

Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto¹, Antonio Luis Eiras Falcão¹, Carolina Kosour¹, Sebastião Araújo¹, Eliane Araújo Cintra², Rosmari Aparecida Rosa Almeida de Oliveira³, Luiz Claudio Martins¹, Desanka Dragosavac¹

Fator natriurético atrial: ele é o responsável pela hiponatremia e natriurese em neurocirurgia?

Atrial natriuretic factor: is it responsible for hyponatremia and natriuresis in neurosurgery?

1. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas - Campinas (SP), Brasil.
2. Departamento de Enfermagem, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas - Campinas (SP), Brasil.
3. Departamento de Fisioterapia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Campinas (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a presença de hiponatremia e natriurese, bem como suas associações com o fator natriurético atrial em pacientes de neurocirurgia.

Métodos: Foram incluídos 30 pacientes submetidos à ressecção de tumor intracraniano e à clipagem de aneurisma cerebral. Os níveis plasmáticos e urinários de fator natriurético atrial foram medidos durante os períodos pré e pós-operatório.

Resultados: Hiponatremia esteve presente em 63,33% dos pacientes, particularmente no primeiro dia pós-operatório. Observou-se natriurese em 93,33% dos pacientes, principalmente no segundo dia pós-operatório. Os

níveis plasmáticos de fator natriurético atrial estavam aumentados em 92,60% dos pacientes em pelo menos um dos dias pós-operatórios, mas não houve associação estatisticamente significativa entre fator natriurético atrial e sódio plasmático, e entre fator natriurético atrial e sódio urinário.

Conclusão: Após neurocirurgia, na maior parte dos pacientes, estiveram presentes hiponatremia e natriurese; contudo, o fator natriurético atrial não pôde ser considerado diretamente responsável por tais alterações nos pacientes neurocirúrgicos. Provavelmente, há o envolvimento de outros fatores natriuréticos.

Descritores: Sódio; Hiponatremia; Natriurese; Fator natriurético atrial; Neurocirurgia

INTRODUÇÃO

Os distúrbios da concentração plasmática de sódio expõem as células a estresse hipo ou hipertônico. Embora isso afete todas as células, as manifestações clínicas são primariamente neurológicas. Rápidas modificações nas concentrações plasmáticas de sódio podem causar lesão cerebral grave, permanente e, às vezes, letal. Estes distúrbios são comuns em pacientes neurológicos e neurocirúrgicos, que já têm edema cerebral causado pela lesão primária e cujos mecanismos adaptativos podem estar comprometidos com a piora de sua condição neurológica.⁽¹⁻⁷⁾

Define-se hiponatremia como uma concentração sérica de sódio < 135mEq/L.⁽²⁾ A hiponatremia é o distúrbio do sódio mais comumente observado em pacientes neurocirúrgicos. A hiponatremia é geralmente associada com natriurese (perda renal de sódio > 20mEq/L) e condições neurológicas mais comprometidas. A síndrome perdedora de sal (SPS) é definida como perda renal de sódio durante doença intracraniana que leva à hiponatremia. Uma diminuição no volume do fluido extracelular é a principal causa dessas alterações nos pacientes neurocirúrgicos.^(1-4,8-22)

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 26 de dezembro de 2015
Aceito em 4 de maio de 2016

Autor correspondente:

Ana Paula Devite Cardoso Gasparotto
Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária
Zeferino Vaz
CEP: 13083-888 - Campinas (SP), Brasil
E-mail: anapauladcg@hotmail.com

