sen $\sqrt{\%}$	47,08	43,78	65,65	60,01	73,56	65,92
Desvios-Padrão	3,52	3,06	3,96	3,47	4,58	3,76
$^*t_{calc.}$	2,45		3,116		3,782	
$t_{15}^{0,05}$	2,131					

Quadro 4 - Volumes Aparentes de Distribuição Alcançado pelo Radiossódio-24 aos 2, 5 e 10 minutos (V_{t_2} , V_{t_5} e $V_{t_{10}}$, respectivamente), Expresso em Percentagem do Espaço Sódio.

3.2 Volumes Aparentes do Radiobromo-82

Volumes Aparentes	V_{t_2}		V_{t_5}		$V_{t_{10}}$	
	Contrôle	Traumatizado	Contrôle	Traumatizado	Contrôle	Traumatizado
Médias	58,60	46,66	84,25	75,66	92,16	88,15
Desvios-Padrão	6,94	6,65	5,05	5,31	4,29	3,96
Médias Arc Sen $\sqrt{\%}$	50,00	43,08	66,86	60,59	74,32	69,35
Desvios-Padrão	4,05	3,83	4,03	3,66	4,78	2,40
$^*t_{calc.}$	3,586		3,346		2,824	
$t_{15}^{0,05}$	2,131					

Quadro 5 - Volumes Aparentes de Distribuição Alcançado pelo Radiobromo-82 aos 2, 5 e 10 minutos (V_{t_2} , V_{t_5} e $V_{t_{10}}$, respectivamente), Expresso em Percentagem do Espaço Bromo.

Os resultados das análises estatísticas, expressos nos Quadros 4 e 5, levam à conclusão que há diferença significativa entre as médias dos valores percentuais dos volumes aparentes de distribuição de ambos os radioisótopos, em todos os tempos estudados, entre os grupos Contrôle e Traumatizado, ao nível de 5%.

4 Sódio Permutável aos 140 Minutos

Grupo	Contrôle	Traumatizado
Média	62,20	57,08
Desvios-Padrão	3,90	8,80
* t _{calc.}	1,889	
t _{0,05} t ₂₇	2,052	

Quadro 6 - Sódio Permutável aos 140 Minutos, Expresso em mEq por Quilo de Pêso Corpóreo.

Como se vê no Quadro 6, podemos aceitar a hipótese de igualdade, ao nível de 5%, das médias dos valores do sódio permutável aos 140 minutos, nos dois grupos estudados.

5 Ritmos de Transferência entre Compartimentos (k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}): Comparação entre as Relações k_{12}/k_{21} e k_{13}/k_{31}

Ritmos de Transferência	k_{12}/k_{21}		k_{13}/k_{31}	
Grupos	Contrôle	Traumatizado	Contrôle	Traumatizado
Médias	2,992	2,080	3,886	4,818
Desvios-Padrão	0,948	0,889	0,902	0,534
$^{*t}_{\text{calc.}}$	1,936		2,597	
$^{0,05}_{t_{14}}$	2,145			

Quadro 7 - Relação dos Ritmos de Transferência entre os Compartimentos 1 e 2 (k_{12}/k_{21}) e 1 e 3 (k_{13}/k_{31}).

A análise estatística exposta no Quadro 7, leva à aceitação de hipótese de igualdade da média dos valores da relação k_{12}/k_{21} e rejeição da hipótese de igualdade da média dos valores k_{13}/k_{31} , entre os grupos estudados.

6 Tempos de Equilíbrio (T_{e1} , T_{e2} e T_{e3}) dos Compartimentos. Radiobromo-82

Tempos de Equilíbrio	T_{e1}		T_{e2}		T_{e3}	
	Con- trôle	Trauma- tizadô	Con- trôle	Trauma- tizadô	Con- trôle	Trauma- tizadô
Médias	48,06	50,30	2,40	2,51	39,27	37,50
Desvios-Padrão	11,06	17,43	0,885	0,510	14,02	14,52
* $t_{calc.}$	0,226		0,303		0,231	
$t_{14}^{0,05}$	2,131					

Quadro 8 - Tempo de Equilíbrio dos Compartimentos 1,2 e 3, expresso em minutos.

A análise do Quadro 8 , nos leva à aceitação da hipótese de igualdade das médias dos tempos de equilíbrio dos três compartimentos, ao nível de 5%.

DISCUSSÃO

V DISCUSSÃO

A análise dos nossos resultados, obtidos através de programação e metodologia referidas, permitiu estabelecer para os animais recém-nascidos traumatizados em relação aos controles, os seguintes fatos:

- 1 redução do volume do compartimento 2 de trocas rápidas e aumento do volume do compartimento 3 de trocas lentas;
- 2 aumento da relação k_{13}/k_{31} (ritmos de transferência entre os compartimentos plasmáticos e o de trocas lentas) e
- 3 redução dos volumes aparentes de distribuição precoce de ambos os radioelementos, em todos os intervalos de tempo estudados, contrastando com
- 4 ausência de variação dos seguintes parâmetros:
 - a.- espaço extracelular total avaliado pelo espaço de distribuição do radiobromo-82;
 - b.- espaço de distribuição do radiossódio-24 aos 140 minutos;
 - c.- tempo de equilíbrio da fase extracelular, representado pelo tempo necessário ao equilíbrio de variação do radiobromo-82 no compartimento plasmático e,
 - d.- relação k_{12}/k_{21} (ritmos de transferência entre os compartimentos plasmáticos e de trocas rápidas).

Tais resultados revelam e caracterizam as alterações da dinâmica do extracelular em animais recém-nascidos, submetidos a traumatismo cirúrgico padronizado e satisfazem, integral e suficientemente, o propósito fundamental de nossa investigação.

Poderíamos aqui considerar encerrado, de um ponto de vista essencialmente pragmático, o nosso trabalho. Gostaríamos, no entanto, de tecer alguns comentários, quer interpretativos, quer comparativos com os dados referidos na literatura pertinente, embora êsses sejam limitados exclusivamente a estudos do organismo do adulto.

A ausência de diferenças significativas entre os dois grupos de animais estudados no que toca ao volume dos espaços bromo e sódio, aos tempos de equilíbrio e à relação entre os ritmos de equilíbrio dos compartimentos vascular e de trocas rápidas, contrastando com as alterações registradas para o lado da magnitude dos compartimentos 2 e 3 e da relação entre os ritmos de transferência entre o compartimento 1 e o 3, justificam e valorizam a oportunidade e adequação dos métodos empregados. Com efeito, êsses achados somente puderam ser obtidos por termos submetidos nossos dados experimentais a uma análise compartimental.

Análises convencionais, como as referidas anteriormente na literatura, somente haviam levado a dados restritos, relativos a volumes aparentes de distribuição precoce de indicadores do extracelular, tal como também logramos obter, e a sugestões de que deveriam existir, nos operados, retardo no equilíbrio do espaço extracelular relativamente aos normais. Os métodos de estudo até então empregados não permitiram um estudo cinético real do fenômeno e a individualização das alterações compartimentais o que só é alcançado com a metodologia utilizada nesse trabalho.

A metodologia empregada veio dar nova dimensão aos achados.

Ficou assim estabelecido, que as alterações características do traumatismo no animal recém-nascido se caracterizam por uma diminuição de um dos compartimentos do extracelular e pelo aumento do outro, equilibrados no entanto, pois não se registrou variação do todo, nem no que toca à sua magnitude, nem no tempo necessário para o equilíbrio final da fase.

