

TESE

449

**" IDENTIFICAÇÃO MATEMÁTICA E SIMULAÇÃO DO EQUILÍBRIO
HÍDRICO DO CORPO HUMANO "**

ESCOLA FEDERAL DE ENGENHARIA DE ITAJUBÁ



"IDENTIFICAÇÃO MATEMÁTICA E SIMULAÇÃO DO EQUILÍBRIO

HÍDRICO DO CORPO HUMANO"

Walter Celso de Lima

Tese apresentada à Comissão de Julgamento como
requisito parcial ao concurso público de Docente
Livre na área de Simulação de Sistemas.

julho - 1974

Esta tese foi julgada adequada para a obtenção do tí
tulo de Livre Docente, especialidade de Engenharia Elétri-
ca, área de Simulação de Sistemas e apresentada perante a
Comissão Especial de Exame composta dos professores:

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page.]

A meus pais
A minha jovem esposa
A minha esperada filha

Agradeço

ao prof. Gerald R. HARRIS, do *Public Health Service*,
Department of Health, Education, and Welfare, Estado de
Maryland, que sugeriu o tema deste trabalho e apresentou
valiosas sugestões;

ao prof. Danilo FREIRE DUARTE, do Departamento de Pa-
tologia da Universidade Federal de Santa Catarina, pela
dedicada orientação e valiosas críticas;

ao prof. Robert VICHNEVETSKY, da *Rutgers University*,
Estado de Nova Jersey, pelas proposições;

ã profa. Jane MADDEN, do Departamento de Farmacolo-
gia e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco ,
por suas úteis sugestões;

ao prof. Samuel FONSECA, Sub-reitor de Ensino e Pes-
quisa da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo seu
interesse e apoio;

a todos os colegas da Universidade Federal de Santa
Catarina que possibilitaram este trabalho;

ã Escola Federal de Engenharia de Itajubá pela oportu-
nidade;

ao Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico pelo
apoio financeiro parcial;

a todos aqueles que de uma ou de outra forma contri-
buíram para este trabalho;

em particular, ã minha jovem esposa e filha, pelas
horas que lhes foram roubadas.

o autor.

S U M Á R I O

	agradecimentos	iv
	sumário	v
	índice das ilustrações	vii
	índice das tabelas	ix
	simbologia	x
	resumo	xii
	abstract	xiv
	resumê	xv
	zusammenfassung	xvii
Capítulo	I - Introdução	1
	1.1 - Colocação do problema	2
	1.2 - Antecedentes - revisão da literatura	5
	1.3 - Proposição	7
Capítulo	II - O processo: descrição do modelo fisiológico	8
	2.1 - Os líquidos corporais	9
	2.2 - Conceitos básicos sobre mo vimento de solúveis	18
	2.3 - Regulação do metabolismo da água	23
	2.4 - O papel da neurohipófise	33
	2.5 - Formação da urina	43
	2.6 - Resumo	56
Capítulo	III - Identificação do processo fisiolô gico: desenvolvimento do modelo matemático e avaliação dos valores numéricos dos parâmetros	60
	3.1 - Introdução	61
	3.2 - O processo de ingestão e o estômago	64
	3.3 - A ação do trato intestinal	69
	3.4 - Ação do ADH no plasma	83
	3.5 - Ação de controle do ADH nos rins	95

	3.6 - Avaliação das condições iniciais . . .	102
	3.7 - Modelo matemático identificado . . .	104
Capítulo	IV - Simulação do processo.	107
	4.1 - Introdução	108
	4.2 - Equações normalizadas	109
	4.3 - Metodologia usada na programação .	114
	4.4 - Simulação digital	126
Capítulo	V - Discussão e conclusões	128
	5.1 - Validade do modelo matemático . . .	129
	5.2 - Conclusões e trabalhos futuros . . .	132
Capítulo	VI - Bibliografia	135
	6.1 - Abrevistura dos periódicos uti lizados na bibliografia.	136
	6.2 - Referências bibliográficas	140
Apêndice:	programa de simulação digital	178

ÍNDICE DAS ILUSTRAÇÕES

fig. 1 - Compartimento dos líquidos do organismo e seus principais movimentos	13
fig. 2 - Hipófise humana.	35
fig. 3 - Ação antidiurética dos extratos de lóbulo posterior da hipófise.	39
fig. 4 - Ação antidiurética da pituitária	40
fig. 5 - Esquema mostrando as características essenciais de um nefron típico do rim humano	44
fig. 6 - Relação aproximada entre concentração de urina e fluxo urinário na diurese osmótica no homem	54
fig. 7 - Diurese osmótica no homem. Relação aproximada entre a osmolaridade da urina e o fluxo urinário	55
fig. 8 - Fluxograma do controle do equilíbrio hídrico dos mamíferos	59
fig. 9 - Diagrama em blocos do sistema de controle do equilíbrio hídrico	62
fig. 10 - O primeiro compartimento: o estômago	65
fig. 11 - O segundo compartimento:	70
fig. 12 - Velocidade do movimento passivo de água através das paredes do intestino	76
fig. 13 - Velocidade do movimento ativo de água através das paredes do intestino	77
fig. 14 - Composição das forças de transporte ativo e passivo.	78
fig. 15 - O terceiro compartimento: o plasma	84
fig. 16 - Liberação do ADH em função da variação do volume de plasma .Função seccionalmente linear	90
fig. 17 - Liberação do ADH em função da variação do volume de plasma. Função não-linear	93
fig. 18 - Fluxo urinário em função da concentração de ADH no plasma.Função seccionalmente linear	96

fig. 19 - Fluxo urinário em função da concentração de ADH no plasma. Função não-linear	101
fig. 20 - Diagrama analógico.	113
fig. 21 - Esquema do sistema de ingestão de água usando um contador lógico	115
fig. 22 - Simulação - resultados. Caso normal	123
fig. 23 - Simulação - resultados. Caso desidratado.	124
fig. 24 - Simulação - resultados. Caso hiper-hidratado (intoxicação hídrica)	125
fig. 25 - Diagrama da simulação digital	127
fig. 26 - Relação entre diurese e diluição de líquidos corporais	131

INDICE DAS TABELAS

- TAB. I - Percentagem de Água de Alguns Tecidos Humanos .
- TAB. II - Distribuição de Água no Corpo Humano.
- TAB. III - Balanço Hídrico Normal.
- TAB. IV - Concentração de Algumas Substâncias de Importância Fisiológica na Urina e no Plasma .
- TAB. V - Alterações no Metabolismo da Água Produzidos pela Vasopresina .
- TAB. VI - Balanço Médio do Transporte de Fluido no Trato Gastro-Intestinal.
- TAB. VII - Concentração de ADH no Sangue e no Plasma .
- TAB. VIII - Código dos Pulsos Usados na Parte Lógica.
- TAB. IX - Valores da Osmolaridade do Líquido Intestinal.
- TAB. X - Valores Numéricos Para o Gerador de Função $f(P)$
- TAB. XI - Valores Numéricos Para o Gerador de Função
- $U = f(C)$
- TAB. XII - Variáveis de Saída.

S I M B O L O G I A

- A Nível de ADH no plasma, em miliunidades
- A_1 Condição inicial teórica do nível de ADH quando o volume de plasma cai a zero, em mU
- B Velocidade de ingestão de água ou velocidade de beber em litros por hora
- C Concentração de ADH no plasma, em miliunidades (de ' ADH) por litro (de plasma)
- C_n Concentração de ADH no plasma correspondente ao ponto de equilíbrio normal do modelo.
- E Volume de água no estômago, em litros
- h_0 Constante da velocidade de perda intestinal considerando o fluxo passivo, em litros por miliosmols-hora
- h_1 Constante da diferença de transporte nos intestinos ' considerando os fluxos passivos e ativos, em litros ' por miliosmols-hora
- h_2 Constante da velocidade de perda intestinal quando o volume ingerido é água pura e absorvida no intestino, em (hora)⁻¹
- h_3 Constante da velocidade de perda intestinal considerando a absorção ativa de sódio no sangue, em litros por miliosmols-hora
- I Volume de água nos intestinos, em litros
- k_1 Parâmetro da velocidade de perda no estômago, em ' (hora)⁻¹

- k_2 Parâmetro da velocidade de perda (transporte) intestinal, em (hora)⁻¹ .
- k_3 Constante da velocidade de perda de água devido à expiração e transpiração insensível, em litros por hora
- k_4 Parâmetro da velocidade de distribuição de ADH no plasma, em (hora)⁻¹ .
- k_5 Parâmetro da variação da velocidade de secreção de ADH com o volume de plasma, caso desidratado, em mU/h/l
- k_6 Parâmetro da variação da velocidade de secreção de ADH, caso desidratado em mU/h .
- k_7 idem k_5 , caso hiper-hidratado.
- k_8 idem k_6 , caso hiper-hidratado
- k_9 Parâmetro da velocidade de fluxo de urina em função da concentração de ADH no plasma, em ml/min/mU/l.
- n número de partículas
- Osm Osmolaridade e Osmolaridade de bebida ingerida, em miliosmols.
- P Volume de plasma, em litros
- P_d Volume de plasma, caso limite da desidratação, em litros
- P_h idem P_d caso limite de hiper-hidratação
- P_n Volume de plasma no caso normal, em litros
- Q Pressão Osmótica

R	Constante geral do estado gasoso
T	Temperatura absoluta
t	tempo, em horas no modelo, variável independente do processo
U	Fluxo de urina em ml/min
U_{\max}	Fluxo máximo de urina, quando ADH no plasma é nulo
U_{\min}	Fluxo mínimo de urina, quando a reabsorção é máxima
V	Volume
β	Fator de escala de tempo
ζ	Tempo, em segundos, no computador, variável independente do sistema simulado

R E S U M O

Estuda-se a simulação do sistema de controle automático do equilíbrio hídrico do corpo humano. Apresenta-se inicialmente o processo fisiológico do controle da sede que é feita por variações na osmolaridade e no volume do plasma, as quais regulam a liberação do hormônio anti-diurético (ADH), também chamado vasopresina, bem como os mecanismos da ingestão de água, excreção pela urina, evaporação pela pele e perda de água na respiração. Procede-se em seguida a identificação matemática do processo fisiológico, cujo modelo adotado tem três compartimentos: o estômago, os intestinos e o plasma. Despreza-se a eliminação de água pelas fezes, lágrimas e saliva. A eliminação de água sob controle foi modelada matematicamente a partir do estudo dos rins, conservando constante a eliminação pela pele e pelos pulmões de vez que estes não estão sob controle em função do equilíbrio hídrico. Os parâmetros numéricos do modelo, tais como a velocidade de liberação do ADH na região da neuro-hipófise, as variações do volume plasmático, as variações da osmolaridade, a velocidade do fluxo de urina e a velocidade de concentração do ADH, foram obtidos na literatura especializada. O modelo matemático obtido é simulado inicialmente num computador analógico-híbrido e posteriormente usando um programa de simulação digital de um computador digital. Simulase o estado normal de equilíbrio hídrico e os estados patológicos de desidratação, hiper-hidratação e a diabetes insípida. Os resultados obtidos são comparados com os resultados medidos num laboratório de fisiologia e conclui-se discutindo a validade do modelo matemático.

A B S T R A C T

This study deals with the automatic control system simulation of the water balance in the human body. Firstly the physiologic process of thirst control is described. It is caused by the variation in the volume of the plasma and the osmotic pressure which regulates the secretion of the anti-diuretic hormone (ADH), which is also known as vasopressin. Secondly the water influx supply, urine excretion, skin evaporation and losses caused by breathing are studied. Subsequently the mathematical formulation of the physiological process is presented; the model of which has three components: the stomach, intestins and plasma. The water losses by stools, saliva and tears are disregarded. The mathematical model of the controlled water excretion is made from a study of the kidneys, while the losses by skin and lungs are kept constant, not being subject to the control mechanism of the body water balance. The numerical patterns of the model such as the rate of the ADH secretion by neuro-hypophysis, fluctuation of the plasma volume and osmotic pressure, rate of urine excretion and the ADH concentration were taken from the specialized bibliography. The presented mathematical model is simulated first on an analog-hybrid computer and then on a digital computer by making use of a digital simulation programm. Both the normal and pathological (dehidratation, hyper-hydratation and diabetes insipidus) water supply situations were simulated. The results are compared with those obtained by experiments in physiological laboratories. Finally the validity of the mathematical model is discussed.

R E S U M É

Nous étudions la simulation du contrôle de la régulation automatique de l'équilibre hydrique du corps humain. Nous présentons, initialement, le processus physiologique de contrôle de la soif, qui est réalisé par des variations de l'osmolarité et du volume du plasma, lesquelles règlent la libération de l'hormone anti-diurétique (ADH), appelée également vasopressine, et nous présentons aussi les mécanismes d'ingestion de l'eau, d'excrétion de l'urine, d'évaporation cutanée et de perte d'eau par la respiration. Nous procédons ensuite à l'identification mathématique du processus physiologique, avec un modèle à trois compartiments : l'estomac, les intestins et le plasma. Nous négligeons l'élimination de l'eau par les fèces, les larmes et la salive. Le modèle de l'élimination de l'eau sous contrôle a été réalisé à partir de l'étude des reins, en considérant constante l'élimination par la peau et les poumons, celle-ci n'intervenant pas dans le système de contrôle de l'équilibre hydrique. Les paramètres numériques du modèle (vitesse de libération de l'ADH dans la zone de la neuro-hypophyse, variations du volume de plasma, variations de l'osmolarité, vitesse du flux d'urine et vitesse de concentration de l'ADH) ont été tirés des publications spécialisées. Le modèle mathématique obtenu est simulé initialement sur un calculateur analogique-hybride, et ensuite en utilisant un programme de simulation digitale sur un calculateur digital. Nous simulons l'état normal de l'équilibre hydrique et les états pathologiques de déshydratation, de

hyper-hydratation et diabète insipide. Les résultats sont com
parés aux résultats obtenus dans un laboratoire de physiolo -
gie et nous concluons en discutant la validité du modèle ma
thématique .