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20160030

O mecanismo pelo qual a doença intracraniana leva à perda renal de sal ainda não foi completamente elucidado. A regulação da homeostasia do sódio envolve tanto mecanismos humorais quanto neurais. Os fatores humorais incluem o eixo renina-aldosterona, o fator natriurético atrial e o hormônio antidiurético. Os fatores neurais incluem a modulação neural direta da reabsorção tubular de sódio e a modulação neural indireta da liberação de renina. Fatores natriuréticos podem desempenhar importante papel na SPS^(1,3,4,8,9,11,12,15,19,22) e, nos últimos anos, diversos relatos tentaram identificar um relacionamento causal entre o peptídeo natriurético e SPS. Dentre os diversos fatores natriuréticos, o fator natriurético atrial (FNA) poderia ser o candidato mais provável a mediar a SPS.^(3,4,8-10,12,13,16,23-25)

O FNA é produzido e liberado dos apêndices atriais, e parece atuar em diferentes tecidos, tomando parte do controle do balanço hídrico, com um balanço sódico negativo e modificações do volume sanguíneo. O FNA também foi identificado em áreas do sistema nervoso central envolvidas na regulação cardiovascular, do sódio e dos fluidos.^(2,10,12,14,16)

Foram identificados neurônios que contêm FNA no hipotálamo e na lâmina terminal do rato; contudo, a concentração de FNA no cérebro é 10 mil vezes mais baixa do que no coração, tornando improvável que a secreção cerebral de FNA seja responsável pela SPS.

Embora o estiramento atrial seja considerado o principal mecanismo para liberação cardíaca de FNA, há evidências de que o sistema nervoso central modula a secreção cardíaca desse fator. A doença intracraniana pode levar a um distúrbio do controle cerebral da secreção de FNA e, em certas condições, ocorre secreção excessiva de FNA.⁽¹²⁾

A finalidade do presente estudo foi avaliar a presença de hiponatremia e natriurese, bem como suas associações com o fator natriurético atrial em pacientes de neurocirurgia.

MÉTODOS

Este estudo clínico prospectivo e observacional foi conduzido em um hospital acadêmico de ensino. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob o protocolo número 142/99. Antes da inclusão no estudo, todos os pacientes ou um familiar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos no estudo 30 pacientes consecutivos dos sexos masculino ou feminino com 13 anos de idade ou mais, submetidos à neurocirurgia eletiva para ressecção

de um tumor cerebral ou clipagem de um aneurisma de artéria cerebral, com ou sem hemorragia subaracnóideia (HSA). Nenhum dos pacientes tinha histórico recente de trauma craniano, diagnóstico de tumor de hipófise, idade menor ou igual a 13 anos, gravidez ou alterações na função cardíaca, renal, adrenal, tireóideia ou hepática. A administração pós-operatória de líquidos e sódio foi sempre superior a 2L ao dia de solução salina normal, sendo ajustada para manter um volume intravascular normal e evitar um balanço negativo de sódio.

A idade do paciente foi registrada e avaliou-se a condição neurológica pré-operatória do paciente utilizando a escala de coma de Glasgow.

Foram coletadas amostras de urina por um período de 12 horas durante 1 noite, que foram imediatamente resfriadas a 4°C até o final do período de coleta no dia antes da cirurgia (D0) e nos primeiros ao quinto dias pós-operatórios (D1 - D5). A concentração urinária de sódio foi determinada por potenciometria indireta.

Foram coletadas amostras de sangue a partir de um cateter venoso previamente instalado.

As concentrações plasmáticas de sódio foram determinadas a cada manhã no dia pré-operatório (D0) e nos dias pós-operatórios de primeiro a quinto (D1 - D5) por meio de técnica iônica seletiva.

As concentrações plasmáticas de FNA foram determinadas no dia pré-operatório (D0) e nos dias pós-operatórios 1, 3 e 5 (D1, D3, D5). As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético - EDTA (1mg/mL), resfriadas até aproximadamente +4°C e centrifugadas a 3.000rpm por 15 minutos. O plasma foi congelado (-20°C) e enviado ao laboratório em gelo seco para proceder ao ensaio de peptídeos.^(1,26,27) O FNA foi medido em duplicata por meio de radioimunoensaio, após extração do plasma com acetona e éter.