A existência de um aumento do compartimento de trocas lentas sugere que o traumatismo cirúrgico determinou alterações na dinâmica do espaço extracelular, que correspondem preponderantemente ao volume de tecidos traumatizados e que se traduzem por um acúmulo de líquido extracelular, acompanhado de uma qualquer dificuldade para as trocas. Não pudemos obter outro tipo de informação, ficando abertas à especulação os motivos de tais alterações.

Em primeira aproximação poderíamos justificar o aumento do volume do compartimento 3 do extracelular, pelo acúmulo de líquido intersticial na área do edema traumático. Não podemos definir, em termos de evidências experimentais, se as al

terações de trocas, que resultam em alterações compartimentais, são decorrentes de eventuais alterações de membranas consequentes ao traumatismo, pois para tanto não foram planejadas as nossas experiências. De qualquer forma, fica o fato, experimentalmente observado, que o aumento de volume do compartimento de trocas lentas e redução do compartimento de trocas rápidas, corresponde à existência de um edema traumático amplamente verificado nos estudos de alterações composicionais hidro-eletrolíticas de áreas teciduais traumatizadas.

A diminuição do compartimento extracelular de trocas rápidas, em intensidade que não acomete o valor global da fase, caracteriza, a nosso ver, o sentido essencialmente compensatório dessa variação, ou seja, a competência do sistema para auto-regular-se conservando intacta a magnitude total do extracelular.

A não variação dos ritmos de transferência do compartimento de trocas rápidas, se deve muito provavelmente ao número de observações.

As variações dos volumes aparentes de distribuição, constatados aos 2, 5 e 10 minutos da introdução dos indicadores radioativos e sua rápida e progressiva tendência para iguais valores finais de distribuição, são outros fortes argumentos de que as diferenças de comportamento dos dois grupos de animais estudados, residem em fenômenos cinéticos passageiros de um sistema capaz de auto-regular-se, consequentemente ainda com reservas funcionais ativas.

Essas considerações nos levam a aceitar, como corolário fisiopatológico, que o traumatismo provocado, embora de extensão apreciável, não foi de intensidade suficiente para quebrar irreversivelmente os sistemas da homeostase do extracelular global do organismo recém-nascido. Se analisarmos a extensão do traumatismo provocado - esmagamento de massas musculares que atingem a cerca de 15 a 20% da massa global do animal - poderemos concluir, que não foi a ineficiência do traumatismo a causa de não variação funcional global do sistema, mas sim a alta capacidade de compensação do sistema extracelular do organismo recém-nascido.

Com efeito, se atentarmos à especial composição e distribuição hidro-eletrolítica corpórea desse organismo, constataremos que cerca de 50% da água acha-se confinada no espaço extracelular. Há pois um importante volume de líquido extracelular capaz de exercer um poder tampão eficaz toda vez que estímulos tendem a desequilibrar o sistema. Seria o grande volume do extracelular, com sua inerente inércia, que justificaria a conservação da homeostase global, perturbada apenas momentaneamente por alterações de redistribuição interna.

Essa conceituação é valorizada pela comparação do comportamento do organismo do recém-nascido com o do adulto. Nesses, traumatismos cirúrgicos comparáveis a atingindo similar percentagem da massa corpórea, determinam alterações do extracelular de muito maior monta, habitualmente não compensadas, visto serem acompanhadas de alterações do metabolismo de água e eletrólitos no pós-operatório. A diferença fundamental entre os dois organismos, reside na proporção de água extracelular: 50% no recém-nascido e não mais de 30% no adulto. O menor volume percentual do adulto conferiria ao sistema, face a uma variação absoluta de sua distribuição, uma variação percentual muito maior, passível de levar a desequilíbrios irreversíveis, isto é, com repercussão no metabolismo hidro-salino.

Inversamente e agora já em termos de interpretação com objetivos práticos, seria a diferença de composição corpórea dos dois organismos a causa essencial do seu diferente comportamento, face ao trauma cirúrgico. O recém-nascido, portador de um extracelular amplo, suportaria sem maiores consequências alterações transitórias da dinâmica de sua água extracelular, enquanto que o adulto, não protegido por tão extensa reserva hídrica extracelular, iria de encontro a alterações não compensadas e, conseqüentemente, clinicamente evidenciáveis por todo um cortêjo sintomático.

Não verificamos variação após o traumatismo cirúrgico, do sódio permutável aos 140 minutos.

O sódio permutável é significativamente menor que o sódio corpóreo total. O osso, verdadeiro depósito de sódio corpóreo, contém grande fração do sódio não permutável. A velocidade de permuta do sódio em recém-nascidos é mais rápida que no adulto, ocorrendo em apenas três horas, mobilização de 80 a 97% do sódio permutável (Corsa e cols., 1956). Sabe-se, por outro lado, que recém-nascidos e lactentes apresentam sódio extracelular em taxa normal ou mesmo elevada a despeito de elevadas perdas deste íon por várias vias (vômitos, diarreias e fístulas), (Kerrigan, 1963). Isso sugere que há mobilização de sódio do tecido conectivo denso (sódio lentamente permutável) e do tecido ósseo a fim de suprir as deficiências agudas do sódio extracelular.

Assim caracterizada e conceituadas as consequências fisiológicas e fisiopatológicas de nossos achados, cremos oportuno cotejá-las com os dados da literatura, especialmente no que toca a dois aspectos:

- a.- o do aclaramento e sistematização dos conceitos por vêzes contraditórios do assunto e,
- b.- as implicações decorrentes dos achados relativos às alterações do extracelular nos organismos adultos operados.

Nossos achados de alterações da cinética do extracelular em animais recém-nascidos submetidos a traumatismo cirúrgico, dão plena satisfação das controvérsias registradas na literatura referentes aos efeitos dos traumatismos cirúrgicos no adulto.

Com efeito, a técnica preconizada em 1953 por Walser e cols. e aplicada por Shires e cols. em 1961, identificando através do método de amostra única uma fração do extracelular altamente ativo e funcional, encontra nas alterações dos compartimentos da água extracelular de nossa série de animais uma explicação dinâmica e funcional conveniente. O compartimento 2, de trocas rápidas, capaz de rapidamente atender às demandas orgânicas, se acha diminuído, tal como Shires e cols. (1961) registraram em seus pacientes. De outro lado, há aumento de volume do compartimento de trocas lentas que inclui, como tudo leva a crer, a área traumatizada e seu edema.

Nossos achados satisfazem igualmente os trabalhos de Cleland e cols. (1966) e Roth e cols. (1969) que verificaram um aumento do tempo de equilíbrio do extracelular com constância do volume global de distribuição de indicadores radioativos, pois efetivamente constatamos uma constância dos valores do extracelular global em ambos os grupos estudados. A disparidade entre adultos e recém-nascidos, no que toca ao tempo de equilíbrio, não evidenciada nos organismos recém-nascidos, poderá ser facilmente interpretada, se aceitarmos que êsses são muito mais competentes, como dissemos, na compensação de eventuais desvios cinéticos em consequência de sua maior reserva hídrica funcional.

Por fim, o sentido funcional da maior reserva hídrica do recém-nascido é ainda valorizada pelo cotejo, ainda que de valor relativo dadas as diferenças existentes, dos valores da variação percentual dos volumes aparentes de distribuição medidos precocemente. Assim, enquanto Shires e cols. (1961) e Roth e cols. (1969) obtiveram no adulto redução da ordem de 30 a 40% no espaço de distribuição precoce de indicadores radioativos do extracelular, nós obtivemos variações apenas de 15 a 20%. Parece-nos significativo, ainda que definitivamente não conclusivo pela falta de completa comparabilidade, que êsses valores estão nas mesmas proporções que os respectivos valores das águas extracelulares.