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Simulation der automatischen Regelung der Wasserwirtschaft des menschlichen Körpers besprochen. Die erste Beschreibung betrifft den von der Änderung des osmotischen Druckes abhängigen physiologischen Vorgang der Durstüberwachung, die die Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) - Vasopresin - reguliert. Der Mechanismus der Wasserversorgung, der Harnexkretion, der Schweißabsonderung und die durch die Atmung herbeigeführten Wasserverluste werden weiterhin besprochen. Daraufhin wird das angenommene mathematische Modell des obergenannten physiologischen Prozesses untersucht, das sich in drei Bestandteilen gliedert: Magen, Eingeweide und Plasma. Die Wasserverluste durch Fäkalien, Speichel und Tränen wurden nicht in Bezug genommen. Das mathematische Modell wurde auf Grund der experimentellen Untersuchung der Niere formuliert. Die Verluste durch Atmung und Schweißabsonderung wurden konstant gehalten, da sie von der Wasserversorgungsregelung unabhängig sind. Numerische Parameter wie, zum Beispiel, die Schnelligkeit der ADH - Sekretierung im Gebiet der Neurohypophysis Schwankungen des Plasmavolumens und des osmotischen Druckes, die Geschwindigkeit der Harnexkretion wie auch der ADH - Konzentration wurden der Fachbibliographie entnommen. Das gebaute mathematische Modell ist an einem Hybridenanalogrechner später an einem numerischen Rechner simuliert und zwar mit Hilfe des Programms für numerische Programmierung. Die Lagen der Wasserversorgung, die normale und die pathologische (Dehydratation und Hyponhydratation) wie auch die Diabetis Insipidus, werden künstlich er-

schaffen. Die erreichten Ergebnisse werden mit den in physio-
logischen Laboratorien erhaltenen verglichen. Zum Schluß
wird die Gültigkeit des angewandten mathematischen Modells
in Diskussion gestellt .

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

"La matematica è l'alfabeto
sul quale Dio ha scritto
tutto l'Universo".

Galileo Galilei

1.1 - COLOCAÇÃO DO PROBLEMA :

O estudo do controle de processos em organismos vivos, sob vários níveis e métodos, é um objetivo para cujo sentido os representantes das ciências exatas, tais como a matemática, a física, a engenharia e especialmente as teorias de sistemas de controle automático, estão dispendendo grande atenção. As pesquisas, relacionando possíveis maneiras de descrever matematicamente processos complicados, que têm lugar em organismos vivos, fornecem uma grande quantidade de dados de interesse médico clínico, filosófico e metodológico, inclusive sob o ponto de vista da ciência de controle automático (ref. 194., 223., 250.)*.

O problema do estudo do controle do equilíbrio hídrico do corpo humano é um problema específico relacionado com o estudo dos processos de um organismo vivo. Este problema é razoavelmente complicado devido à dificuldade em formular um modelo matemático e a forma intrincada e custosa de se obter dados numéricos para alguns dos parâmetros do modelo. O problema em questão é sobretudo um problema de controle automático de regulação do equilíbrio entre o meio interno e o meio ambiente externo.

O sangue e a linfa banham células que estão no meio ambiente interno do corpo humano e protegem os órgãos do corpo de variações no meio ambiente externo. O fisiologista americano Walter Bradford CANNON (1871 - 1945) introduziu em 1929 o termo "HOMEOSTASIS" para descrever este princípio '

* referências bibliográficas.

1.1 - COLOCAÇÃO DO PROBLEMA :

O estudo do controle de processos em organismos vivos, sob vários níveis e métodos, é um objetivo para cujo sentido os representantes das ciências exatas, tais como a matemática, a física, a engenharia e especialmente as teorias de sistemas de controle automático, estão dispendendo grande atenção. As pesquisas, relacionando possíveis maneiras de descrever matematicamente processos complicados, que têm lugar em organismos vivos, fornecem uma grande quantidade de dados de interesse médico clínico, filosófico e metodológico, inclusive sob o ponto de vista da ciência de controle automático (ref. 194., 223., 250.)^{*}.

O problema do estudo do controle do equilíbrio hídrico do corpo humano é um problema específico relacionado com o estudo dos processos de um organismo vivo. Este problema é razoavelmente complicado devido à dificuldade em formular um modelo matemático e a forma intrincada e custosa de se obter dados numéricos para alguns dos parâmetros do modelo. O problema em questão é sobretudo um problema de controle automático de regulação do equilíbrio entre o meio interno e o meio ambiente externo.

O sangue e a linfa banham células que estão no meio ambiente interno do corpo humano e protegem os órgãos do corpo de variações no meio ambiente externo. O fisiologista americano Walter Bradford CANNON (1871 - 1945) introduziu em 1929 o termo "HOMEOSTASIS" para descrever este princípio '

^{*} referências bibliográficas.

(ref. 53.) . "HOMOIOS" é uma palavra grega que significa ' "semelhante" ou "o mesmo" . Processos homeostáticos são a aquelas relações fisiológicas que tendem a restaurar no meio interno um estado estável ou de repouso. A noção de homeostasia está inteiramente contida na obra do fundador da medicina experimental, o fisiologista francês Claude BERNARD (1813 - 1878) ; uma de suas frases é essencial sob este ponto de vista (ref. 188.) : "La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre" . Baseado nestas idéias, CANNON define homeostasia como a "faculdade que um organismo vivo tem de manter relativamente constante um certo estado de equilíbrio"

Existem muitos exemplos de homeostasis (ref. 7., 18., 52., 147.) . Exercícios físicos intensivos aumentam a temperatura do corpo e também a acidez do sangue. A alimentação pode aumentar o nível de açúcar no sangue e a ingestão de água diminui a osmolaridade do sangue. Exercícios, alimentação e o ato de beber estimulam determinadas ações que controlam e provocam o retorno do sangue a seu estado normal. A "sabedoria" do organismo humano permite a vida num estado de equilíbrio estável (ref. 53.) :

1. o equilíbrio térmico - o controle da temperatura do sangue, cujo estado estável é de cerca de 36° e cujo principal mecanismo é o suor (as glândulas sudoríferas) ;
2. equilíbrio ácido-básico - o controle da acidez do

sangue, cujo estado estável é levemente alcalino (pH = 7,4) e cujo principal mecanismo de controle é a eliminação rápida de CO_2 pelo aumento da velocidade e profundidade da respiração nos pulmões além da eliminação de ácidos fixos (não voláteis) pelos rins ;

3. equilíbrio glicêmico ou metabolismo glicídico - o controle de açúcar no sangue cujo estado estável é de 70 mg de glicose por 100 ml de sangue e cujo principal mecanismo de controle é o armazenamento temporário da glicose como glicogênio no fígado e músculos, por ação da insulina, ou a formação de glicose (gliconeogenesis) a partir da proteína e de gorduras (no fígado) ;

4. equilíbrio hídrico, cuja simulação do sistema de controle é objeto de estudo neste trabalho .

Estes quatro exemplos de homeostasis ilustram como o meio interno do corpo humano é conservado constante, a despeito da inposição continuável de forças externas .

1.2 - ANTECEDENTES - REVISÃO DA LITERATURA :

Foram várias as tentativas de identificação matemática do balanço de fluido do corpo humano. Em 1960, H. A. TASS (ref. 264.) simulou algumas das funções renais num computador digital e apresentou seu trabalho na 2ª Conferência Internacional de Eletrônica Médica em Paris. Em 1964, A. R. KOCH (ref. 152.) pesquisou alguns modelos matemáticos de sistemas biológicos auto-regulados e se referiu a possibilidade de identificar matematicamente o sistema de controle de água. Em 1966, M. WALSER (ref. 285.) publicou um modelo matemático de reabsorção nos rins de alguns solutos estudados individualmente .

Em 1968 os professores S. KOSHIKAWA & K. SUZUKI (ref. 153.) da Universidade Médica e Dental de Tokyo fizeram um estudo sobre a osmoregulação como um sistema de controle automático. Neste trabalho, os professores Koshikawa & Suzuki referem-se a trabalhos anteriores de K. SHIMIZU, publicados em 1967 em japonês sobre a osmoregulação.

Em 1970, os Drs. J.C. DEHAVEN & N.Z. SHAPIRO (ref. 79.) da "The Rand Corporation" fizeram um estudo, utilizando computadores digitais, sobre simulação de efeitos renais do ADH no homem . Tal estudo serviu de base aos estudos posteriores referenciados abaixo .

Em 1971, o professor T.G. CLEAVER da Universidade de Louisville no estado de Kentucky apresentou na 24ª Conferência Anual sobre Engenharia na Medicina e Biologia (31 de outubro a 4 de novembro), em Las Vegas, um modelo matemático

co da regulação de água no corpo humano (ref. 60.). Seu modelo é linear e foi a primeira tentativa de englobar num só modelo matemático o sistema de controle do equilíbrio hídrico .

De 12 a 27 de janeiro de 1972, realizou-se ' em Paris o 5º Congresso Mundial da Federação Internacional de Controle Automático (IFAC), onde os Professores Roberto MERLETTI e Herman R. WEED, do Centro de Engenharia Bio-Médica da Universidade do Estado de Ohio, apresentaram um modelo matemático não linear do controle de volume de fluido e da osmolaridade do corpo humano (ref. 176.). Este trabalho, que apresenta um modelo matemático bastante completo, foi baseado em trabalhos anteriores de Weed e feito em cooperação com o Departamento de Engenharia Elétrica e o Laboratório de Fisiologia Cérebro-viceral da Universidade do Estado de Ohio .

Em fins de 1972, o professor Gerald R. HARRIS apresentou um relatório de pesquisa ao Departamento de Engenharia Biológica do Instituto de Tecnologia de Rose-Hulman, em Terre Haute, no Estado de Indiana, mostrando a simulação analógica de um modelo matemático do sistema de regulação de água do corpo humano. Seu trabalho foi publicado em fevereiro de 1973(ref. 125.) usando na simulação um modelo matemático ' linear e aproximado .

1.3 - PROPOSIÇÃO :

Tenciona-se realizar neste trabalho a simulação num computador analógico-híbrido e num computador digital de um modelo matemático não linear da regulação do equilíbrio hídrico do corpo humano, baseado no trabalho de Harris (ref. 125.) e na correspondência pessoal com ele mantida. Evita-se fazer as aproximações feitas por este cientista e as linearizações por ele adotadas. Usa-se no modelo matemático os dados de uma pessoa do sexo masculino pesando 70 Kg. Simulase não somente o estado normal de equilíbrio mas também os estados de desidratação e hiper-hidratação, discutindo-se no final a validade do modelo matemático desenvolvido .

CAPÍTULO II

PROCESSO:

DESCRIÇÃO DO MODELO

FISIOLÓGICO

O PROCESSO : DESCRIÇÃO DO MODELO FISIOLÓGICO

Apresenta-se neste capítulo uma compilação ' sucinta da literatura sobre o modelo fisiológico do equilíbrio hídrico do corpo humano, escrita em linguagem acessível aos leitores que não tenham formação bio-médica. No final do capítulo apresenta-se um pequeno resumo da descrição do modelo fisiológico .

2.1 - OS LÍQUIDOS CORPORAIS :

Constituindo entre 45 a 75 % do peso corporal, dependendo da idade, sexo e gordura, a água é o mais abundante componente do corpo humano . Crianças e pessoas magras têm maior proporção de água do que velhos e obesos (ref. 10., 235.) . As mulheres a têm em menor proporção. Um homem normal pesando 70 Kg tem aproximadamente 50 litros de água. A maior parte dos tecidos (Tabela I) tem entre 60 e 80% de água (ref. 169.) .

No corpo humano a água encontra-se tanto dentro das células --- líquido intracelular --- como fora delas. Ao se afirmar que o líquido intracelular é a água que se encontra dentro das células, faz-se uma abstração, de vez que o conteúdo celular não é na realidade uma solução homogênea .

A água fora das células compõe-se do chamado líquido extracelular (LEC) e em menor proporção da linfa, do líquido cefalorraquidiano e do humor aquoso. As células vivem no líquido extracelular através do qual recebem oxigênio e

T A B E L A I

PERCENTAGEM DE ÁGUA DE ALGUNS TECIDOS HUMANOS

T E C I D O S	P E R C E N T A G E M D E Á G U A
SANGUE	80 %
GORDURA	20 %
OSSOS	20-30 %
CONJUNTIVO	60 %
RIM	80 %
FÍGADO	70 %
MÚSCULO (ESTRIADO)	75 %
PELE	70 %
CÉREBRO	85 %

principais substâncias alimentares trazidos pelo sangue e eliminam os detritos metabólicos (produtos resultantes do catabolismo celular) .

O líquido extracelular por seu turno compõe-se do plasma e do líquido intersticial, também chamado tissular, e que isola as células do meio externo . É muito difícil colher amostras deste líquido, porém sua composição cristalóide é quase idêntica à do plasma sanguíneo e é comum utilizar a análise do plasma para se conhecer as variações do líquido intersticial . Tanto o plasma como o líquido intersticial têm sua composição química semelhante à dos mares, sendo porém mais diluído . Existem teorias de que a composição do LEC é igual à dos oceanos primitivos nos quais se originou a vida (ref. 109.) .