Definiu-se natriurese como nível de sódio urinário > 110mEq/12 horas (o nível urinário normal de sódio é de 20 - 110mEq/12 horas).

Definiu-se hiponatremia como concentração plasmática de sódio < 135mEq/L (nível normal de sódio plasmático de 135 - 146mEq/L) pelo menos uma vez durante a evolução clínica.

Definiram-se níveis plasmáticos elevados de FNA como um nível plasmático de FNA > 50pg/mL (faixa normal de 25 - 50pg/mL).

Análise estatística

Foi realizada estatística descritiva para as variáveis numéricas, com a finalidade de descrever o perfil da amostra.

Os resultados foram expressos como média (\pm desvio padrão - DP). Foi utilizada a análise de variância para medidas repetidas para comparar as avaliações longitudinais ao longo do tempo (Análise de Variância - ANOVA para medidas repetidas). A análise comparativa entre os níveis plasmáticos de FNA e níveis plasmáticos de sódio, e entre FNA plasmático e sódio urinário foi estudada utilizando o teste exato de Fisher. Foram observadas ainda as correlações entre as variações plasmáticas de FNA e os níveis plasmáticos de sódio, e entre as variações plasmáticas de FNA e sódio urinário no primeiro dia pós-operatório, utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância estatística foi estabelecido como $p < 0,05$.

RESULTADOS

O estudo incluiu 30 pacientes, dos quais 19 tinham diagnóstico de tumor intracraniano (63,33%) e 11 de aneurisma de artéria cerebral (36,7%).

A média de idade foi de 44 ± 18 anos, e a avaliação, segundo a escala de Glasgow, variou de 10 a 15 pontos (média de 13 ± 2).

Os níveis plasmáticos de sódio, urinários de sódio e de FNA plasmático são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis numéricas

Variável	N	Média \pm DP
Naplastm 0	30	135,37 \pm 3,80
Naplastm 1	30	135,47 \pm 5,24
Naplastm 2	29	136,21 \pm 3,80
Naplastm 3	30	136,60 \pm 4,72
Naplastm 4	25	136,04 \pm 4,75
Naplastm 5	20	136,20 \pm 4,32
FNA 0	26	83,49 \pm 55,54
FNA 1	26	103,22 \pm 75,93
FNA 3	26	108,79 \pm 60,86
FNA 5	20	56,60 \pm 45,63
Nauri 0	26	119,62 \pm 120,91
Nauri 1	25	243,72 \pm 141,15
Nauri 2	28	269,57 \pm 157,39
Nauri 3	27	169,48 \pm 113,54
Nauri 4	26	183,55 \pm 122,06
Nauri 5	17	220,71 \pm 184,02

DP - desvio padrão; Naplastm 0 - sódio plasmático no dia pré-operatório; Naplastm 1 - Naplastm 5 - sódio plasmático do primeiro ao quinto dias pós-operatórios; FNA 0 - fator natriurético atrial no dia pré-operatório; FNA 1 - FNA 5 - fator natriurético atrial do primeiro ao quinto dias pós-operatórios; Nauri 0 - sódio urinário do dia pré-operatório; Nauri 1 - Nauri 5 - sódio urinário do primeiro ao quinto dias pós-operatórios.

Sódio urinário

Observou-se natriurese (sódio urinário $> 110\text{mEq}/12$ horas) em 28 dos 30 pacientes (93,33%) em pelo menos 1 dia durante o período pós-operatório (D1 - D5). Os níveis mais elevados foram encontrados no D2 ($269,57 \pm 157,39\text{mEq}/12$ horas), quando 85,71% dos pacientes apresentaram natriurese (Tabela 1 e Figura 1) com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,012$).

Sódio plasmático

A hiponatremia (sódio plasmático $\leq 135\text{mEq}/\text{L}$) esteve presente em 19 dos 30 pacientes (63,33%) no período pós-operatório (D1 - D5), sendo que os níveis mais baixos de sódio foram encontrados no D1 ($135,47 \pm 5,24$), quando 40% dos pacientes apresentaram hiponatremia (Tabela 1 e Figura 1). No entanto, não houve uma diferença estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de sódio durante este período de tempo ($p = 0,726$).