Outro aspecto que nos parece igualmente importante e significativo, é a diferença que se observa quanto aos tempos necessários para se verificarem as diferenças entre os volumes aparentes de distribuição. Eles são extremamente mais precoces no recém-nascido. Seria esta também uma consequência de sua particular composição corpórea? Cremos não estar longe da verdade em respondermos afirmativamente. Com efeito, num sistema dotado de um poder tampão maior, ou seja de uma reserva funcional maior, é lícito esperar-se uma resposta mais pronta e, conseqüentemente, um menor intervalo de tempo no qual se possa registrar uma variação significativa.

Afirmamos anteriormente que as diferenças de composição corpórea poderiam ser a resposta para o diferente comportamento pós-operatório entre o recém-nascido e o adulto. Assim dissemos, porque supúnhamos que, embora a cirurgia provocasse em ambos a mesma qualidade de alterações, essas provocariam diferentes resultados finais, dependendo da proporcionalidade dessas alterações (alterações compartimentais) para com o todo (espaço extracelular global). É o que fica implícito nas conclusões desse trabalho, ressalvadas as precauções na transposição para a espécie humana de observações experimentais.

Não podemos ignorar também, ainda que não possamos defini-los em valores quantitativos, as eventuais influências que teriam ou poderiam ter as diferenças de comportamento da permeabilidade das membranas celulares e da perfusão tecidual não necessariamente iguais nos organismos recém-nascidos e adultos.

CONCLUSÕES

VI CONCLUSÕES

Nas condições do presente trabalho pudemos concluir que no Grupo Traumatizado em relação ao Grupo Controle:

- 1 Houve redução de volume do compartimento de trocas rápidas e aumento de volume do compartimento de trocas lentas.
- 2 Houve aumento da relação k_{13}/k_{31} (ritmos de transferência entre o compartimento central e o de trocas lentas).
- 3 Houve redução dos volumes aparentes de distribuição alcançados por ambos os radioisótopos, aos 2, 5 e 10 minutos após sua administração endovenosa.
- 4 Não houve variação dos volumes totais de distribuição de ambos os radioisótopos - Espaço sódio e espaço bromo.
- 5 Não houve variação entre o tempo de equilíbrio dos compartimentos. Não houve, portanto, variação de tempo de equilíbrio da fase extracelular.
- 6 Não houve variação da relação k_{12}/k_{21} (ritmos de transferência entre o compartimento central e o de trocas rápidas).
- 7 Não houve variação do sódio permutável aos 140 minutos.

APÉNDICE

VII APÊNDICE

Serão apresentados:

- 1 Gráficos representativos da análise compartimental realizados através de programa para Computador IBM-1620/Mod. II. 40 K.
- 2 Expressões analíticas da Análise Compartimental.
- 3 Resultados isolados sob forma de tabelas. A partir dêles foram realizados os cálculos estatísticos. Os números assinalados com asterisco referem-se ao Grupo Traumatizado.

2 EXPRESSÕES ANALÍTICAS DA ANÁLISE COMPARTIMENTAL

Como referido no Capítulo de Métodos, a decomposição gráfica das curvas de diluição isotópica indica o número de componentes da função experimental e permite a escolha de modelo cinético capaz de dar sentido fisiológico às expressões matemáticas.

O decréscimo da concentração plasmática da radioatividade em função do tempo (figura 1), pode ser expresso pela soma de termos exponenciais do tipo:

$$C(t) = A_{01} e^{-\alpha_1 t} + A_{02} e^{-\alpha_2 t} + \dots + A_{0n} e^{-\alpha_n t}, \quad (1)$$

onde:

$C(t)$ representa a concentração do radioisótopo no compartimento plasmático a cada instante.

$$\text{No tempo zero } (t_0), C(t=0) = C_0 \quad (2)$$

e,

$$C_0 = \sum_{i=1}^n A_{0i} \quad (3)$$

A_{0i} ($i = 1, n$) representam os valores obtidos por extrapolação retrógrada da componente exponencial simples a t_0 , de cada termo exponencial de número i . α_i ($i = 1, n$) representam os coeficientes angulares de cada componente.

A análise dos dados sugeriu um sistema constituído de três exponenciais. Isso nos levou à aceitação de modelo cinético constituído de três compartimentos em equilíbrio, com permuta reversível de dois deles com o terceiro, como representado na figura 2.

Tal sistema é regido pelas seguintes equações diferenciais:

a.- Compartimento 1:

$$\frac{dC_1}{dt} = - (k_{14} + k_{12} + k_{13}) C_1 + k_{21} C_2 + k_{31} C_3 \quad (4)$$

b.- Compartimento 2:

$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{21}C_2 + k_{12}C_1 \quad (5)$$

c.- Compartimento 3:

$$\frac{dC_3}{dt} = -k_{31}C_3 + k_{13}C_1 \quad (6)$$

com as seguintes condições de integração:

$$C_1 \text{ em } t_0 = C_0$$

$$C_2 \text{ em } t_0 = 0$$

C_3 em $t_0 = 0$, isto é, no instante zero a concentração do radioisótopo no compartimento 1 é C_0 e nula nos compartimentos 2 e 3. C_i ($i = 1, 2, 3$) representa a concentração do radioisótopo, a cada instante, no compartimento i .

A solução deste sistema nos conduz, de forma explícita, à equação:

$$C_1 = A_{01}e^{-\alpha_1 t} + A_{02}e^{-\alpha_2 t} + A_{03}e^{-\alpha_3 t} \quad (7)$$

que representa a particularização da equação genérica (1).

Para os demais compartimentos teremos, analogamente:

$$C_2 = B_{01}e^{-\alpha_1 t} + B_{02}e^{-\alpha_2 t} + B_{03}e^{-\alpha_3 t} \quad (8)$$

$$C_3 = D_{01}e^{-\alpha_1 t} + D_{02}e^{-\alpha_2 t} + D_{03}e^{-\alpha_3 t} \quad (9)$$

onde:

B_{0i} ($i = 1, 2, 3$) e D_{0i} ($i = 1, 2, 3$) têm mesmo significado que A_{0i} ($i = 1, 2, 3$) para seus respectivos compartimentos.

Da equação (7), é possível obter:

$$k_{21} = 1/2 \left[A_{o1} (\alpha_3 - \alpha_1) + A_{o2} (\alpha_3 - \alpha_2) + \alpha_1 + \alpha_2 + \sqrt{\Delta} \right] \quad (10)$$

$$k_{31} = 1/2 \left[A_{o1} (\alpha_2 - \alpha_1) + A_{o2} (\alpha_3 - \alpha_2) + \alpha_1 + \alpha_2 - \sqrt{\Delta} \right] \quad (11)$$

nas quais:

$$\Delta = \left[A_{o1} (\alpha_3 - \alpha_1) + A_{o2} (\alpha_3 - \alpha_2) + \alpha_1 - \alpha_2 \right]^2 + 4A_{o2} (\alpha_2 - \alpha_1) (\alpha_3 - \alpha_2) \quad (12)$$

das quais se obtém:

$$k_{12} = \frac{(k_{21} - \alpha_1) (k_{21} - \alpha_2) (k_{21} - \alpha_3)}{k_{21} (k_{31} - k_{21})} \quad (13)$$

$$k_{13} = \frac{(k_{31} - \alpha_1) (k_{31} - \alpha_2) (k_{31} - \alpha_3)}{k_{31} (k_{21} - k_{31})} \quad (14)$$

Os volumes compartimentais V_2 e V_3 são calculados:

$$V_2 = \frac{k_{12}}{k_{21}} V_1 \quad (15)$$

$$V_3 = \frac{k_{13}}{k_{31}} V_1 \quad (16)$$

sendo, portanto, resultantes de uma condição de equilíbrio dinâmico.