O chamado volume sanguíneo total é composto do plasma e dos elementos celulares do sangue . O LEC se resume em cerca de $1/3$ do líquido corporal sendo os $2/3$ restantes compostos pelo líquido intracelular . Somente uma quarta parte do LEC se encontra nos vasos (o plasma) estando as $3/4$ partes restantes fora dos vasos . O volume sanguíneo total corresponde a 8% do peso corporal (ref. 26.) .

Na tabela II apresenta-se a distribuição de água no corpo humano para um homem de 70 Kg de peso (ref. 305.) e na fig. 1 apresenta-se os compartimentos dos líquidos do organismo e seus principais movimentos (ref. 107., 162., 233.) .

A água do corpo está constantemente efetuando trocas com o meio externo .

T A B E L A I I

DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA NO CORPO HUMANO

	PROPORÇÃO	VOLUME/PESO
ÁGUA DO CORPO HUMANO	70 %	50 l
1. LÍQUIDO INTRACELULAR	49 %	34,5 l
2. LÍQUIDO EXTRACELULAR	20 %	15 l
2.1 - PLASMA	5 %	3,5 l
2.2 - LÍQUIDO INTERS TICIAL	15 %	11,5 l
3. OUTROS LÍQUIDOS	~ 1 %	0,5 l
PESO DO CORPO HUMANO	100 %	70 Kg .

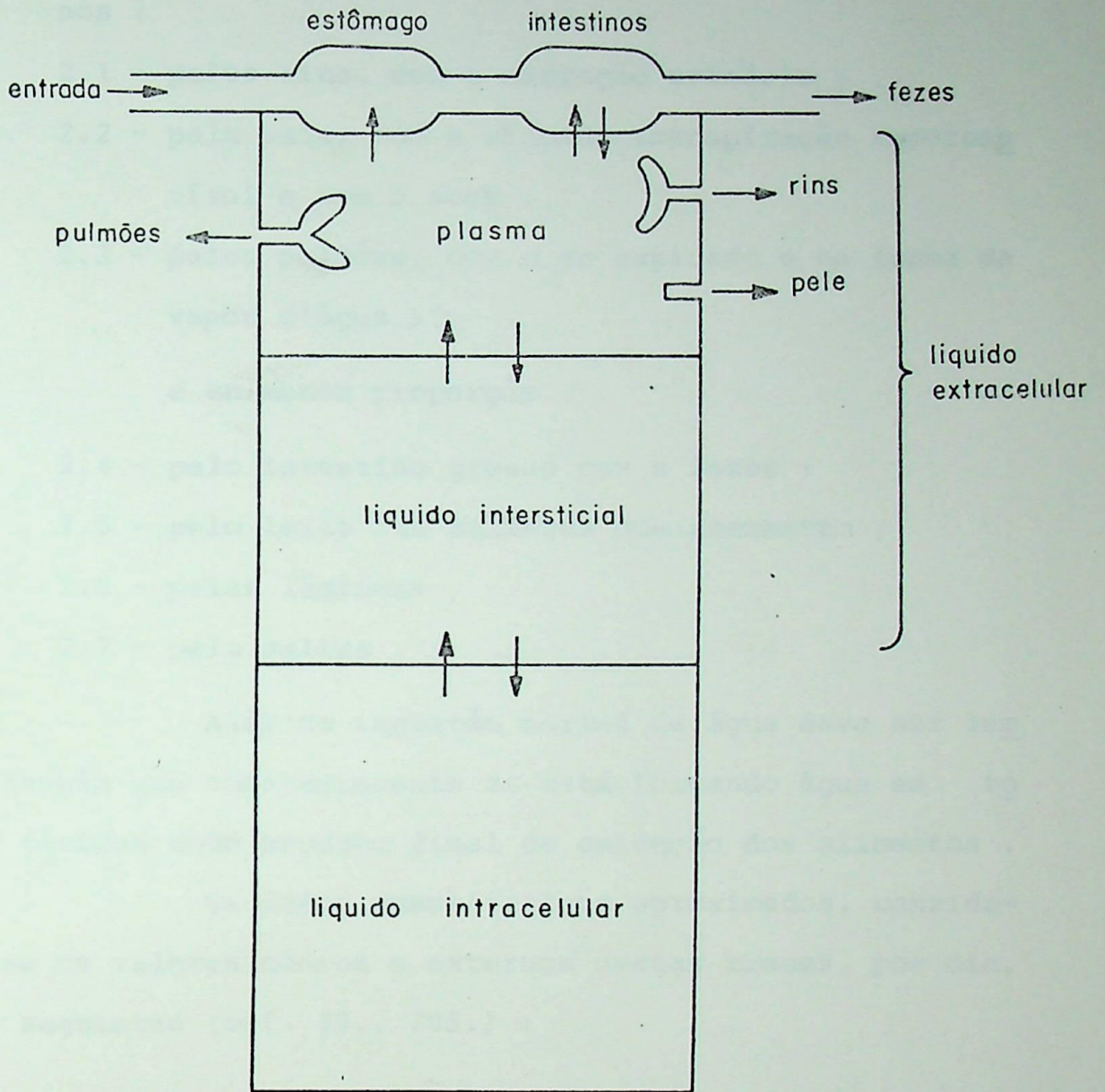


Fig. 1 - Compartimento dos líquidos do organismo e seus principais movimentos. As flechas representam o sentido do movimento.

1. A água é absorvida normalmente pelo intestino .
2. A água é eliminada do corpo humano por vários processos :
 - 2.1 - pelos rins, com a excreção urinária ;
 - 2.2 - pela pele, com a chamada transpiração imperceptível e com o suor ;
 - 2.3 - pelos pulmões, com o ar expirado e na forma de vapor d'água ;

e em menor proporção
 - 2.4 - pelo intestino grosso com a fezes ;
 - 2.5 - pelo leite nas mulheres que amamentam ;
 - 2.6 - pelas lágrimas ;
 - 2.7 - pela saliva .

Além da ingestão normal de água deve ser lembrado também que constantemente se está formando água em todos os tecidos como produto final da oxidação dos alimentos .

Os dados quantitativos aproximados, considerando-se os valores médios e externos destas trocas, por dia, são os seguintes (ref. 39., 305.) :

1. Ingresso de água :
 - 1.1 - normalmente : $1500 \text{ cm}^3/\text{dia}$ (sendo extremos de zero a vários litros por hora) ;
 - 1.2 - com os alimentos : $1000 \text{ cm}^3/\text{dia}$ (cujos extremos dependem da composição da dieta) ;
 - 1.3 - pela oxidação nos tecidos : $300 \text{ cm}^3/\text{dia}$.
2. Perda de água :
 - 2.1 - pela urina : $1500 \text{ cm}^3/\text{dia}$ ou aprox. 1 ml/min ' .

(sendo extremos desde menos de $20 \text{ cm}^3/\text{dia}$ ou $0,014 \text{ ml/min}$ até mais de $1200 \text{ cm}^3/\text{hora}$ ou 20 ml/min) ;

2.2 - pela pele :

2.2.1 - com a transpiração imperceptível, um valor constante para cada indivíduo , sendo que a média varia entre 600 a $800 \text{ cm}^3/\text{dia}$;

2.2.2 - com o suor cujos extremos variam de zero a 2 l/hora ;

2.3 - pelos pulmões, um valor constante de $400 \text{ cm}^3 / \text{dia}$;

2.4 - pelas fezes, um valor médio de $100 \text{ cm}^3/\text{dia}$, aumentando com a diarreia .

Um resumo dos valores médios normais se encontra tabulado na tabela III .

Para que o equilíbrio hídrico se mantenha normal é necessário que o ingresso e a perda de água sejam iguais durante um período de tempo razoável . O ingresso pode ser reduzido a zero e então a única fonte de água é o pequeno volume que se forma durante a oxidação dos alimentos. Porém a perda de água não pode ser reduzida a zero pois a transpiração imperceptível e a perda de água devida a evaporação pelos pulmões não descem nunca abaixo dos $1000 \text{ cm}^3/\text{dia}$ e ainda para a excreção de resíduos necessita-se de no mínimo uma eliminação de 400 ou 500 cm^3 de urina por dia .

A perda excessiva de água é a causa da desi-

T A B E L A I I I

BALANÇO HÍDRICO NORMAL NUM HOMEM DE 70 KG .

[UNIDADE : CM³/DIA]

INGRESSO DE ÁGUA		PERDA DE ÁGUA	
1. BEBIDA	1500	1. URINA	1500
2. ALIMENTAÇÃO	1000	2. PELE	800
3. OXIDAÇÃO	300	3. PULMÕES	400
		4. FEZES	100
CRÉDITO	2800	DÉBITO	2800

dratação e sua retenção excessiva a hiper-hidratação ou intoxicação hídrica . A diminuição da quantidade de água no sangue chama-se anhidremia e o aumento hidremia .

2.2 - CONCEITOS BÁSICOS SOBRE MOVIMENTO DE SOLÚVEIS

Antes de se descrever o processo fisiológico é importante definir alguns conceitos e unidades básicas em fisiologia.

Ao considerar os efeitos de diversas substâncias fisiologicamente importantes e suas interações, têm maior significado o número de moléculas, as cargas elétricas ou o número de partículas de uma substância por unidade de volume de um líquido particular do corpo humano, do que o simples peso da substância por unidade de volume. Por esta razão as concentrações são frequentemente expressas em termos de mols, e quivalentes ou osmols . Quando se trata de concentrações de partículas osmoticamente ativas, as quantidades destas partículas são expressas usualmente por osmols .

Um osmol é igual ao peso molecular da substância, em gramas, dividido entre o número de partículas, que se movem livremente, originadas em cada molécula em solução .

A concentração osmolar de uma substância num líquido se mede pela diminuição do ponto de congelamento ou ponto crioscópico : 1 mol/litro de um soluto ideal diminui o ponto de congelamento de $1,86^{\circ}\text{C}$. O número de mOsm/l (miliosmol por litro) de uma solução é igual à diminuição do ponto crioscópico dividido por 0,00186 .

OSMOLARIDADE é o número de osmols por litro em solução, por exemplo de plasma, enquanto que osmolalidade é a número de osmols por kg de solvente . Portanto a osmolaridade é afetada pelo número dos diversos solutos e da tempera-

tura. As substâncias osmoticamente ativas no corpo humano estão dissolvidas em água e como sua densidade é um, as concentrações osmolales podem ser expressas como Osm/litro de água.

A OSMOSIS é o movimento das moléculas de solvente através de uma membrana até uma área na qual existe maior concentração de soluto para a qual é impermeável uma membrana. A osmosis é um fator extremamente importante nos processos fisiológicos. A tendência das moléculas de um solvente de se deslocarem para regiões de maior concentração de soluto pode ser impedida aplicando-se pressão à solução mais concentrada. A pressão necessária para impedir a emigração do solvente é a PRESSÃO OSMOTICA EFETIVA da solução (ref. 44.).

A pressão osmótica bem como a diminuição da pressão de vapor e do ponto crioscópico e a elevação do ponto de ebulição dependem muito mais do número do que do tipo de partículas de uma solução, isto é, são propriedades coligativas fundamentais das soluções. Com efeito, se deve a uma redução da atividade das moléculas do solvente de uma solução. A atividade de uma substância é sua concentração efetiva estimada pelo seu comportamento na solução. Quando um soluto se dissolve num solvente, a atividade das moléculas deste diminui. A solução homogênea de uma só substância tem uma pressão osmótica, porém esta pressão só pode se manifestar, isto é, a solução tem uma pressão osmótica efetiva, quando a referida solução está em contato com outra mais diluída através de uma membrana permeável para o solvente, porém não para o soluto. Nestas condições, as moléculas do solvente difundirão desde a região onde a atividade for maior (a solução diluída)

até aquelas regiões onde a atividade for menor (a solução concentrada) . Por exemplo, se uma solução de glicose a 10% em água se põe em contato com água destilada através de uma membrana permeável a esta, porém não à glicose, o volume da solução de glicose aumentará e diminuirá sua concentração quando as moléculas de água penetrarem na solução a partir do compartimento onde se encontra a água (ref. 224.) .

A pressão osmótica (Ω) está relacionada ' com a temperatura absoluta (T) e o volume (V) da mesma maneira que a pressão de um gás :

$$\Omega = \frac{nRT}{V}$$

onde n é a número de partículas e R a constante geral do estado gasoso. Se a temperatura se mantém constante, conclue-se que a pressão osmótica é proporcional ao número de partículas em solução por unidade de volume da mesma . Se o soluto é um composto não ionizado, como a glicose, a pressão osmótica é função do número de moléculas presentes. Por outro lado, se o soluto se ioniza e forma uma solução ideal, cada íon é uma partícula osmoticamente ativa. Entretanto os líquidos corporais não são soluções ideais e, ainda que a dissociação dos eletrolitos fortes seja completa, o número de partículas livres para exercer um efeito osmótico é reduzido devido as iterações entre os íons . Assim, na realidade, é a concentração efetiva ou atividade nos líquidos corporais o que determina ' seu efeito osmótico, muito mais que o número de equivalentes de um eletrolito em solução .

O ponto de congelamento do plasma é por volta de $-0,54^{\circ}\text{C}$ (ref. 109.) o que corresponde a uma concentração osmolal no plasma de 290 mOsm/l . Isto é equivalente a uma pressão osmótica de $7,3$ atmosferas. Poder-se-ia esperar que a osmolalidade fosse maior que esta pois a soma de todos os equivalentes de anions e cations no plasma é maior do que 300 mOsm/l . Não é tão alta porque o plasma não é uma solução ideal e as interações iônicas reduzem o número de partículas livres para exercer um efeito osmótico. Exceto quando decorreu um tempo insuficiente para que ocorra o equilíbrio depois de uma variação brusca na composição, todos os compartimentos dos líquidos corporais se encontram em equilíbrio osmótico ou próximo a ele.