Fator natriurético atrial

Os níveis plasmáticos de FNA permaneceram aumentados ($> 50\text{pg}/\text{mL}$) em pelo menos 1 dos dias pós-operatórios (D1 - D5) em 92,60% dos pacientes. Os níveis mais elevados foram encontrados no D3 ($108,79 \pm 60,86\text{pg}/\text{mL}$) e diminuíram no D5 ($56,60 \pm 45,63\text{pg}/\text{mL}$) (Tabela 1 e Figura 1). Não houve associação estatisticamente significativa entre o FNA plasmático e o sódio plasmático, e entre o FNA plasmático e o sódio urinário em qualquer dos dias avaliados (Tabela 2). Quando estudamos a correlação entre o nível plasmático de FNA e o sódio plasmático, e entre o FNA plasmático e o sódio urinário no primeiro dia pós-operatório, também não encontramos qualquer correlação significativa ($p = 0,3742$ e $p = 0,3139$, respectivamente).

DISCUSSÃO

A hiponatremia é o distúrbio do sódio mais frequentemente encontrado em pacientes neurocirúrgicos. Embora a hiponatremia seja mais comumente encontrada em pacientes com HSA e aneurisma, ela às vezes ocorre em uma variedade de outras condições que afetam o sistema nervoso central, como doenças malignas e trauma craniano; foi também relatado nas condições pós-operatórias neurocirúrgicas.⁽¹¹⁾ A hiponatremia é frequentemente associada com natriurese, e sua principal causa é a SPS.^(1-4,8-22) A SPS ainda não foi completamente elucidada, e os fatores