Os tempos de equilíbrio dos compartimentos 2 e 3, basearam-se no tempo de equilíbrio de distribuição (equilíbrio transitório - Monastério e Donato, 1960) e calculados segundo o critério:

$$\frac{dC_2}{dt} = 0 \quad (17)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = 0 \quad (18)$$

isto é, quando a derivada da função se anula.

Para o compartimento 1, plasmático, foi calculado o tempo de equilíbrio de variação, isto é, de um equilíbrio estável que se mantém indefinidamente no tempo. Para o cálculo desse tempo, foi admitido que o sistema entrava em equilíbrio de variação quando a diferença percentual entre a função de três exponenciais e a simples de longa duração, fosse menor ou igual a 0,1%.

3.1 TABELA 1 - Pêso (P), Espaços Sódio e Bromo (VT) e Sódio Permutável aos 140 Minutos (Nap/kg), Expressos Respectivamente em Gramas, em ml% do Pêso Corpóreo e em mEq/kg Pêso Corpóreo

Animal N ^o	P	VT - Sódio	VT - Bromo	Nap/kg
06	1.980	48,60	-	68,04
07	1.570	43,02	-	59,40
08	1.400	43,22	-	62,67
09*	1.470	45,50*	-	65,97
10*	1.080	48,18*	-	67,45
11*	1.298	42,61	-	50,34
12*	1.550	39,46	-	43,60
13*	1.420	42,60	-	47,25
14	1.305	43,83	-	65,08
16	1.475	43,20	-	63,50
17	1.165	48,19	-	-
18*	1.080	37,70	-	57,69
19	940	47,57	-	67,55
20	1.640	41,28	-	58,20
21*	1.365	52,19	48,68	70,46
22*	1.325	48,53	46,05	65,90
23	1.510	48,43	46,72	65,37
24	1.260	49,52	44,48	66,86
25	1.235	41,66	43,16	55,41
26	960	44,22	44,80	58,81
27	1.170	42,39	40,35	58,84
28	990	44,10	43,31	62,44
29	815	45,88	46,60	64,97
30	1.030	45,91	45,51	58,48
31	960	44,50	44,57	64,26
32*	820	40,16	43,98	56,33
33*	1.235	39,40	41,71	52,01
35*	1.065	-	-	-
36*	1.310	44,59	44,68	58,42
37*	1.155	37,36	42,90	49,53
38	1.195	42,68	43,90	57,62

3.2 TABELA 2 - Volumes Aparentes de Distribuição aos 2, 5 e 10 Minutos (V_{t_2} , V_{t_5} e $V_{t_{10}}$), Expressos em ml% de VT Sódio e VT Bromo

Animal Nº	Radiossódio-24			Radiobromo-82		
	V_{t_2}	V_{t_5}	$V_{t_{10}}$	V_{t_2}	V_{t_5}	$V_{t_{10}}$
21*	53,09	82,48	86,03	45,84	80,95	89,11
22*	50,20	72,02	79,87	60,04	73,56	82,33
23	60,04	81,47	94,11	64,39	80,58	93,72
24	47,27	70,76	83,62	50,06	77,19	85,65
25	51,08	86,73	94,04	50,94	84,54	91,56
26	47,23	82,28	90,50	57,15	83,62	89,75
27	56,37	87,31	94,71	60,34	88,27	97,87
28	65,37	84,78	95,30	63,48	92,42	97,66
29	43,86	76,53	85,25	49,55	76,29	85,34
30	61,37	83,18	90,48	62,00	85,33	92,68
31	65,97	85,79	89,84	70,52	88,10	92,96
32*	47,56	81,90	90,87	50,46	84,50	94,81
33*	49,04	72,84	85,62	43,45	69,31	84,69
35*	53,68	72,19	80,74	43,80	73,05	88,66
36*	42,05	70,32	82,00	41,27	76,06	89,80
37*	39,61	72,19	76,61	41,76	72,25	87,67
38	58,58	88,48	97,36	57,63	86,19	94,41

3.3 TABELA 3 - Volumes (V_1 , V_2 e V_3) e respectivos tempos de equilíbrios (Te_1 , Te_2 , Te_3) dos compartimentos 1, 2 e 3, expressos respectivamente em ml% do espaço bromo e em minutos.

Animal Nº	V_1	V_2	V_3	Te_1	Te_2	Te_3
21*	11,49	37,20	50,80	60,00	3,30	56,11
22*	12,16	38,67	48,65	64,00	2,10	56,32
23	11,97	26,60	60,97	27,00	1,41	23,40
24	12,57	38,00	47,61	67,00	3,28	46,33
25	12,96	50,10	33,93	63,00	3,51	44,44
26	12,50	47,11	39,45	73,00	3,72	51,50
27	13,80	14,18	70,98	22,00	1,49	16,08
28	12,00	34,15	53,18	60,00	2,55	52,12
29	12,28	37,15	49,18	43,00	2,27	34,42
30	12,55	54,07	32,69	53,00	2,35	47,23
31	12,75	42,69	47,51	59,00	3,45	57,05
32*	12,64	18,68	67,17	33,00	2,33	23,46
33*	13,41	18,11	66,38	43,00	2,30	28,54
35*	-	-	-	-	-	-
36*	12,52	18,78	67,25	43,00	3,05	31,06
37*	13,03	22,36	62,26	49,00	3,11	31,54
38	12,75	42,69	47,51	59,00	3,45	57,05