O termo TONICIDADE se usa para descrever a pressão osmótica efetiva de uma solução referida à do plasma. As soluções que tem a mesma pressão osmótica que o plasma são ISOTÔNICAS. A solução salina de NaCl a $0,9\%$ ou da glicose a 5% são isotônicas com o plasma bem como outras soluções especiais que se usam em clínica ou os substitutos do plasma. Uma solução HIPERTÔNICA é a que contém mais partículas osmoticamente ativas que o plasma normal. Por outro lado uma solução HIPOTÔNICA é a que contém menor quantidade de partículas osmoticamente ativas que o plasma normal.

O transporte de líquidos através de uma membrana pode ser ativo ou passivo. A osmosis referida acima bem como a difusão são fenômenos passivos no sentido de que não necessitam de fornecimento de energia para se realizar. Existem entretanto no organismo exemplos de transportes por uma

membrana contra o gradiente de concentração, contra a pressão osmótica ou gradiente elétrico. Tal deslocamento recebe o no me de transporte ativo. A energia necessária para este proceso é fornecida por reações metabólicas das células (ref. 12., 109.) .

2.3 - REGULAÇÃO DO METABOLISMO DA ÁGUA :

O intercâmbio de água ingerida no organismo compreende as seguintes etapas : 1. absorção, 2. transporte no plasma, 3. transporte ao líquido intersticial e retorno a partir deste, 4. transporte às células e volta a partir de las, 5. eliminação, principalmente pelos rins.

Abundantes quantidades de água se estendem no aparelho digestivo sob forma de saliva e sucos gástrico, pancreático, entérico e bilis. Esta água, que é quase toda re absorvida, é calculada entre tres a dez litros por dia. Ainda cerca de 700 a 1500 ml de linfa vão dos diversos órgãos ao sangue durante as 24 horas (ref. 140.). Depois da inges - tão de uma grande quantidade de água pode-se observar, nos 20 a 40 minutos que se seguem, uma diluição do sangue não ma ior que 5% , com um retorno ao nível normal ao cabo de 50 a 80 minutos . A água absorvida não se reter no sangue, porém, passa muito rapidamente ao líquido intersticial e depois de o correr o transporte até as células volta ao sangue, sendo eli mi nada pelos rins (ref. 3.) .

O organismo tende a manter com pouca varia - ção o equilíbrio de seu conteúdo aquoso. Isto é o resultado ' de um balanço entre os mecanismos que permitem hidratar-se ' quando diminui a água e dos mecanismos que permitem eliminar o excesso de água na situação oposta. A hidratação do organis mo pode acontecer muito rapidamente, porém a eliminação de um excesso de água é mais lenta.

A reposição de água se produz mediante sua

absorção por qualquer via, seja ela digestiva, subcutânea ou endovenosa. Normalmente a água se repõe por ingestão que por sua vez é provocada pela sede. Em sua absorção, transporte e eliminação pelo organismo, desempenham um papel regulador importante o sistema nervoso e os mecanismos humorais (ref.84.). A ingestão de água é regulada pela sede, enquanto que sua excreção (descontando-se o volume renal obrigatório e a quantidade de água eliminada normalmente pela pele e pelos pulmões) está sob controle do chamado hormônio anti-diurético (abreviado por ADH), também conhecido como vasopresina, arginina-vasopresina, beta-hipofamina ou pitressina .

A sede aparece quando o fornecimento de água ao organismo é insuficiente. A sensação de sede no organismo pode se originar por um dos seguintes mecanismos : aumento da osmolaridade do meio interno ou diminuição do volume do líquido extra-celular.

A hiper-osmolaridade é a causa mais comum da sede e seu mecanismo é melhor conhecido. A diminuição de água por privação de bebida conduz à sua redução no organismo, com o correspondente aumento da osmolaridade do sangue além da normal, que varia de 270 a 300 mOsm/l no homem (ref. 193.) . Isto também se consegue ingerindo-se uma solução salina hipertônica, tal como a água do mar, ou também nas poliúrias (abundante secreção de urina), por aumento da ventilação pulmonar (hiperventilação), ou dos volumes renais (diabetes) ou cutâneos (suor excessivo ou sudorese) .

A secura da boca (chamada xerostomia) constitui o sintoma subjetivo mais aparente da sede, seu mecanismo

é entretanto mais complexo, uma vez que abrange o organismo em conjunto e está integrado pelo centro osmorreceptor do hipotálamo. A secura da boca é somente um sintoma e não a causa da sede. Assim a administração de atropina (alcalóide extraído da beladona), que inibe a secreção salivar, dá a sensação de secura na boca porém nada tem a ver com a sede. Logo, a humidificação da mucosa bucal não aplaca a sede, exceto momentaneamente (ref. 90.) .

No hipotálamo, atrás dos núcleos supra-ópticos, existe uma zona muito localizada que regula a ingestão de água. A sensação de sede se origina, aparentemente, nos osmorreceptores. Osmorreceptores são células estimuladas por um incremento da pressão osmótica dos líquidos corporais. A localização e natureza dos osmorreceptores não são ainda totalmente conhecidas (ref. 23., 146., 312.). Pensa-se que estejam localizados no próprio hipotálamo e considera-se seu comportamento como sendo de minúsculos osmímetros, expandindo-se e contraindo-se conforme varia a osmolaridade (ref. 125.). A injeção de uma solução salina hipertônica nestes osmorreceptores, ou sua estimulação elétrica (ref. 14., 126.), provoca em poucos segundos a necessidade de ingerir grandes volumes de água (ref. 109., 140.). A destruição da parte anterior e medial do hipotálamo tem um efeito oposto : os animais com lesões nesta zona não têm sensação de sede e recusam beber ainda que estejam profundamente desidratados (ref. 109., 140.). Além disso --- e o mesmo ocorre normalmente por privação de água (ref. 2., 230.) --- a hiperosmolaridade desta zona devida à injeção local de uma solução hipertônica ,

conduz à liberação do ADH pela neuro-hipófise (ref. 278. , 279.) .

Outro mecanismo determinante da sede é a diminuição do volume de líquido extracelular, cujos exemplos típicos são as hemorragias e as perdas de água acompanhadas de perdas de sódio (vômitos, diarréia, etc.). Este mecanismo é menos eficaz que o descrito anteriormente e mais difícil de interpretar. Pressupõe-se que isto acontece, por exemplo, quando se mantém um homem em cêfalo a 45° , experiência que depois de certo tempo conduz a um colapso vascular ficando os líquidos sequestrados nos membros inferiores. O paciente tem então sede e aparece no sangue uma substância com propriedades anti-diuréticas, provavelmente o ADH (ref. 47.). Nesta experiência, não está ainda muito bem explicado o mecanismo da sede, porém se supõe que o volume vascular diminuído condiciona um deficit na irrigação de certos territórios ainda não inteiramente identificados (ref. 110.).

Uma função tão crucial para a existência como a manutenção do volume do líquido extracelular depende sem dúvida de muitos mecanismos de controle interrelacionados. Entretanto sua natureza não está ainda adequadamente definida e não existe nenhum conceito generalizado sobre o assunto (ref. 255., 292.). A regulação do volume de líquido extracelular provavelmente envolve : a) receptores os quais detetam erros no volume de líquido extracelular, b) mecanismos neuro-humorais que informam aos rins estes erros e c) mecanismos renais pelos quais os rins compensam estes erros .

Os receptores de volume (ou barorreceptores)

ou ainda voloceptores), análogo aos osmorreceptores, são presumivelmente sensíveis às alterações do volume de líquido extracelular e a toda ou qualquer fração deste volume tais como o plasma e o fluido intersticial e ainda às conseqüências da variação de volume, tais como a pressão intravascular ou intersticial ou distensão e finalmente ao próprio fluxo de sangue. De acordo com M.B. STRAUSS (ref. 253.) o mecanismo receptor está localizado na porção cefálica do corpo e é diretamente sensível ao volume extracelular ou à pressão venosa ou distensão. F.H. EPSTEIN (ref. 95.), por outro lado, sugere que o mecanismo receptor está no setor arterial e que o grau de distensão deste setor, de maneira total ou alguma porção dele ' altamente sensível, inicia as mensagens aferentes as quais basicamente modulam a excreção de sal e água. O.H. GAUER & J.P. HENRY & H.O. SIEKER (ref. 111., 112.) acreditam que o grau de distensão do átrio esquerdo governa a excreção de água através do mecanismo antidiurético da pituitária posterior, enquanto que o grau de distensão do átrio direito governa a excreção de sódio através do controle da secreção adrenocortical da aldosterona. Outras teorias são frequentemente referidas na literatura (ref. 19., 144., 239., 240., 241., 245.) .

Pode-se resumir estes pontos de vista nos seguintes termos : as variações no volume extracelular são sentidas como variações na pressão ou distensão dos reservató - rios intersticial, venoso ou arterial ou ainda conforme varia o fluxo sangüíneo. Embora alguns pesquisadores acreditem que um tipo simples de receptor responda a um simples estímulo ' que ativa o mecanismo de controle do volume é mais provável

que muitos tipos de receptores respondam a muitos estímulos ' os quais provavelmente ativam um número de mecanismos de con trole de volume (ref. 193.). A postulação da existência ou não dos volumerreceptores é ainda matéria de muita discussão polêmica (ref. 172., 203., 245., 255.) .

Uma vez ingerida a água, a absorção se dá no intestino delgado e em menor quantidade no intestino grosso . O fígado pode armazenar água ; em alguns casos patológicos os transtornos na circulação hepática reduzem a diurese (secre - ção urinária). Em algumas hepatoses ou fibroses do fígado (cir rose) se observa que a diurese hídrica se produz com atra so (opsiúria). O papel do fígado não parece depender somente de fatores físicos (alterações na circulação local) uma vez que em afecções hepáticas pode aparecer uma propriedade anti-diurética no plasma (ref. 140.).

O papel dos rins no processo é muito impor - tante, pois neles se filtram cada dia aproximadamente 170 li tros de líquido aquoso nos glomérulos, dos quais se reabsor - vem aproximadamente 168,5 litros e saem 1,5 litros na uri na (ref. 140.). Este órgão é antes de tudo um eliminador do excesso de água, porém, como além disso pode eliminar facultativamente água ou sais para manter a pressão osmótica do orga nismo, deve ser considerado não somente como órgão excretor , porém como um regulador e conservador do equilíbrio osmótico do meio interno .

A neurohipófise segregando o ADH aumenta a reabsorção nos túbulos renais, da parte da água ultrafiltrada nos glomérulos. A secreção do hormônio está governada pelo nú

cleo supraóptico, por meio de fibras que enervam a neurohipófise. Suprimindo a neurohipófise ou ainda se se a desnerva ' cortando as fibras supraópticohipofisárias, não há a produção de ADH e a água que atravessa os túbulos renais distais é reabsorvida em menores proporções que a normal, resultando assim uma abundante poliúria que chega a 5, 10 e mesmo aproximadamente 40 litros de urina por dia (ref. 140.). Esta perda exagerada de água (chamada diabete insípida ou poliúria insípida) provoca sede e esta determina uma exagerada polidipsia (ingestão exagerada e frequente de água). Se não há ingestão de água, o paciente pode ter seu sangue concentrado (anhidremia). A administração de extrato do lóbulo posterior da hipófise (chamado pituitrina) aumenta a reabsorção de água nos túbulos renais e diminui deste modo a diurese normal, a determinada pela ingestão de água (diurese hídrica) ou corrige a diabete insípida (ref. 22., 73., 95., 247.) .

O córtex suprarenal segrega hormônios que regulam a reabsorção de sódio nos túbulos renais. Extirpando a suprarrenal produz-se uma perda de sódio pela urina, acompanhada de perda de cloro e água (poliúria) enquanto que aumenta a retenção de potássio uma vez que diminui sua excreção pelos túbulos renais (ref. 104.). Como consequência ao diminuir o sódio e o cloro do líquido extracelular, este se torna hipotônico e fornece água à urina e ao líquido intracelular. Existe, pois, menos líquido intracelular e tendência à hemoconcentração com diminuição de sódio e cloro e aumento de potássio do plasma. Neste período avançado, existe oligúria (diminuição do volume de urina) e não mais poliúria.

A administração de certos hormônios corticoadrenais aumenta a reabsorção de sódio, cloro e água nos túbulos renais e aumenta a eliminação de potássio. Administradas na insuficiência suprarrenal, reduzem a exagerada excreção urinária de sódio e cloro e elevam a de potássio. Como consequência há o aumento de sódio e cloro do plasma e diminuição do potássio. Aumenta também o volume de água do líquido intersticial e do plasma, ao lado do sódio e do cloro. A aldosterona e em menor grau a desoxicorticosterona produzem estes efeitos e mantem com vida os pacientes sem suprarrenais. Em excesso ambas provocam poliúria e maior ingestão de água .

A desidratação é uma diminuição de água no organismo. É distinta da deficiência de sódio, embora frequentemente se dêem ao mesmo tempo. Um indivíduo em completo jejum pode viver mais tempo do que aquele que se prive completamente de água. A morte por privação de água ocorre em 10 a 14 dias em climas temperados, porém num deserto seco e quente, a privação de água pode determinar a morte ao cabo de 36 a 72 horas (ref. 2.). Dados experimentais demonstram que uma perda de água correspondente a 10% do peso do corpo produz transtornos sérios na saúde e uma perda de 20 a 25 % pode ser fatal (ref. 93., 200.) .