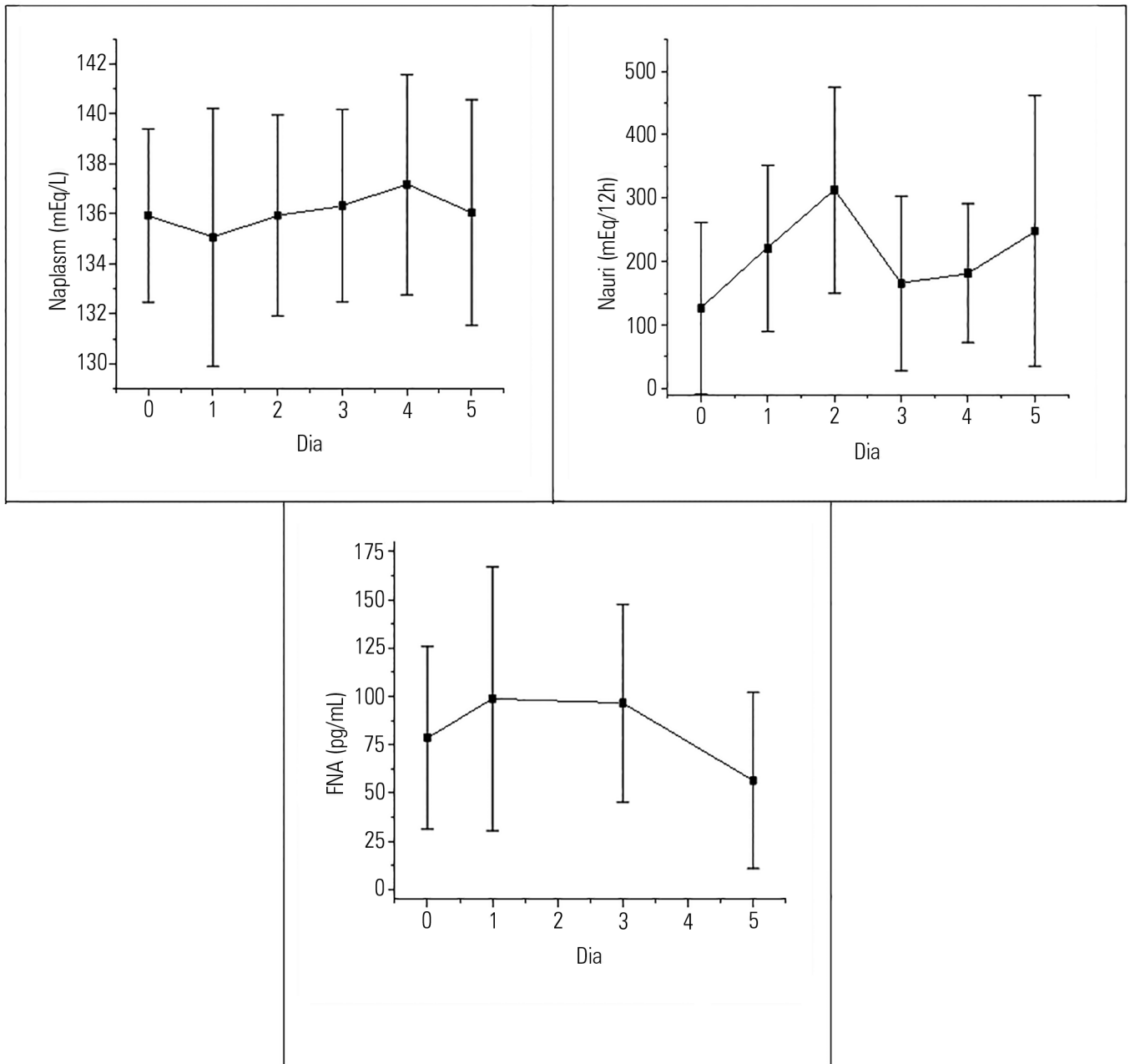


Figura 1 - Média e desvio padrão do sódio plasmático (mEq/L), sódio urinário (mEq/12 horas) e níveis plasmáticos de fator natriurético atrial (pg/mL) nos momentos de avaliação pré-operatório (D0 e D1 - D5). FNA - fator natriurético atrial; Naplastm - sódio plasmático; Nauri - sódio urinário.

natriuréticos parecem desempenhar um papel importante em sua fisiopatologia. Dentre os fatores natriuréticos, o FNA pode desempenhar um papel na hiponatremia e na natriurese encontradas nos pacientes neurocirúrgicos, conforme demonstrado por estudos prévios.^(1,3,4,8-13,15,16,19,22-25)

No entanto, no que se refere ao FNA em pacientes neurológicos, os relatos são conflitantes. Alguns estudos

demonstraram que o FNA produz natriurese e diurese quando administrado tanto por via periférica, quanto central.^(24,25) Isotani et al. demonstraram hiponatremia com níveis significativamente elevados de FNA e vasopressina imediatamente após uma HSA. Eles observaram que o FNA permaneceu elevado em pacientes com hiponatremia leve e concluíram que o FNA pode ser um fator

Tabela 2 - Análise comparativa entre os níveis de fator natriurético atrial, sódio plasmático e sódio urinário em cada momento de avaliação (teste exato de Fisher)

	FNA ≤ 50pg/mL	FNA > 50pg/mL	Valor de p
Naplastm 0			
< 135mEq/L	1	6	0,375
≥ 135mEq/L	7	12	
Naplastm 1			
< 135mEq/L	2	8	0,668
≥ 135mEq/L	5	11	
Naplastm 3			
< 135mEq/L	0	8	0,529
≥ 135mEq/L	3	15	
Naplastm 5			
< 135mEq/L	4	0	0,087
≥ 135mEq/L	6	9	
Nauri 0			
≤ 110mEq/L	4	11	0,630
> 110mEq/L	3	4	
Nauri 1			
≤ 110mEq/L	0	4	0,255
> 110mEq/L	7	10	
Nauri 3			
≤ 110mEq/L	2	5	0,210
> 110mEq/L	1	15	
Nauri 5			
≤ 110mEq/L	2	2	1,000
> 110mEq/L	5	7	