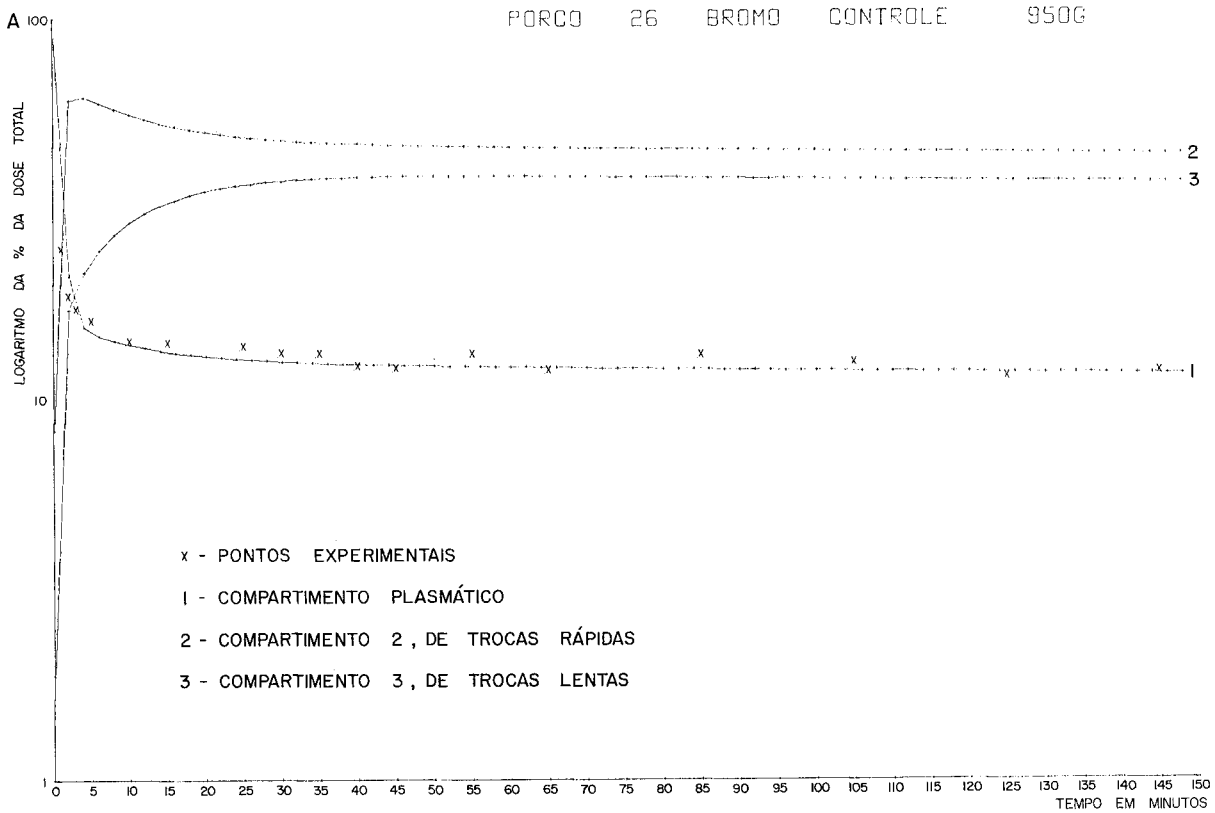


FIGURA 3 - ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO PORCO RECÉM - NASCIDO Nº 26 - CONTRÔLE - RADIOBROMO Nº 950G

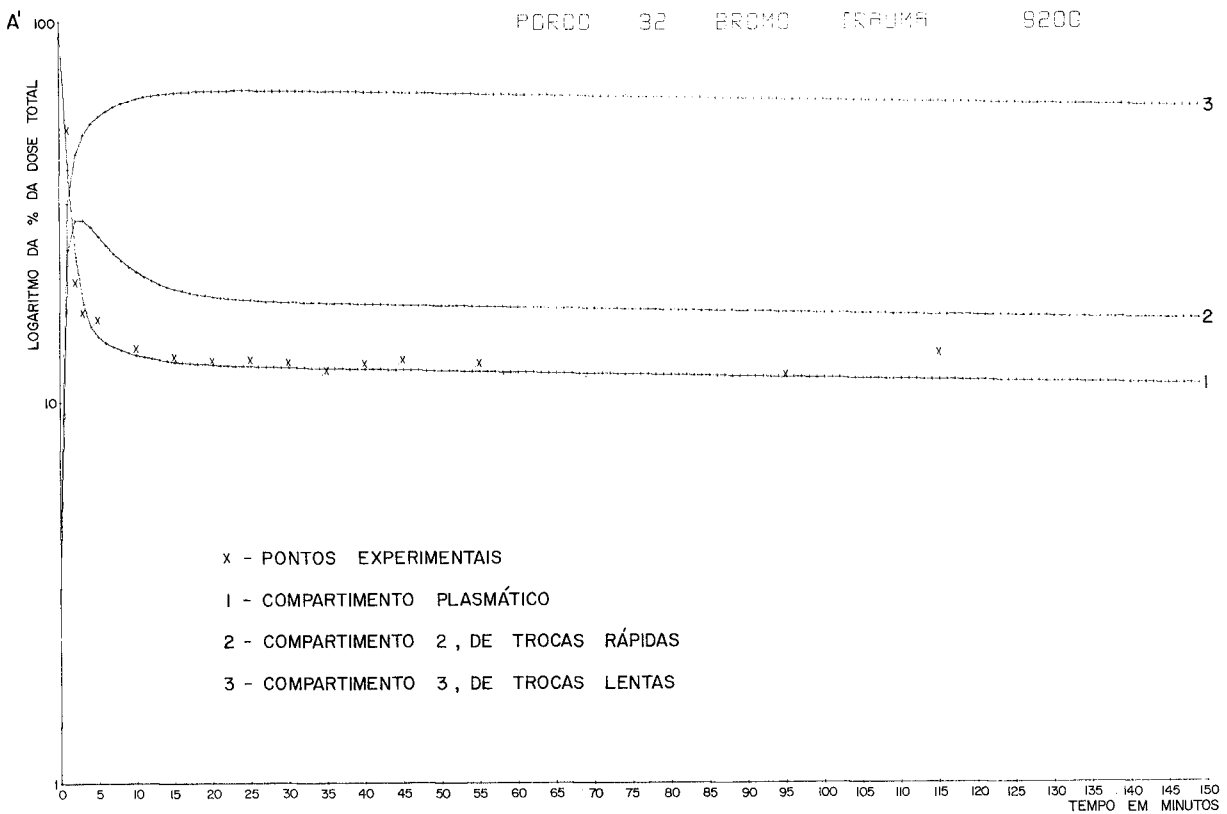


FIGURA 4 - ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO PORCO RECÉM - NASCIDO Nº 32 - TRAUMA - RADIOBROMO Nº 820G

NOTAR ELEVÇÃO DA CURVA REPRESENTATIVA DO COMPARTIMENTO 3, RELATIVAMENTE À FIGURA ANTERIOR

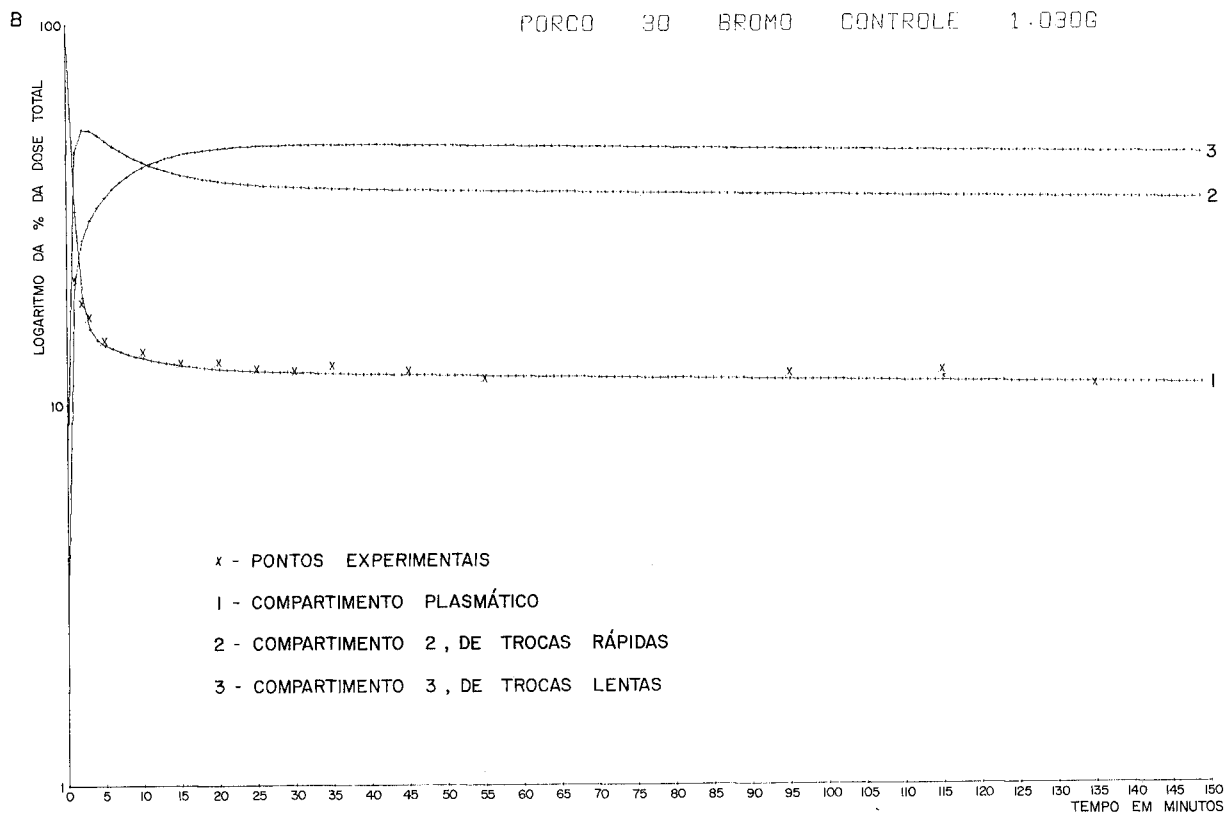


FIGURA 5 - ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO PORCO RECÉM - NASCIDO Nº 30 - CONTRÔLE - RADIOBROMO Nº 1030G