Na desidratação se observa a perda do peso do corpo, sede, olhos dêbeis, língua sêca, lábios e pele sêca, ' pouco elástica e enrugada; frequentemente existe acidose (aumento da concentração de íons de hidrogênio), hemoconcentra - ção e febre. A urina é escassa, densa e rica em cloretos; aumenta no plasma o nitrogênio não proteico, a ureia, o sódio e

cloro; o potássio entretanto não se modifica (ref. 173.). Com muita frequência a urina dos desidratados tem pouco ou nada de sódio .

A acidose favorece a perda de água e provoca assim a anhidremia que leva o paciente ao colapso circulatório .

A deficiência de cloreto de sódio no organismo produz também a desidratação. Entretanto apresenta caracteres que a diferenciam da simples desidratação : por exemplo os sintomas são diferentes . No deficit de água os sintomas se devem à hiperosmolaridade (sede, secura na pele e mucosas), enquanto que no deficit de sal, os sintomas se relacionam com a diminuição de volume do líquido extracelular (estado de desidratação crônica, pele enrugada, etc.) (ref. 200.) .

A simples perda de água se corrige administrando água como bebida. Nos casos patológicos de anhidremia pode ser fornecida água com cloreto de sódio (7 a 9 por mil).

A hiper-hidratação também chamada de intoxicação hídrica é analisada a seguir. Em condições normais os rins são capazes de eliminar adequadamente a quantidade de água administrada em abundância. Isto não sucede quando existe uma lesão renal, ou redução da filtração glomerular por isquemia renal reflexa (supressão da circulação sanguínea renal) (ref. 166.) hipotensão ou insuficiência circulatória periférica, chamado choque (ref. 103.), secreção excessiva e contínua de ADH ou deficiência na secreção de hormônios corticoadrenais. Circunstâncias como as mencionadas podem ser observadas em traumatizados (ref. 168., 236.) ou no pós-operatório de pa

cientes velhos ou debilitados e ainda em pessoas que estão ' sob a ação de diversas drogas (anestésicos, morfina etc.) ' (ref. 92., 105.).

Os sintomas da hiper-hidratação são frequentemente pouco específicos e comuns a outros transtornos pós-operatórios : cefalea, mal estar, vômitos, perda de atenção, desorientação, confusão mental, afasia, delírio, debilidade muscular, etc. Aumenta o peso corporal por retenção de água .

2.4 - O PAPEL DA NEUROHIPÓFISE :

A hipófise é uma glândula endócrina que desempenha funções sumamente importantes nos vertebrados, uma vez que regula o crescimento e o metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas, bem como o desenvolvimento anatômico e funcional das principais glândulas endócrinas (sexuais, tireóideas e adrenais), atuando também no mecanismo do controle da diurese e no da excreção do leite. O sistema nervoso, através do diencéfalo, influencia a atividade hipofisária e, portanto, o restante das funções endócrinas. A hipófise intervém assim na integração das funções do organismo .

Este órgão muito complexo deve seu nome à sua situação como prolongamento inferior do cérebro. A denominação de corpo pituitário deriva de crença errônea que se tinha de que a pituitária segregava nas fossas nasais através dos orifícios das etmóides (osso craniano encravado no frontal).

A hipófise consta de duas partes : a) a adenohipófise que é epitelial e b) a neurohipófise que provém do hipotálamo. Ainda que macroscopicamente se distingue um lóbulo anterior e um lóbulo posterior, porém, esta classificação é grosseira e defeituosa. A embriologia e o estudo microscópico e funcional estabeleceram uma divisão anatômica e uma nomenclatura moderna da hipófise, que é a seguinte :

DIVISÕES

NOMES COMUNS:

adenohipófise

a) "lobus glandularis"

lóbulo anterior

neurohipófise

a) "lobus nervosus"

lóbulo posterior

b) "infundibulum" (talo neural)

talo pituitário

A fig. 2 mostra um desenho da hipófise humana.

As funções das diferentes partes da hipófise podem classificar-se da seguinte maneira :

A neurohipófise cumpre as funções de : a) regulação da diurese e do metabolismo hídrico; b) excreção de leite (nas mulheres), c) ação ocitócica (agente que torna rãpido o parto).

A adenohipófise produz um hormônio capaz de dispensar as cromosomas (glânulos de melanina ou outros) nas células pigmentárias cutâneas. Além disso desempenha as funções : a) morfogênicas e decrescimento; b) metabólicas e c) sexuais e reprodutivas .

Os hormônios neurohipofisários parecem originar-se nos neurônios de diversos núcleos hipotalâmicos (neurosecreção) principalmente nos núcleos supraópticos e paraventricular (ref. 45.). Destes núcleos partem fibras nervosas

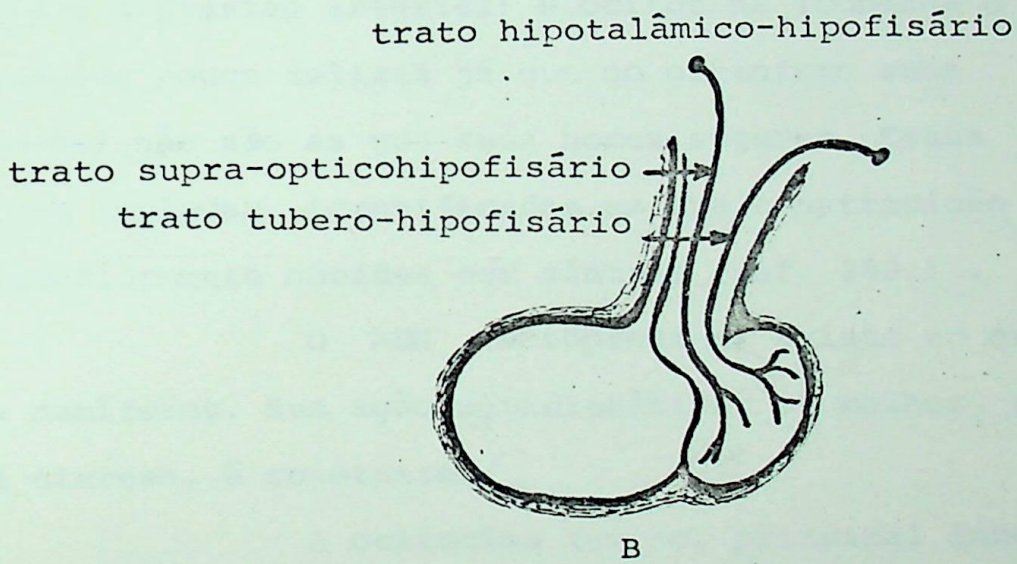
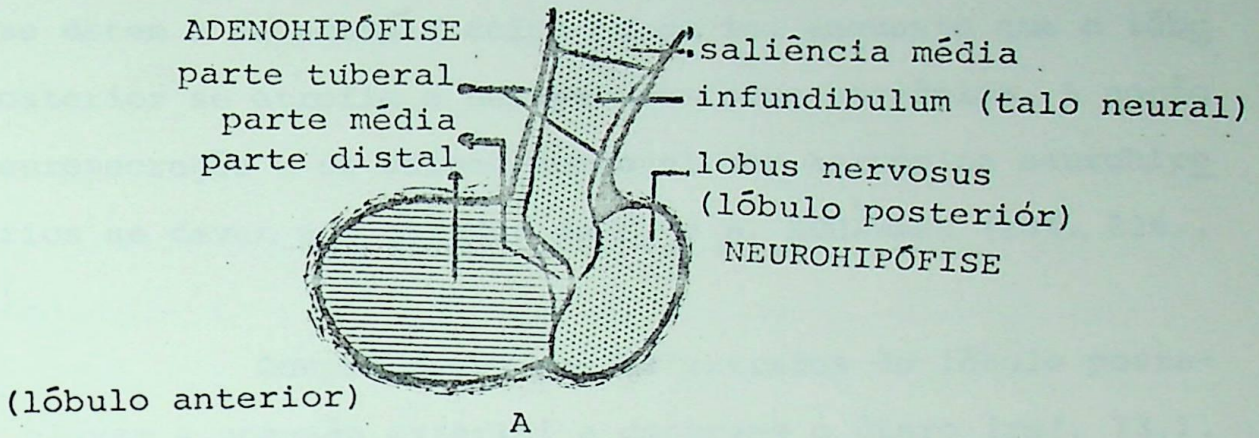


Fig. 2 - Hipófise humana. A: divisões; B: representação esquemática do trato hipotalâmico-hipofisário.

(trato hipotálamo-hipofisário) que se distribuem pelo lóbulo nervoso da hipófise. A neurosecreção desce a partir dos núcleos ao longo das fibras nervosas para finalmente se depositar e se concentrar no lóbulo posterior da hipófise. Seccionando as vias nervosas hipotálamo-hipofisárias, a neurosecreção se detem e se acumula acima do corte, enquanto que o lóbulo posterior se atrofia e desaparecem seus hormônios. A noção da neurosecreção e da origem neuronal dos hormônios neurohipofisários se devem aos estudos de H. e B. SCHÄRRER (ref. 226., 227.).

Comprovou-se que os extratos do lóbulo posterior elevam a pressão arterial e contraem o útero (ref. 73.). As substâncias ativas correspondentes se chamam vasopresina (eleva a pressão arterial) e ocitocina (contrae o útero) denominações pouco felizes já que no organismo suas principais funções não são as que seus nomes sugerem. Estas substâncias foram isoladas, identificadas em sua constituição química e posteriormente obtidas por síntese (ref. 280.) .

O ADH (vasopresina) existe em quase todos os mamíferos. Sua ação antidiurética, ou melhor, reguladora da diurese, é constante.

A ocitocina tem por principal função a expulsão de leite por contração de algumas células da glândula mamária .

O núcleo supraóptico é provavelmente o único local de formação do ADH , enquanto que o núcleo paraventricular seria a sede principal da produção e secreção da ocitocina (ref. 45., 222.) .

A ação dos extratos pituitários é expressa em unidades internacionais (U) . Esta unidade corresponde a atividade de 0,5 mg de pó seco do lóbulo posterior da hipófise do boi. Esta unidade é decimal, sendo mais usada a miliunidade (mU) .

A diabetes insípida (ref. 29., 30.), é um estado patológico da não secreção do ADH por deficiência dos núcleos supraópticos do hipotálamo ou da neurohipófise. Destruindo os núcleos da supraóptica provoca-se a diabetes insípida experimental (ref. 20., 240.). A poliúria da diabetes insípida difere daquela da diabetes sacarina porque na primeira a urina não contém glicose. A diabetes insípida é uma enfermidade humana (ref. 139., 163.) em que se observa um grande aumento da quantidade de urina, eliminação de 4 a 10 litros por dia, conhecendo-se casos de 43 litros diários (ref. 99., 248.) . O paciente bebe muito dia e noite, e tem uma urina clara, de pouca densidade e diluída. Privando de água, sofre uma sede intensa e seu sangue se concentra (ref. 98., 138., 139., 207.) .

Se a deservação da neurohipófise é total, observa-se uma poliúria permanente. Se for parcial (por exemplo, somente a extirpação do lóbulo neural posterior da hipófise), a diabetes é transitória e dura entre 3 a 5 dias (ref. 24., 106.). Às vezes entretanto, a neurohipófise degenera ou deixa de funcionar e aparece a poliúria que já se faz permanente depois de 4 a 15 dias . A lesão hipotalâmica não opera diretamente sobre o rim, de vez que se obtém poliúria ainda que os rins tenham sido previamente deservados. A

poliúria inicial precede a polidipsia (ref. 95., 247.).

Desenervando a hipófise ocasiona-se a atrofia da neurohipófise, com a desapareição dos hormônios que normalmente segrega, a vasopresina e a ocitocina.

A injeção de ADH diminui a quantidade de urina eliminada (ref. 137.). Esta diminuição é melhor observada se existe diurese hídrica. Administrando água (por sonda gástrica ou injeção) e injetando em seguida um extrato de lôbulo posterior da neurohipófise, a diurese hídrica é excassa ou falta por algumas horas, e até pode se chegar a anúria passageira (supressão da secreção urinária). Depois, entretanto, cessa o efeito da injeção e se produz a diurese, ainda que atrasada (fig. 3, 4) (ref. 73., 140.). Esta ação diurética é periférica uma vez que se observa tanto sobre o rim desenervado como sobre o rim isolado, mantendo-o vivo e em boa função por meio de uma irrigação artificial de sangue (ref. 113.) . Na diabete insípida é necessário praticar injeções subcutâneas de extrato de lóbulo posterior, que devem ser repetidas ao cabo de algumas horas. Esta moléstia se evita fazendo aspirar pó de lóbulo posterior nas fossas nasais, pois sua substância ativa se absorve através da mucosa. Atualmente usa-se a administração de vasopresina sintética, chamada pitressina (ref. 29., 139., 207.) .

O organismo é muito sensível às variações na secreção de ADH , inclusive em dose que não chega a modificar a pressão arterial .