FNA - fator natriurético atrial plasmático em cada dia; Naplastm 0 - sódio plasmático no dia pré-operatório; Naplastm 1 - Naplastm 5 - sódio plasmático do primeiro ao quinto dias pós-operatórios; Nauri 0 - sódio urinário no dia pré-operatório; Nauri 1 - Nauri 5 - sódio urinário do primeiro ao quinto dias pós-operatórios.

natriurético causal na SPS.⁽¹³⁾ Dóczy et al. relataram que apenas pacientes com HSA com pressão intracraniana elevada (> 20mmHg) tinham aumento das concentrações plasmáticas de FNA.⁽²⁸⁾ Um relacionamento direto entre o FNA e a pressão intracraniana também foi relatado por Berendes et al., que sugeriram que o desenvolvimento de perda renal de sal é uma medida protetora, que limita elevações extremas da pressão intracraniana.⁽²⁹⁾ Weinand et al. encontraram níveis séricos de FNA elevados acima da faixa normal em seis de oito pacientes neurocirúrgicos, com uma variedade de distúrbios neurocirúrgicos, inclusive tumores cerebrais. Além disso, observou-se um relacionamento quase linear entre os níveis plasmáticos de FNA e excreção urinária de sódio.⁽³⁰⁾

Outros estudos também demonstraram concentrações elevadas de FNA circulante em pacientes neurocirúrgicos e após HSA, porém não foi estabelecido qualquer relacionamento claro com hiponatremia e natriurese.^(2,9,12,13,31)

Em um estudo com 25 pacientes portadores de HSA, Diringer et al. observaram que os níveis de FNA estavam significativamente elevados em 21 pacientes com HSA em comparação a 4 casos de aneurisma não roto e retornaram ao normal em 2 semanas. Não houve correlação entre FNA e níveis séricos de sódio, e os níveis de FNA em dois pacientes com HSA que tinham hiponatremia não eram significativamente diferentes dos observados em outros pacientes com HSA. Assim, níveis elevados de FNA isoladamente não são responsáveis pela hiponatremia observada após HSA.⁽²⁾ Outro trabalho estudou prospectivamente o sódio, a regulação do volume e o FNA em 19 pacientes após HSA aguda por aneurisma. Os valores plasmáticos de FNA estavam elevados, porém não se correlacionaram com a presença de hiponatremia.⁽³¹⁾ Foram também demonstrados níveis elevados de FNA após HSA por Diringer et al. em outra pesquisa, o que pode representar um marcador de disfunção hipotalâmica, porém pode não contribuir por si só para a hiponatremia.⁽³²⁾

Em um estudo prospectivo de 49 pacientes com HSA, Tsubokawa et al. observaram que as concentrações plasmáticas de FNA não se modificaram.⁽³³⁾ Foram encontrados níveis plasmáticos normais de FNA em pacientes com SPS associada com glioma parietal⁽¹¹⁾ e após cirurgia de adenoma de hipófise.⁽³⁴⁾ Durante natriurese experimental induzida pela administração intracerebral ventricular de solução salina hipertônica, identificou-se que os níveis plasmáticos de FNA diminuíram.⁽³⁵⁾

Em nosso estudo, encontramos hiponatremia (sódio plasmático < 135mEq/L) em 63,33% dos pacientes na fase pós-operatória, particularmente no primeiro dia pós-operatório. Observamos natriurese (sódio urinário > 110mEq/12 horas) em 93,33% dos pacientes. Os níveis urinários de sódio aumentaram durante todo o período pós-operatório, particularmente no segundo; entretanto, seus níveis também estavam elevados no período pré-operatório. Observamos também níveis plasmáticos elevados de FNA durante todo o período pós-operatório; mas também encontramos níveis elevados de FNA no período pré-operatório, de forma similar ao sódio urinário, provavelmente devido à doença primária. Embora tenhamos encontrado hiponatremia, natriurese e aumento dos níveis plasmáticos de FNA no período pós-operatório, não houve qualquer correlação estatisticamente significativa entre essas dosagens, o que sugere que o FNA não é responsável pela hiponatremia e pela natriurese em pacientes neurocirúrgicos.