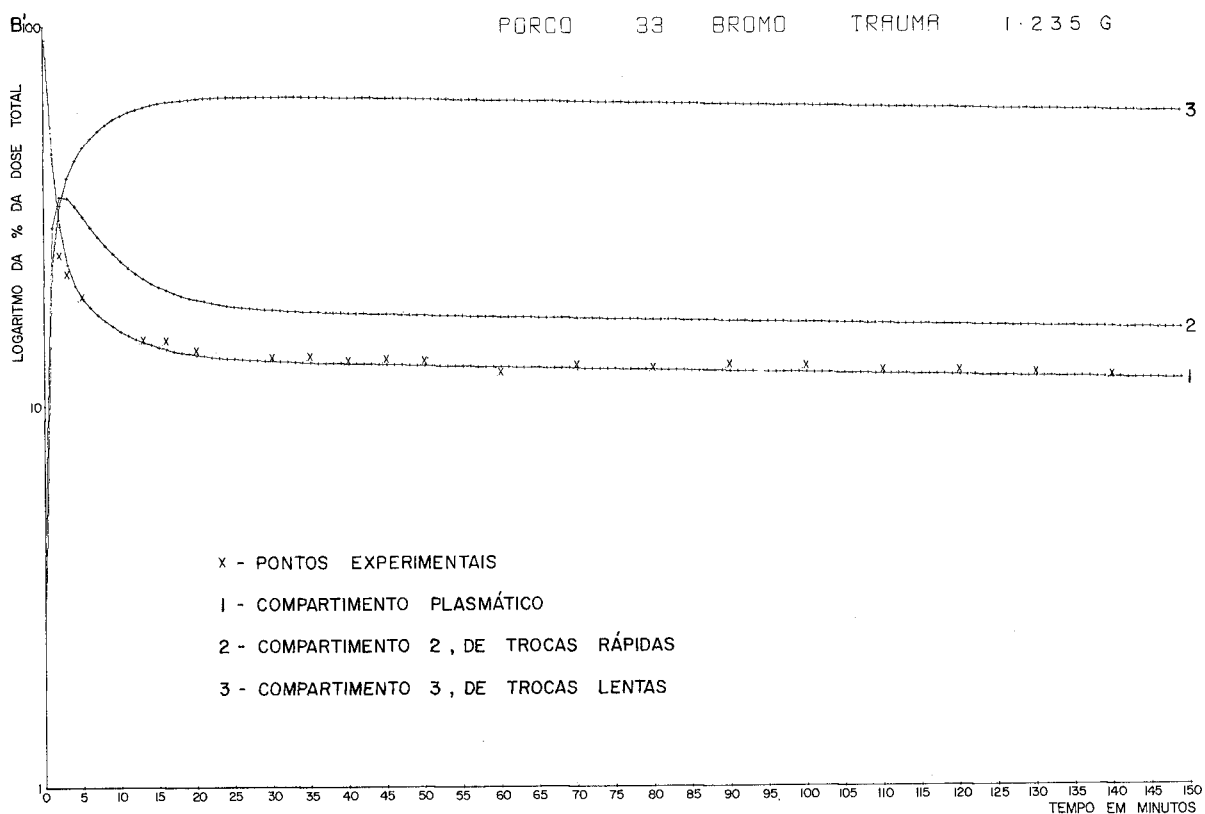


FIGURA 6 - ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO PORCO RECÉM - NASCIDO Nº 33 - TRAUMA - RADIOBROMO Nº 1235G

NOTAR ELEVÇÃO DA CURVA REPRESENTATIVA DO COMPARTIMENTO 3, RELATIVAMENTE À FIGURA ANTERIOR

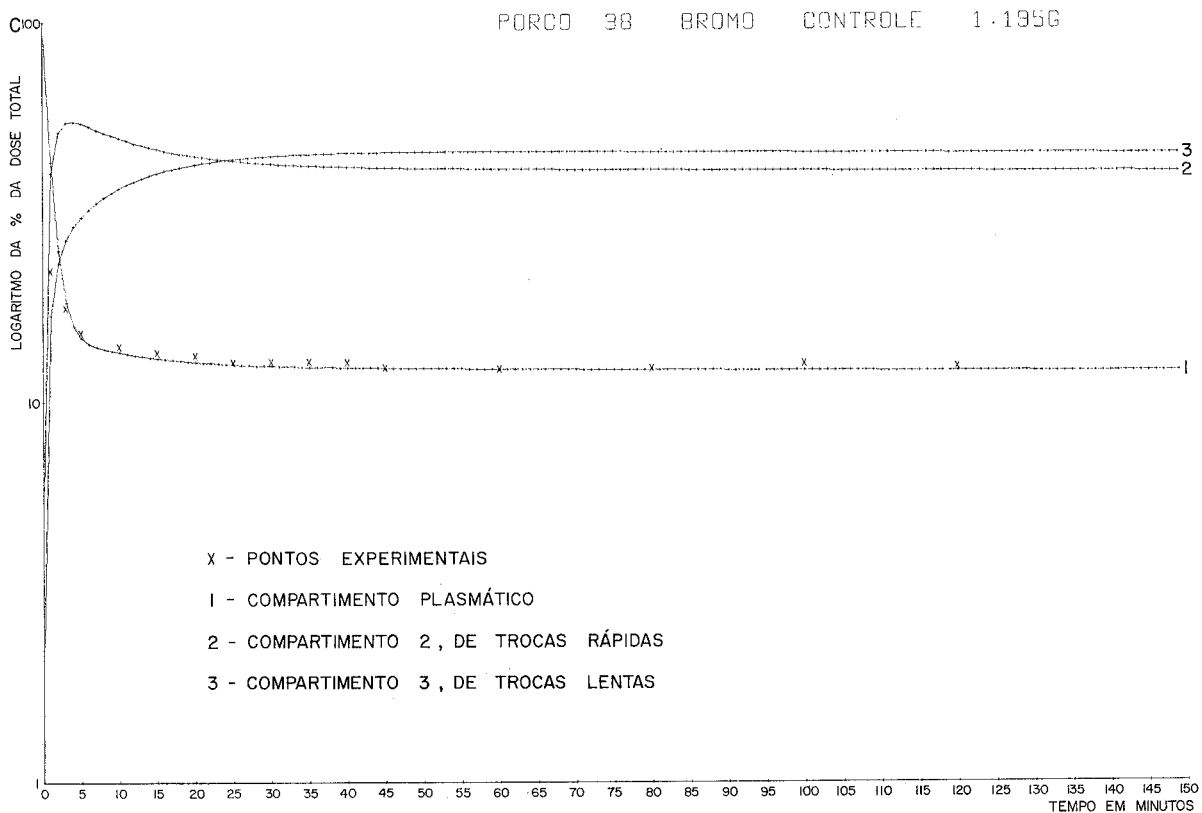


FIGURA 7 - ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO PORCO RECÉM - NASCIDO Nº 38 - CONTRÔLE - RADIOBROMO Nº 1195G