O estímulo do hipotálamo com eletrodos excitadores no local (ref. 35., 126.) produz a diminuição da diure

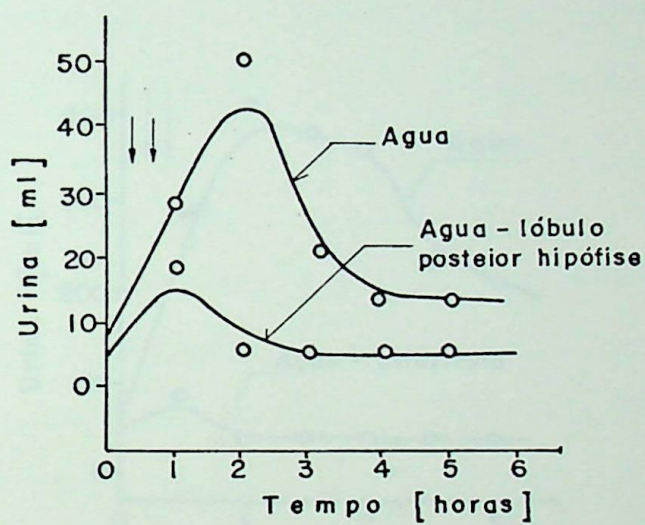


Fig. 3 - Ação antidiurética dos extratos de lóbulo posterior da hipófise. Coelho de 2 kg, 100 ml de água administrados com sonda gástrica (1ª flecha) e depois 1 ml de 20% de cozimento de lóbulo posterior da hipófise bovina (2ª flecha).

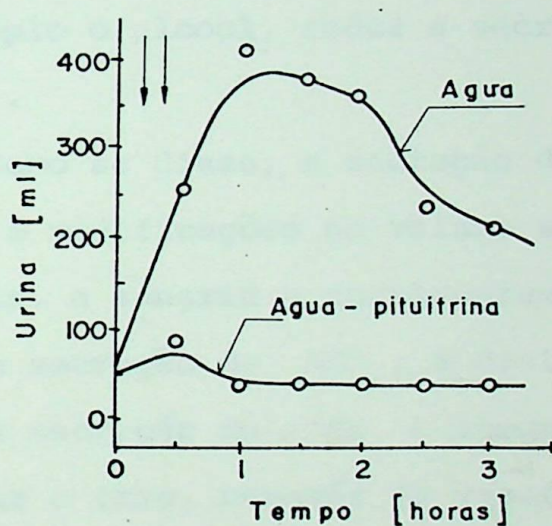


Fig. 4 - Ação antidiurética da pituitrina. Homem de 68 kg, ingestão de 1,5 litros de água (1ª flecha) e depois 1 ml de pituitrina intramuscular (2ª flecha) diurese somente com água: 1600 ml em 3 horas.

se .

A secreção do ADH se eleva por ação de fatores que aumentam a pressão osmótica, como a desidratação ou injeções de soluções hipertônicas. Em consequência diminui a diurese e o ADH é encontrado no sangue e na urina. Por outro lado, as injeções hipertônicas reduzem a secreção de hormônios e favorecem a diurese .

Por ação de certos reflexos, da dor, da emoção, de exercícios físicos ou de diversos agentes farmacológicos (ref. 15.) (acetilcolina, morfina, nicotina (ref. 48.) ' barbitúricos, ferritina, etc.), aumenta a secreção do ADH e se produz uma diminuição da diurese hídrica. Outras substâncias, como por exemplo o álcool, reduz a secreção de ADH e facilita a diurese .

Como se disse, a secreção de ADH parece corresponder também às modificações no volume sanguíneo efetivo . Assim a hemorragia, a sangria e torniquetes (ref. 21., 241., 289.) estimulam a secreção de ADH : a distensão da aurícula direita diminui a secreção de ADH e aumenta a diurese, e igual efeito produz o frio, através da vasoconstrição periférica e de aumento do volume de sangue nos vasos centrais .

Algumas substâncias podem provocar diureses ou não conforme sua ação em provocar a secreção ou não do ADH (ref. 196., 198., 263.). Resumindo, provocam aumento da secreção do ADH :

1. a elevação da pressão osmótica efetiva do plasma;
2. a diminuição do volume do líquido extracelular ;
3. a morfina, a nicotina, barbitúricos e outros agen

tes farmacológicos (ref. 15., 48.) ;

4. a dor, a emoção, o "stress" e exercícios físicos ' (ref. 87., 101.).

Provocam a diminuição da secreção do ADH (diurese) :

1. diminuição da pressão osmótica efetiva do plasma ;
2. aumento do volume de líquido extracelular ;
3. o álcool ;
4. a água.

2.5 - FORMAÇÃO DA URINA :

Ao lado de sua função depuradora que consiste na eliminação dos resíduos do metabolismo (nitrogênio, enxofre, substâncias hormonais, etc.) e de certas substâncias tóxicas, os rins cumprem importantes funções graças a seu mecanismo excretor : 1) regulam o volume do líquido extracelu - lar e o equilíbrio hídrico do corpo humano; 2) regulam o equi líbrío osmótico e o balanço iônico do plasma mediante a excre ção em maior ou menor quantidade de ions de calcio, sódio, potássio, cloro, etc.; 3) regulam o equilíbrio ácido-base do or ganismo, modificando o pH da urina segundo as necessidades.

O rim está formado por um grande número de elementos, de estrutura e função semelhantes, os nefrons, que constituem sua unidade anatômica e funcional. Calcula-se que em cada rim humano existe cerca de um milhão de nefrons. Cada nefron está formado por um corpúsculo de Malpighi e de um túbulo renal (figura 5).

O corpúsculo de Malpighi, situado no córtex renal, está constituído do extremo do túbulo renal, cuja parede é invaginada (penetração de uma alça em outra, intussuscep ção), para conter um novelo de capilares sinuosos e enrolados sobre si mesmos, o glomérulo. O glomérulo se interpõe entre duas arteriolas, a aferente e a eferente.

Do corpúsculo de Malpighi nasce o túbulo renal, que apresenta vários segmentos : o túbulo proximal, a alça de Henle, o túbulo distal e finalmente os tubos colecto-

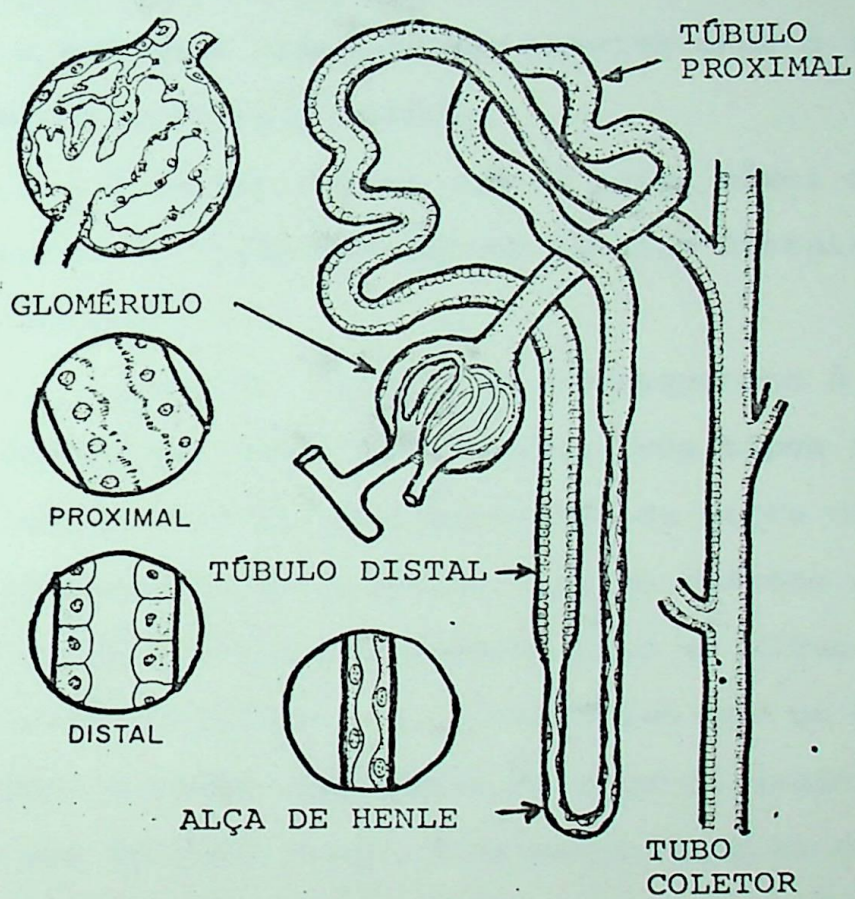


Fig. 5 - Esquema mostrando as características essenciais de um nefron típico do rim humano.

res.

O túbulo proximal consta de duas partes, uma "pars convoluta" situada no córtex renal próximo do glomérulo, e uma "pars recta" que se dirige até a medula formando a primeira porção da parte descendente da alça de Henle .

A alça de Henle está constituída em sua iniciação descendente por um segmento dilatado ("pars recta" do túbulo proximal) e por um segmento delgado de longitude variável. A parte ascendente da alça de Henle tem também um segmento delgado e uma zona dilatada que termina onde o túbulo tem contato com seu próprio glomérulo .

O túbulo distal começa neste nível e se estende até o ponto de união com outros túbulos distais para formar o tubo coletor .

Nem todos os nefrons correspondem à descrição anterior, de vez que foram assinalados três tipos fundamentais, presentes na maioria dos mamíferos. Na parte mais externa do córtex se encontra um primeiro tipo de nefrons curtos que carecem da porção delgada. O segundo tipo se situa na parte média e externa do córtex e se caracteriza por um curto segmento delgado; a parte ascendente da alça de Henle está formada somente por um tubo largo. O terceiro tipo se encontra na zona cortical mais profunda e corresponde aos nefrons compridos descritos inicialmente (ref. 200.) .

Calcula-se que no homem o segmento proximal mede de 12 a 24 mm; o segmento delgado de 0 a 14 mm ; a porção ascendente do túbulo distal de 6 a 18 mm e o túbulo contornado distal de 2 a 6 mm . O comprimento total do

nefron varia entre 20 e 44 mm . O diâmetro do glomérulo é bastante variável, alcançando em média uns 100 μ (ref. 169.).

Nos rins, um líquido semelhante ao plasma é filtrado aos túbulos renais (filtração glomerular). Conforme passa este filtrado glomerular pelos túbulos, seu volume é reduzido e sua composição é alterada pelos processos de reabsorção tubular (remoção de água e solutos do líquido tubular) e da secreção tubular (secreção de solutos para o líquido tubular) para formar a urina .

A comparação das composições do plasma e de uma amostra média de urina ilustra a magnitude de algumas destas variações (Tabela IV), e mostra a maneira como são eliminados os detritos, enquanto são conservados a água, eletrólitos e metabólitos importantes. Ademais, a composição da urina pode ser variada e muitos mecanismos reguladores homeostáticos minimizam ou impedem as variações na concentração do líquido extracelular modificando a quantidade de água e de diversos solutos específicos na urina.

Normalmente são filtrados 170 litros de líquido pelos glomérulos todos os dias, enquanto que o volume urinário médio por dia é aproximadamente de um litro e meio. A mesma carga de solutos pode ser excretada cada 24 horas num volume de urina de 500 ml , com uma concentração de 1400 mOsm/litro, ou num volume de 23,3 litros com uma concentração de 30 mOsm/litro, correspondente aos dois estados patológicos de antidiurese máxima e diabete insípida (Tabela V). Estas cifras demonstram dois fatos importantes : primeiro, que pelo menos 88% da água filtrada é reabsorvida (no caso da

T A B E L A I V

CONCENTRAÇÃO DE ALGUMAS SUBSTÂNCIAS
DE IMPORTÂNCIA FISIOLÓGICA NA URINA E NO PLASMA

SUBSTÂNCIA	PLASMA SANGUINEO	URINA
ÁGUA	90-93% do total	95% do total
GLICOSE	100 mg /100 ml	ZERO
SÓDIO	150 mEq/lt	150 mEq/lt
URÉIA	15 mg /100 ml	900 mg /100 ml
CREATININA	1 mg /100 ml	150 mg /100 ml

T A B E L A V

ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DA ÁGUA PRODUZIDOS PELA VASOPRESINA

Em cada caso a carga osmótica excretada é de 700 mOsm/dia.

	Taxa de Filtração glomerular [ml/min]	Porcentagem de água filtrada reabsorvida	Volume de urina em 24 horas [litros]	Concentração de urina [mOsm/litro]	Ganho ou Perda de água em excesso para o soluto [Lt/dia]
Urina Isotônica com o Plasma	125	98,8%	2,3	300	- - -
Urina Normal	125	99 %	1,5	542	- - -
Vasopresina (Antidiurese máxima)	125	99,8%	0,5	1400	+ 1,8
Sem vasopresina (Diabete insípida).	125	88 %	23,3	30	- 21

diabete insípida), ainda quando o volume de urina for de 23 litros; segundo, que a reabsorção do restante da água filtrada pode variar sem afetar a excreção total de solutos. Portanto, quando a urina é concentrada, a água é retida em excesso aos solutos, e, quando diluída, o corpo perde água em excesso com respeito aos solutos. Ambos os fatos tem importância na economia do organismo e na regulação da osmolaridade dos líquidos corporais .

Muitas substâncias são transportadas para fora a partir do líquido do túbulo proximal, porém o líquido obtido dos primeiros dois terços deste túbulo, por micropunção (punções feitas com micropipetas em áreas determinadas), é isosmótico com o plasma e provavelmente aparece assim até o extremo do túbulo proximal.

As variações da osmolaridade e do volume do líquido no túbulo distal e tubo coletor dependem da presença da vasopresina. Este hormônio aumenta a permeabilidade em relação a água do epitélio do túbulo distal e do tubo coletor . Quando está presente são excretados pequenos volumes de urina concentrada, porém, quando falta são eliminados grandes volumes de urina diluída.