Nossas observações confirmam os relatos prévios de alguns autores.^(2,31,32) Encontramos níveis plasmáticos elevados de FNA sem correlação com hiponatremia e natriurese, como encontrado por Diringer et al.^(2,31,32) Tsubokawa

et al.,⁽³³⁾ Yamaki et al.⁽³⁴⁾ e Hansel et al.⁽³⁵⁾ Eles também não encontraram qualquer correlação entre FNA, hiponatremia e natriurese, mas não encontraram níveis plasmáticos elevados de FNA, como observamos em nosso estudo.

As limitações do presente estudo incluem o número pequeno de pacientes estudados, porém os estudos na literatura que envolvem SPS e FNA são principalmente artigos de revisão, relatos de caso e estudos retrospectivos que envolveram números pequenos de pacientes. O sódio urinário foi medido por 12 horas durante a noite, em vez de 24 horas, e o FNA plasmático só foi medido no dia pré-operatório e no primeiro, terceiro e quinto dias pós-operatórios. Devem ser realizados mais estudos experimentais nesta área, inclusive para investigação de outros fatores natriuréticos.

CONCLUSÃO

A hiponatremia e a natriurese são encontradas comumente em pacientes neurocirúrgicos. Apesar da presença de níveis plasmáticos aumentados de fator natriurético

atrial no período pós-operatório, ele não é diretamente responsável pela hiponatremia e pela natriurese. A presença de outros fatores natriuréticos, a participação de múltiplos fatores natriuréticos isoladamente ou em combinação, e efeitos neurais diretos nos rins também podem estar envolvidos.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada por uma verba da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo 00/05990-9.

Os autores gostariam de agradecer ao grupo de estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) por sua assistência, a todos os membros da equipe multidisciplinar da unidade de terapia intensiva, e à equipe do Departamento de Neurocirurgia da UNICAMP. Nossos agradecimentos também vão para a Dra. Margareth Castro, do Departamento de Patologia Clínica da Universidade de São Paulo, por sua ajuda na mensuração dos níveis de fator natriurético atrial.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the presence of hyponatremia and natriuresis and their association with atrial natriuretic factor in neurosurgery patients.

Methods: The study included 30 patients who had been submitted to intracranial tumor resection and cerebral aneurism clipping. Both plasma and urinary sodium and plasma atrial natriuretic factor were measured during the preoperative and postoperative time periods.

Results: Hyponatremia was present in 63.33% of the patients, particularly on the first postoperative day. Natriuresis was present in 93.33% of the patients, particularly on the second

postoperative day. Plasma atrial natriuretic factor was increased in 92.60% of the patients in at least one of the postoperative days; however, there was no statistically significant association between the atrial natriuretic factor and plasma sodium and between the atrial natriuretic factor and urinary sodium.

Conclusion: Hyponatremia and natriuresis were present in most patients after neurosurgery; however, the atrial natriuretic factor cannot be considered to be directly responsible for these alterations in neurosurgery patients. Other natriuretic factors are likely to be involved.

Keywords: Sodium; Hyponatremia; Natriuresis; Atrial natriuretic factor; Neurosurgery

REFERÊNCIAS

- Cardoso AP, Dragosavac D, Araújo S, Falcão AL, Terzi RG, Castro M, et al. Syndromes related to sodium and arginine vasopressin alterations in post-operative neurosurgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3B):745-51.
- Diringer M, Ladenson PW, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1988;19(9):1119-24.
- Rabinstein AA, Wijdicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist.* 2003;9(6):290-300.
- Revilla-Pacheco FR, Herrada-Pineda T, Loyo-Varela M, Modiano-Esquenazi M. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2005;27(4):418-22.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Biesen WW, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1-47.
- Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):55-65.
- Wright WL. Sodium and fluid management in acute brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(4):466-73.
- Cerdà-Esteve M, Cuadrado-Godía E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández M, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):249-54.

9. Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC, Bolk JH. Hyponatremia in intracranial disorders. *Neth J Med.* 2001;58(3):123-7. Review.
10. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery.* 1997;40(2):312-6; discussion 316-7.
11. Diring M, Landenson PW, Borel C, Hart GK, Kirsch JR, Hanley DF. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. *Arch Neurol.* 1989;46(8):928-30.
12. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery.* 1996;38(1):152-60. Review.
13. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, et al. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1994;25(11):2198-203.
14. Juul R, Edvinsson L, Ekman R, Frederiksen TA, Unsgard G, Gisvold SE. Atrial natriuretic peptide-LI following subarachnoid hemorrhage in man. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;106(1-2):18-23.
15. Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives. *Neurocrit Care.* 2013;18(3):406-16.
16. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O. Atrial natriuretic polypeptide in patients with subarachnoid haemorrhage due to aneurismal rupture. Correlation to hyponatremia. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;97(1-2):53-61.
17. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery.* 1994;34(2):269-74; discussion 274.
18. Upadhyay UM, Gormley WB. Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Intensive Care Med.* 2012;27(3):139-44.
19. Vingerhoets F, Tribollet N. Hyponatremia hypo-osmolality in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "cerebral salt wasting syndrome". *Acta Neurochir (Wien).* 1988;91(1-2):50-4.
20. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol.* 1985;18(2):211-6.
21. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol.* 1985;17(2):137-40.
22. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):339-52.
23. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1991;22(12):1519-24.
24. Israel A, Barbella Y. Diuretic and natriuretic action of rat atrial natriuretic peptide (6-33) administered intracerebroventricularly in rats. *Brain Res Bull.* 1986;17(2):141-4.
25. Needleman P, Greenwald JE. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood-pressure homeostasis. *N Engl J Med.* 1986;314(13):828-34. Review.
26. Cintra EA, Maciel JA Jr, Araújo S, Castro M, Martins EF, Falcão AL, et al. Vasopressin serum levels in patients with severe brain lesions and in brain-dead patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2A):226-32.
27. Cintra EA, Araújo S, Quagliato EM, Castro M, Falcão AL, Dragosavac D, et al. Vasopressin serum levels and disorders of sodium and water balance in patients with severe brain injury. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4B):1158-65.
28. Dóczy T, Joó F, Vecsernyés M, Bodosi M. Increased concentration of atrial natriuretic factor in the cerebrospinal fluid of patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage and raised intracranial pressure. *Neurosurgery.* 1988;23(1):16-9.
29. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 1997;349(9047):245-9.
30. Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery.* 1989;25(5):781-5.
31. Diring MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol.* 1992;31(5):543-50.
32. Diring MN, Lim JS, Kirsch JR, Hanley DF. Suprasellar and intraventricular blood predict elevated plasma atrial natriuretic factor in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1991;22(5):577-81.
33. Tsubokawa T, Kurita H, Kaneko N, Iino N, Shiokawa Y. [Clinical significance of natriuretic peptides in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *No To Shinkei.* 2003;55(11):953-60. Japanese.
34. Yamaki T, Tano-oka A, Takahashi A, Imaizumi T, Suetake K, Hashi K. Cerebral salt wasting syndrome distinct from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Acta Neurochir (Wien).* 1992;115(3-4):156-62.
35. Hansell P, Goransson A, Leppäluoto J, Arjamaa O, Vakkuri O, Ulfendahl HR. CNS-induced natriuresis is not mediated by the atrial natriuretic factor. *Acta Physiol Scand.* 1987;129(2):221-7.