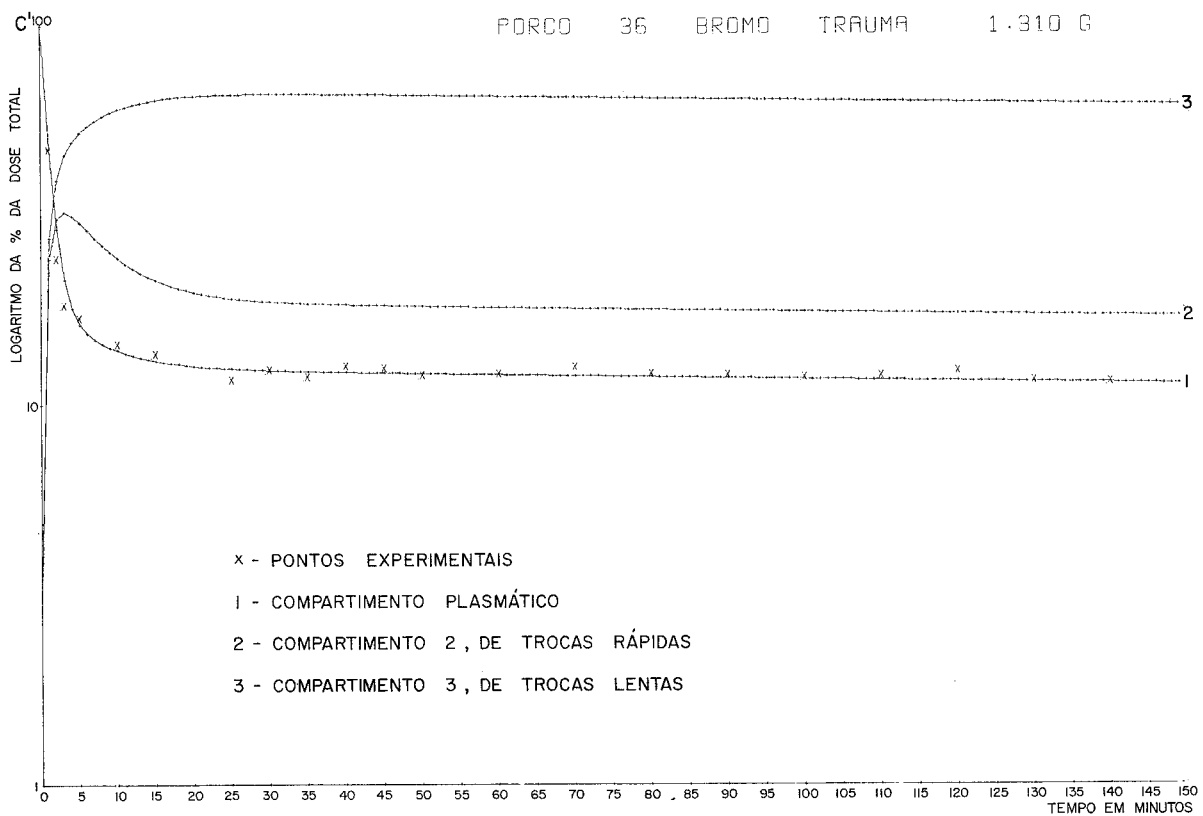


FIGURA 8 - ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO PORCO RECÉM - NASCIDO Nº 36 - TRAUMA - RADIOBROMO Nº 1310G

NOTAR ELEVÇÃO DA CURVA REPRESENTATIVA DO COMPARTIMENTO 3, RELATIVAMENTE À FIGURA ANTERIOR

BIBLIOGRAFIA

VIII BIBLIOGRAFIA

ANDERSON, R. W.; SIMMOUS, R. L.; COLLINS, J.A.; BREDENBERG, C. E.; JAMES, P. M.; LEWITSKY, S. - Plasma volume and sulfate space in acute combat casualties. *Surg.Gynec.Obstet.*, 128:719-724, 1969.

BENNET, E.J.; DAUGHETY, M.J.; JENKINS, M.T. - Fluid requirements for neonatal anesthesia and operation. *Anesthesiology*, 32:343-350, 1970.

BOBA, A. - Support of blood volume during operation without blood transfusion. *Surg.Forum*, 17:61-63, 1966.

BRECKENRIDGE, I.M.; DIGERNESS, S.B.; KIRKLIN, J.W. - Distribution volume, equilibration time, and exponential analysis of ^{82}BR after open intracardiac operations. *Ann.Surg.*, 171: 583-589, 1970.

CARRICO, C.J.; COLN, C.D.; SHIRES, T. - Salt administration during surgery. *Surg.Forum*, 17:59-61, 1966.

CLELAND, J.; PLUTH, J.R.; TAUXE, W.N.; KIRKLIN, J.W. - Blood volume and body fluid compartment changes soon after closed and open intracardiac surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 52:698-705, 1966.

COLLE, E.; PAULSEN, E.P. - Response of the newborn to major surgery. I.Effects on water, electrolyte and nitrogen balances. *Pediatrics*,23:1063-1084, 1959.

CORSA, L. JR.; BRIBETZ, D.; COOK, C.D.; TALBOT, N.B. - Total body exchangeable water, sodium and potassium in hospital normal infants and children. *Pediatrics*, 17:184-191, 1956.

DICKERSON, J.W.T.; WIDDOWSON, E.M. - Chemical changes in skeletal muscle during development. *Biochem.Journ.*, 74:247-257, 1960.

EPSTEIN, F.H. - Renal excretion of sodium and the concept of a volume receptor, in WELT, L.G., ed.Essays in Metabolism.Boston, Little, Brown, and Co., 1957 p.282.

FELLERS, F.X.; BARNETT, H.L.; HARE, K.; MC NAMARA, H. - Change in thiocyanate and sodium spaces during growth. *Pediatrics*, 3:622-629, 1949.

FLEXNER, L.B.; WILDE, W.S.; PROCTOR, N.K.; COWIE, D.B.; VOSBURGH, C. J.; HELMAN, L.M. - The estimation of extracellular and total body water in the newborn human infant with radioactive sodium and deuterium oxide. *J. Pediat.* 30: 413-415, 1947.

FOGELMAN, M.V.; WILSON, B.V. - A different concept of volume replacement in traumatic hypovolemia. *Amer. J. Surg.*, 99:694-700, 1960.

FOURNEAUX, R.W.; TRACY, G.D. - The validity of the isotope dilution method of measuring extracellular fluid after acute haemorrhage. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 48:407-415, 1970.

FRIIS-HANSEN, B.J. - Changes in body water compartments during growth. *Acta paediat. (Suppl. 110)* 46:1-68, 1957.

GANN, D.S.; WRIGHT, H.K. - Augmentation of sodium excretion in postoperative patients by expansion of the extracellular fluid volume. *Surg. Gynec. Obstet.*, 188:1024-1028, 1964.

GILDER, H.; CORTESE, A.F.; LOEHR, W.J.; MOORE, H.V.; LEON, V. - Dilution studies in experimental hemorrhagic and endotoxic shock: A critical look at the excessive deficits of extracellular space in shocked dogs. *Ann. Surg.*, 171:42-50, 1970.