Na presença da vasopresina a água abandona o túbulo distal e o líquido dentro dele é isosmótico a partir da porção média do túbulo em diante . O sódio é bombeado para fora e a água se move com ele, reduzindo mais ainda o volume do filtrado. O líquido isotônico entra logo no sistema de tubos coletores e baixa através das pirâmides medulares hipertônicas, onde a água sai da luz do tubo ao longo do gradiente :

osmótico. Cerca de 15% do filtrado é reabsorvido no túbulo distal por reabsorção isosmótica. Cerca de 4% final é reabsorvido nos tubos coletores formando uma urina concentrada. A quantidade total de água reabsorvida durante a antidiurese máxima é de 99,86% na cobaia privada de água e a urina é 6,4 vezes mais concentrada que o plasma. No homem o poder de concentração não é tão grande, porém 99,7% da água filtrada pode ser reabsorvida e a urina final pode conter 1400 mOsm/litro, concentração que é quase 5 vezes a do plasma. A osmolaridade máxima na urina do cão é aproximadamente 2500 mOsm/litros, na cobaia 3200 mOsm/litro e em certos roedores do deserto, tão alta como 5000 mOsm/litro (ref. 195.).

Quando falta a vasopresina, o epitélio do túbulo distal e do tubo coletor é relativamente impermeável à água. Portanto, o líquido permanece hipotônico e fluem grandes quantidades à pelvis renal. No homem a osmolaridade da urina pode ser tão baixa como 30 mOsm/litro. A impermeabilidade das porções distais do nefron não é absoluta. Junto com o sal que é bombeado para fora a partir do líquido tubular e do tubo coletor, se reabsorve cerca de 8% do líquido filtrado na ausência de vasopresina. Entretanto no homem pode ser excretado até 12% do líquido filtrado e o fluxo de urina pode alcançar 16 ml/min ou mais. Os efeitos sobre o metabolismo hídrico diário da falta ou ausência de vasopresina estão resumidos na tabela V. Uma vez que é mais fácil submergir um densímetro numa amostra de urina do que determinar sua osmolaridade usa-se geralmente na clínica a densidade como índice de concentração de urina. A densidade de um ultrafiltrado de

plasma é 1,010 , enquanto que uma amostra de urina muito con centrada é cerca de 1,035 . Entretanto deve-se lembrar que a densidade de uma solução depende da natureza bem como do núme ro de partículas de soluto, sendo pois esta medida imprecisa.

A diurese aquosa produzida por beber grandes ' quantidades de líquidos hipotônicos, inicia cerca de 15 mi nutos depois da ingestão de uma carga de água e alcança seu máximo em aproximadamente 40 minutos. O retardo representa o tempo necessário para que a água se absorva, se iniba o me canismo secretor da vasopresina e se metabolize a vasopresina previamente circulante (ref. 195.) .

Enquanto se excreta uma carga osmótica média , o fluxo máximo de urina que se pode produzir durante uma diu rese aquosa é 16 a 20 ml/min. Ingerindo água a uma taxa mais rápida que esta por qualquer espaço de tempo, o edema das células devido a captação de água do líquido extracelular hipotônico se agrava e aparecem os sintomas de intoxicação a quosa ou hiper-hidratação. O edema das células no encéfalo causa convulsões e coma e conduz eventualmente à morte. A in toxicação aquosa também pode ocorrer quando a ingestão de á gua não se reduz depois da administração da vasopresina exóge na ou de secreção de vasopresina endógena em resposta aos es tículos não osmóticos, como por exemplo o trauma cirúrgico. O corre também quando da administração excessiva de soro .

Os solutos que não são reabsorvidos nos túbu los proximais exercem um efeito osmótico apreciável ao diminu ir o volume de líquido tubular e elevar sua concentração. Por tanto retém água nos túbulos e aumenta o volume de líquido i

osmótico. Existe um limite para a quantidade de sódio que pode ser ativamente transportado fora dos ramos ascendentes das alças de Henle. Quando existem nas alças volumes muito grandes de líquido isotônico proveniente de túbulos proximais, esta quantidade de sódio se torna inadequada para impedir a diluição por líquido isotônico do líquido hipertônico nos interstícios medulares. Uma quantidade maior de líquido passa através das alças e devido à diminuição do gradiente osmótico ao longo das pirâmides medulares é reabsorvida menos água nos tubos coletores. Este aumento resultante no volume de urina chama-se diurese osmótica. A diurese osmótica é produzida pela administração de compostos como o manitol e alguns polissacarídeos, os quais são filtrados mas não reabsorvidos. Também é produzido por substâncias que ocorrem naturalmente quando se apresentam em quantidades que excedam à capacidade dos túbulos para reabsorvê-las. A diurese osmótica pode também ser produzida pela infusão de grandes quantidades de cloreto de sódio ou de uréia .

É importante reconhecer a diferença entre diurese osmótica e diurese aquosa. Na diurese aquosa a água reabsorvida nas porções proximais do nefron é normal e o fluxo máximo de urina que se pode produzir é de 16 ou 20 ml/min . Na diurese osmótica o aumento no fluxo de urina se deve à reabsorção diminuída de água nos túbulos proximais e podem ser produzidos grandes fluxos urinários. Quando a carga de soluto excretado está aumentada, a concentração da urina se aproxima da do plasma (fig. 6 e 7) apesar da secreção máxima de vasopresina, uma vez que uma fração cada vez maior da urina excre

tada é um líquido isotônico dos túbulos proximais. Se num animal com diabetes insípida se produz uma diurese osmótica, a concentração de urina sobe pela mesma razão .

Durante a diurese osmótica se perde quantidades apreciáveis de água e, se por qualquer razão, está impedido o aumento compensador na ingestão de água determinado pelo mecanismo hipotalâmico da sede, apresenta-se uma desidratação grave. Por exemplo os pacientes comatosos a quem se administram alimentos ricos em proteínas por sonda, apresentam hemocentrificação a menos que se aumente a ingestão de água. A quantidade de água necessária para repor a água excretada com os produtos osmoticamente ativos produzidos pelo metabolismo proteico pode ser muito grande .

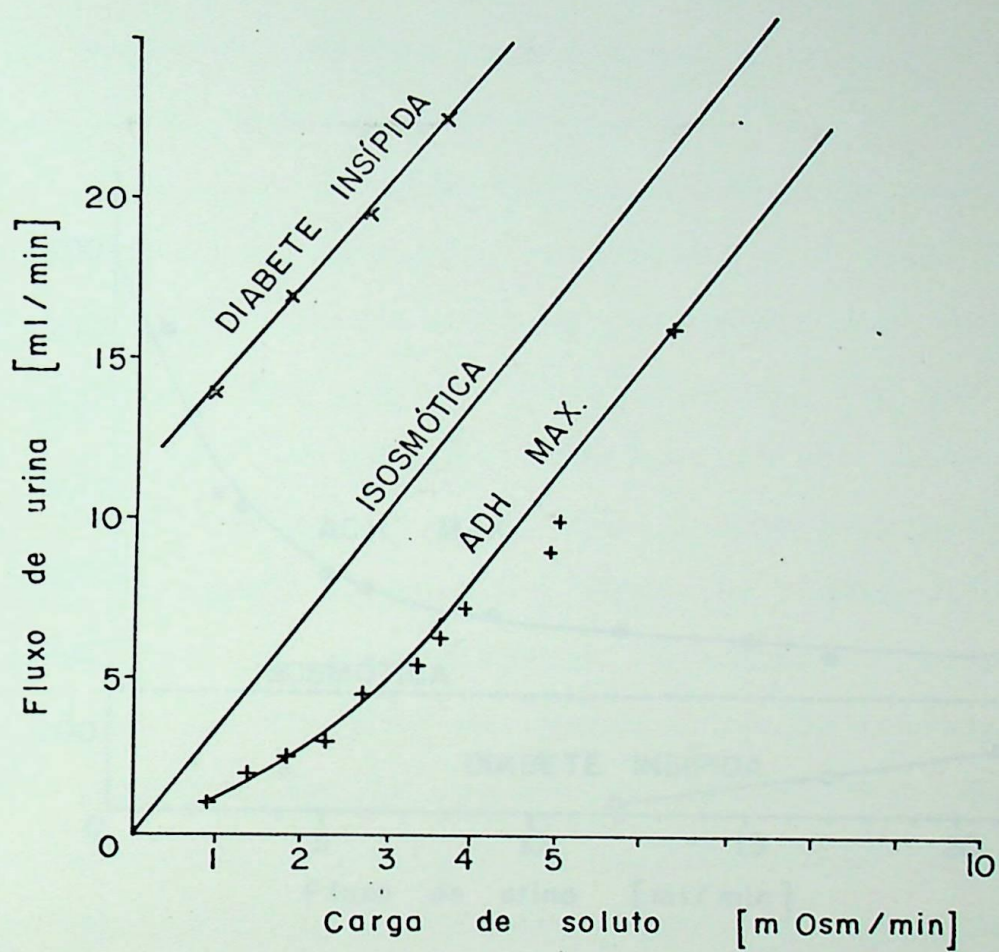


Fig. 6 - Relação aproximada entre a concentração de urina e o fluxo urinário na diurese osmótica no homem.

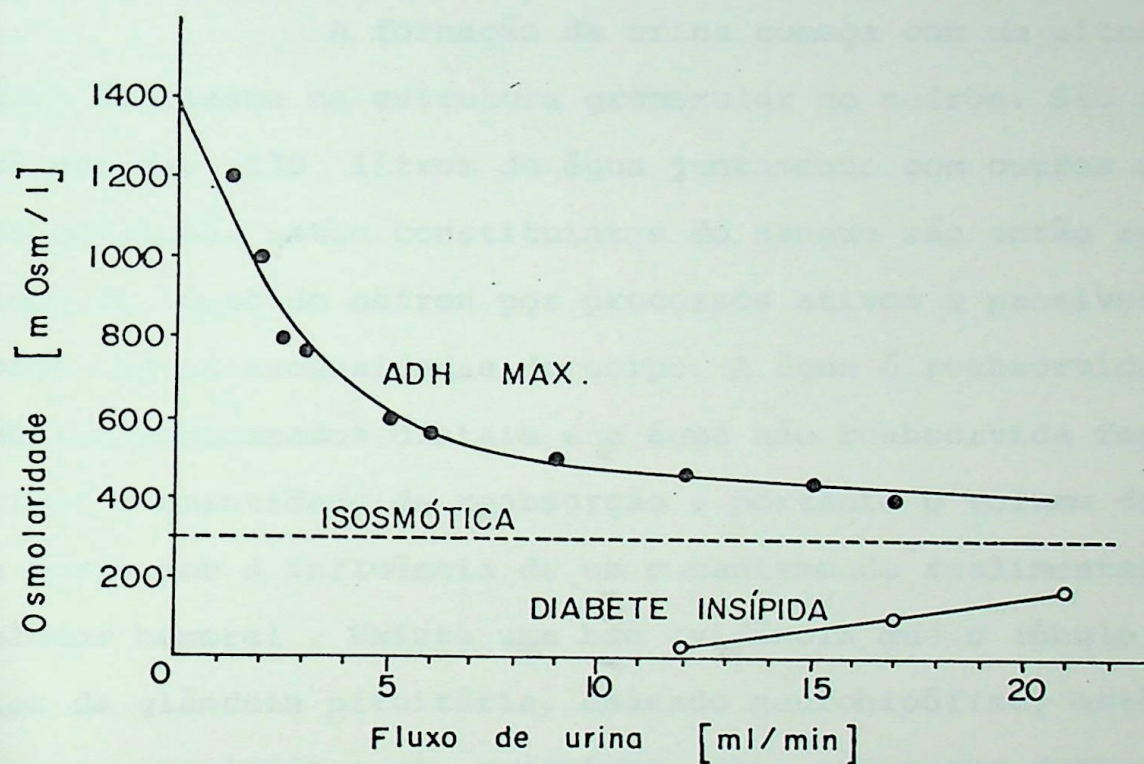


Fig. 7 - Diurese osmótica no homem. Relação aproximada entre osmolaridade da urina e fluxo urinário. A linha pontilhada indica a concentração na qual a urina é isosmótica com o plasma.

2.6 - RESUMO :

Existem muitos mecanismos que controlam o balanço de água no corpo humano. O ato de beber água é regulado pelo controle hipotalâmico da sede. A perda de água pode ocorrer pelo ar expirado dos pulmões, evaporação da pele ou excreção urinária. A perda de água através da expiração e evaporação não está sob controle do mecanismo regulador de água, porém a perda de água na urina está.

A formação da urina começa com um ultrafil - trado do plasma na estrutura glomerular do nefron. São filtrados por dia 170 litros de água juntamente com outros compostos químicos. Estes constituintes do sangue são então reabsorvidos ao longo do nefron por processos ativos e passivos de acordo com as necessidades do corpo. A água é reabsorvida nos túbulos contornados distais e a água não reabsorvida forma a urina. A quantidade de reabsorção e portanto o volume de urina varia sob a influência de um mecanismo de realimentação regulador humoral . Existe uma boa evidência que o lóbulo posterior da glândula pituitária, chamado neurohipófise, está diretamente envolvido neste mecanismo, pois que a sua destruição produz uma condição na qual grandes quantidades de água são expelidas pela urina (a diabete insípida). Esta condição é aliviada quando extratos da neurohipófise são injetadas no sangue. O hormônio que intervem neste mecanismo foi identificado como o ADH (hormônio antidiurético), conhecido também como vasopresina. Sua liberação a partir da neurohipófise é regulada por impulsos nervosos no hipotálamo, os quais são dispara-

dos ou pelo aumento da osmolaridade do volume extracelular ou pela diminuição deste volume. Estes dois estímulos agem a fim de conservar a osmolaridade do volume extracelular a um certo valor constante de aproximadamente 300 miliOsmols por litro. Existem outros estímulos que causam a liberação do ADH incluindo o medo, o fumo, uma grande variedade de drogas, o álcool, etc.