HOYE, R.C. - Blood and fluid-volume deficits following extensive surgery. *Surg. Forum*, 17:55-57, 1966.

HUGHES, E.A.; STEVENS, L.H.; TOMS, D.A.; WILKINSON, A.W. - Oesophageal atresia: metabolic effects of operation. *Brit. J. Surg.*, 52:403-410, 1965.

HUNT, E.E. JR.; GILES, E. - Allometric growth of body composition in man and other mammals, in BROZEK, J., ed. *Body measurements and human nutrition*, Wayne Univ Press, Detroit, 1956, p. 143.

KALTREIDER, N.L.; MENEELY, C.R.; ALLEN, J.R.; BALE, W.F. - Determination of the volume of extracellular fluid of the body with radioactive sodium. *J. exp. Med.*, 74: 569-571, 1941.

KERRIGAN, G.A. - Water and electrolyte metabolism in pediaetrics. In BLAND, J.H. ed. - Clinical metabolism of body water and electrolytes. Philadelphia and London, W.B. Saunders, 1963, pp. 263-285.

KILGORE, E.; BAXTER, C.R.; SHIRES, T. - Changes in the red cell mass, the plasma volume, and the extracellular fluid volume occurring with full thickness burns. *Surg.Forum*, 16:29-31, 1965.

LACROIX, M.; BUSSET, R.; MACH, R.S. - Utilization comparative du soufre-35 et du brome-82 pour la determination du volume de l'eau extracellulaire. *Helv. Med.Acta.*, 32:87-94, 1965.

MACLEAN, E.C.; PAULSEN, E.P. - The response of the newborn to major surge ry: urinary electrolyte, nitrogen and water losses. *Amer.J.Dis.Child.*, 96:473-485, 1958.

MAKSOD, J.G. - Composição hidro-eletrolítica de tecidos de cães recém-nasci dos submetidos a cirurgia. Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1968.

MARKS, L.J.; GIBSON, R.B.; OYAMA, H.T. - Effect of preoperative isotonic expansion of extracellular fluid volume on postoperative renal sodium excretion. *Surgery*, 54:456-462, 1963.

MC CANCE, R.A.; WIDDOWSON, E.M. - Metabolism, growth and renal func- tion of piglets in the first days of life. *J. Physiol.*, 133:373-383, 1956.

MC MURREY, J.D.; BOLING, E.A.; DAVID, J.M.; PARKER, H.V.; MAGNUS, I.C.; BALL, M.R.; MOORE, F.D. - Body composition: Simultaneous determination of several aspects by the dilution principle. *Metabolism*, 7:651-670, 1958.

MIDDELTON, E.S.; MATHEWS, R.; SHIRES, T. - Radiosulphate as a measure of the extracellular fluid in acute hemorrhagic shock. *Ann.Surg.*, 170:174-186, 1969.

MONASTÉRIO, G.; DONATO, L. - I radioisotopi nell'indagine medica. Ed. *Miner va Medica*. Pisa, 1960. Cap. 5.

MOORE, F.D. - Metabolic care of surgical patient. Philadelphia and London, W. S. Saunders Co., 1959.

MOORE, F.D.; OLESEN, K.H.; MC MURREY, J.D.; PARKER, H.V.; BALL, M. R.; BOYDEN, C.M. - The body cell mass and its supporting environment. W.B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1963, p. 493.

MOORE, F.D.; HARTSUCK, J.M.; ZOLLINGER, R.M.; JOHNSON, J.E. - Reference models for clinical studies by isotope dilution. *Ann.Surg.*, 168:671-698, 1968.

MORGAN, A.P.; BOYDEN, C.M.; MOORE, F.O. - Radioisotope dilution techniques for measurement of body composition in health and disease. *Radiol.Clin.North Amer.*, 5:193-204, 1967.

PEONIDES, A.; YOUNG, W.F.; SWAIN, V.A.J. - Fluid and electrolyte requirements of newborn infants with intestinal obstruction. *Arch.Dis.Child.*, 38:231-241, 1963.

RANDALL, R.E.; PAPPER, S. - Mechanism of postoperative limitation in sodium excretion: the role of extracellular fluid volume and of adrenal cortical activity. *J.Clin.Invest.*, 37:1628-1641, 1958.

REID, D.J.; DIGERNESS, S.; KIRKLIN, J.W. - Intracellular fluid volume in surgical patients measured by the simultaneous determination of total body water and extracellular fluid. *Surg.Forum*, 18:29-30, 1967.

REID, D.J. - Intracellular and extracellular fluid volume during surgery. *Brit.J. Surg.*, 55:594-596, 1968.

ROTH, E.; LAX, L.C.; MALONEY, J.V. - Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: A critical analysis. *Ann.Surg.*, 169:149-164, 1969.

RUBIN, M.F.; CALCAGNO, P.L.; MUKHERJI, P.K.; SINGH, W.S. - The influence of surgery on renal function in infancy and childhood. II. The effect of surgery on the renal excretion of sodium. *Pediatrics*, 22:923-934, 1959.

RUSSEL, S.J.M. - Blood volume studies in healthy children. *Arch.Dis.Child.*, 24:88-98, 1949.

SERKES, K.D.; LANG, S. - Changes in extracellular fluid volume after hemorrhage and tourniquet trauma. *Surg.Forum*, 17:58-59, 1966.

SHIRES, T.; WILLIAMS, J.; BROWN, F. - A method for the simultaneous measurement of plasma volume, red blood cell mass, and extracellular fluid space in man using ^{51}Cr , ^{131}I and ^{35}S . *J.Lab.Clin.Med.*, 55:776-783, 1960.

SHIRES, T.; WILLIAMS, J.; BROWN, F. - Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann.Surg.*, 154:803-810, 1961.

SHIRES, T.; JACKSON, D.E. - Postoperative salt tolerance. *Arch.Surg.*, 84:703-706, 1962.

SHIRES, T.; COLN, D.; CARRICO, J.; LIGHTFOOT, S. - Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch.Surg.*, 88:688-693, 1964.

SHIRES, T. - The role of sodium containing solution in the treatment of oligemic shock. *Surg.Clin.N.Amer.*, 45:365-371, 1965.

SMITH, H.W. - Salt and water volume receptors. *Amer.J.Med.*, 23:623-652, 1957.

SNEDECOR, G.W. - Statistical methods - The Iowa State College Press, Ames, Iowa, 1956, p. 316.

STAHL, W.M. - Intraoperative volume support by sodium infusion: an approach to quantitation. *Surg.Forum*, 18:30-32, 1967.

STRAUSS, M.B. - Body water in man. The acquisition and maintenance of the body fluids. Boston, Little, Brown and Co., 1957. Cap. 4.

VINEYARD, G.C.; OSBORNE, D.P. - Simultaneous determination of extracellular water by ^{35}S -sulphate and ^{82}Br -bromide in dogs with a note on the acute effects of hypotensive shock. *Surg.Forum*, 18:32-34, 1967.

VIRTUE, R.W.; LEVINE, D.S.; AIKAWA, J.K. - Fluid shifts during the surgical period: RISA and ^{35}S determination following glucose, saline or lactate infusion. *Ann.Surg.*, 163:523-528, 1966.

WALSER, M.; SELDIN, D.W.; GROLLMAN, A. - An evaluation of radiosulfate for the determination of the volume of extracellular fluid in man and dogs. *J.Clin. Invest.*, 32:299-306, 1953.