A localização e natureza exata dos receptores que respondem a variações de osmolaridade (os osmorreceptores) ou a variações de volume (os receptores de volume, baroreceptores ou valoceutores) é matéria de muita discussão. Sua própria existência é questionada. Porém é ponto pacífico que algo deteta as variações na osmolaridade e no volume de líquido extracelular (especialmente do plasma) e informa ao hipotálamo, o qual libera o ADH e informa o córtex cerebral a fim de provocar a sede (fig. 8) .

O rim é considerado como afetado pelo ADH nos locais de reabsorção de água, especialmente nos túbulos distais, onde acredita-se que o ADH varia a permeabilidade (em relação à água) destas estruturas. Estando ausente o ADH do sangue, o fluxo de urina é máximo e portanto não há muita reabsorção nos rins. Quando está presente uma grande quantidade de ADH, o fluxo de urina é muito reduzido, porém não é cortado completamente devido a uma quantidade mínima de urina ' que é necessária para excretar nitrogênio e outros resíduos ' produzidos pelo metabolismo. O ADH é removido do sangue por excreção na urina e decomposição química no fígado.

Fisiologistas tem estudado este mecanismo pela

observação da resposta do corpo a diferentes excitações. A ingestão de água pura dilui o volume extracelular. A resposta é a variação da taxa de ADE e o desejo (ou não) de beber. Com a variação do volume de urina e a sede, as realimentações se processam provocando um equilíbrio na osmolaridade e no volume de líquido corporal (fig. 3) .

Os principais estádos patológicos deste mecanismo são a desidratação (diminuição do volume de líquido corporal), a hiper-hidratação ou intoxicação hídrica (aumen- to do volume de líquido corporal) e a diabete insípida (não secreção do ADH), provocando uma quebra na malha de realimentação.

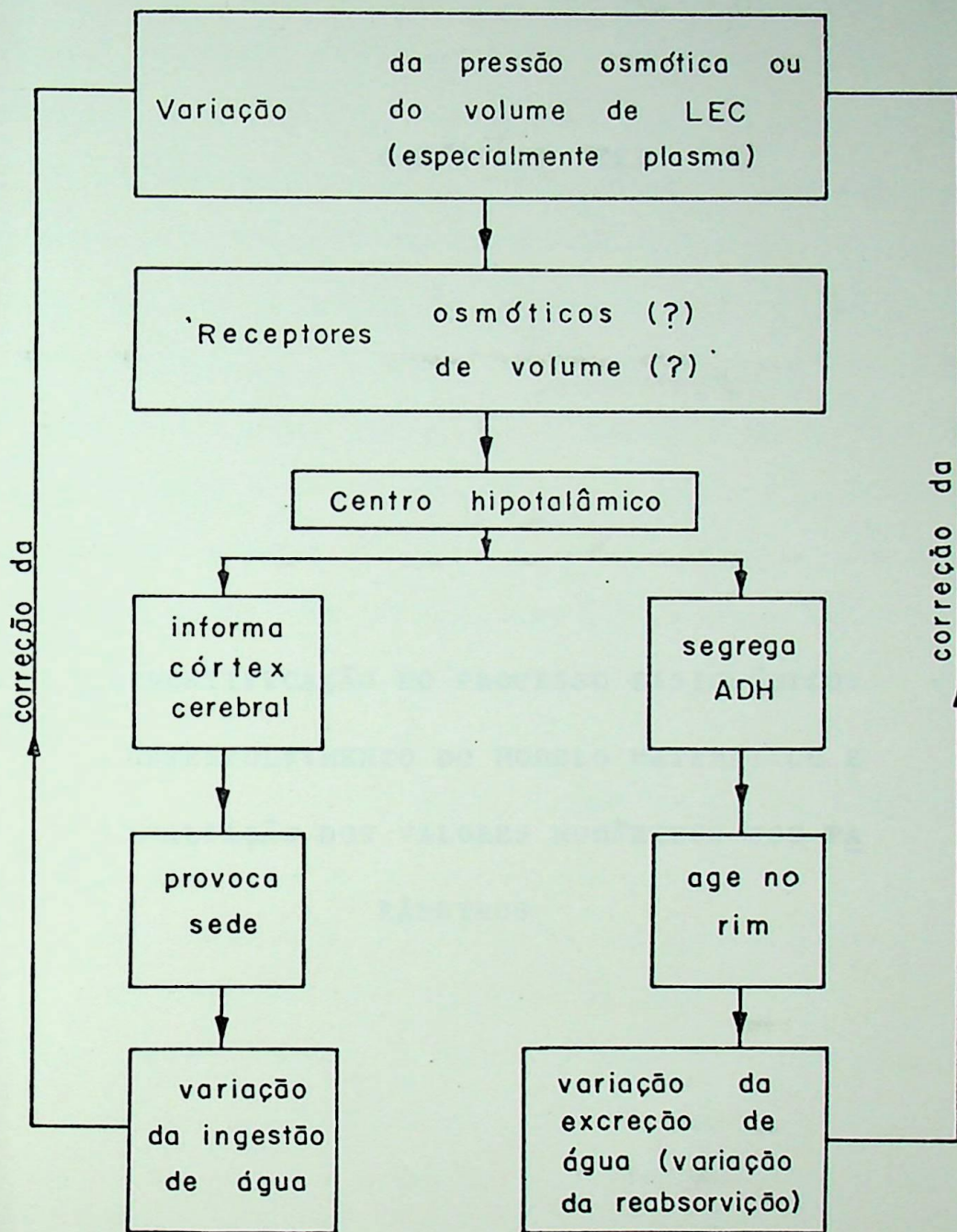


Fig. 8 - Fluxograma do controle do equilíbrio hídrico dos mamíferos.

CAPÍTULO III

IDENTIFICAÇÃO DO PROCESSO FISIOLÓGICO:
DESENVOLVIMENTO DO MODELO MATEMÁTICO E
AVALIAÇÃO DOS VALORES NUMÉRICOS DOS PA
RÂMETROS

3.1 - INTRODUÇÃO :

Um diagrama em blocos do sistema a ser identificado é mostrado na figura 9 . Neste modelo foi feita uma aproximação pois que a liberação de ADH é dependente unicamente do volume do plasma (P) e somente de maneira indireta ' dependente da osmolaridade (Osm). Isto foi feito sob o pressu^{po}posto de que uma variação de volume do plasma resulta na vari^{ação} de osmolaridade, uma vez que a tonicidade do plasma flutuará conforme a água entre ou deixe os espaços vasculares . Este pressuposto é válido desde que o número de Osmols derivados de íons no plasma não suporta uma variação grande e rápi^{da}. Isto foi feito porque existem dados fisiológicos relacionando a tensão mecânica da água com a velocidade de secreção de ADH .

As atividades fundamentais do sistema são :

- a) o processo de ingestão de água ;
- b) a função que relaciona o volume de plasma (P) e a velocidade de liberação do ADH ;
- c) a função que relaciona a taxa de concentração de ADH no plasma e o fluxo urinário (U) ;
- d) a função que relaciona a osmolaridade (Osm) da bebi^{da} ingerida, o volume do plasma (P) e uma constante que diz respeito a absorvição intestinal (ou perda intestinal).

A malha se fecha relacionando a velocidade ' do fluxo urinário (U) com o volume do plasma (P) .

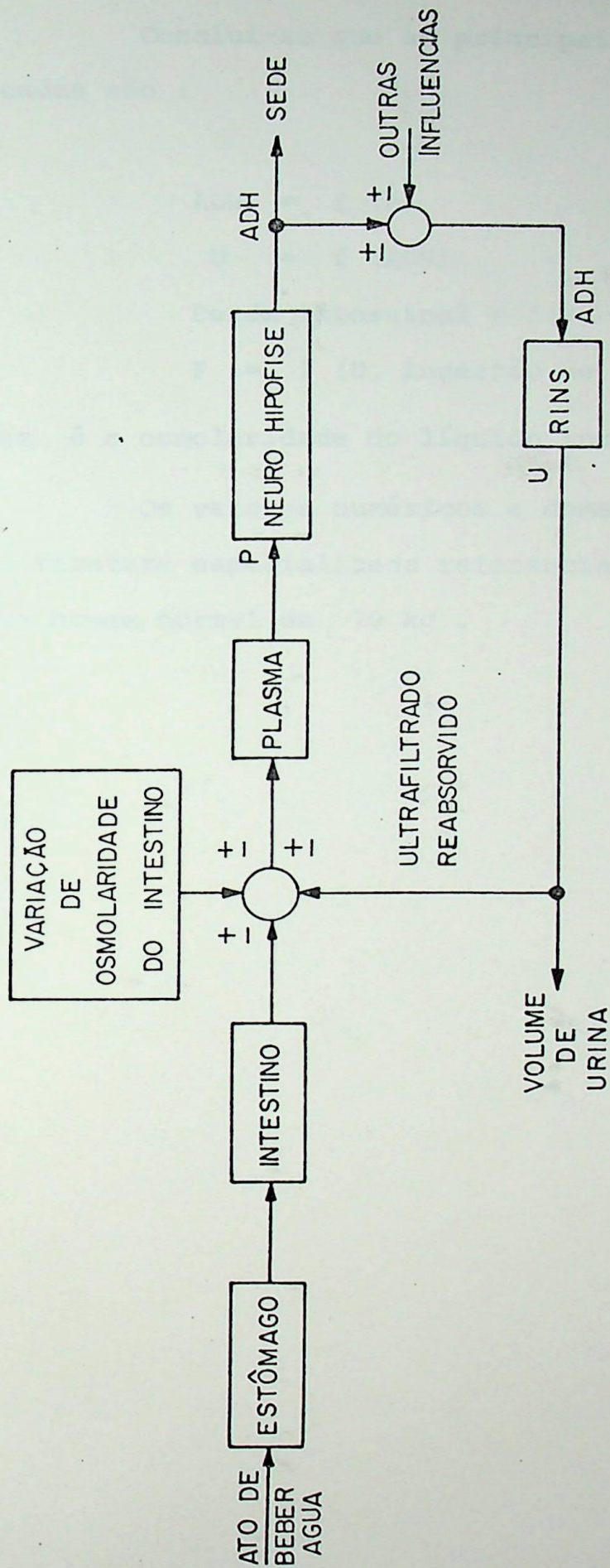


Fig. 9 - Diagrama em blocos do sistema de controle do equilíbrio hídrico.

Conclui-se que as principais funções a serem identificadas são :

$$ADH = f (P)$$

$$U = f (ADH)$$

$$\text{Perda intestinal} = f(P, Osm)$$

$$P = f (U, \text{ ingestão de água})$$

onde Osm é a osmolaridade do líquido intestinal .

Os valores numéricos e demais dados foram obtidos na literatura especializada referenciada. O modelo adotado foi um homem normal de 70 kg .

3.2 - O PROCESSO DE INGESTÃO E O ESTÔMAGO :

A água ingerida entra no estômago e daí passa ao intestino delgado de onde é transportada ao plasma através da membrana intestinal. A velocidade de variação de água no estômago pode ser descrita pela equação

$$\frac{dE}{dt} = B - k_1 E \quad (1)$$

onde E é o volume de água no estômago em litros, B a velocidade de beber em litros por hora, k_1 a constante de velocidade de perda no estômago (Fig. 10).

A solução da eq. (1) será uma exponencial da forma

$$E = \frac{B}{k_1} [1 - \exp(-k_1 t)]$$

onde $1/k_1$ é a constante de tempo .

No modelo adotado verifica-se que não há nenhum transporte de água através das paredes do estômago.

Numerosos cientistas estudaram a resposta renal à rápida ingestão de água, especialmente E.J. BALDES e F.H. SMIRK em 1934 (ref. 22.); J.W. CZACZKES, C.R. KLEEMAN e M. KOENIG em 1964 (ref. 71., 72.), ROBERT F. PITTS em 1970 (ref. 200.) e J.C. DEHAVEN e N.Z. SHAPIRO em 1970 (ref. 79.). Na ingestão de um grande volume de água, adota-se como padrão cerca de um litro de água destilada à temperatura do corpo, bebida em cerca de 10 minutos por indivíduos normais. Isto significa que a velocidade de beber (B) será

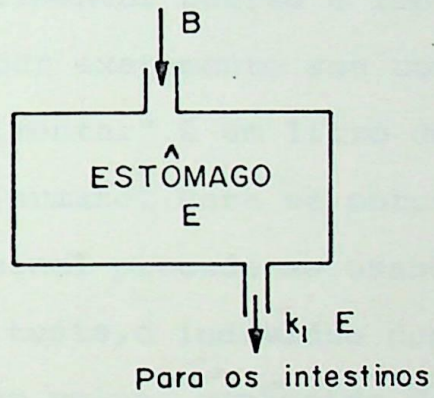


Fig. 10 - O primeiro compartimento: o estômago.

$$B = 6 V \quad [\text{litros/hora}]$$

para 10 minutos ou seja 0,167 horas, onde V é o volume consumido, em litros, no caso um litro .

Os três parâmetros determinantes da velocidade de esvaziamento do estômago são : o volume do bolo alimentar, sua pressão osmótica e sua composição química (ref.77., 141., 269.). Conforme diz H.D. DAVENPORT (ref. 77.) o "bolo alimentar pode ser qualquer coisa desde uma mistura de lama e papa de mingau distribuido a um estudante residente durante a madrugada num porão de um laboratório até uma leve refeição de lagosta e champanha feita à meia noite ao som de "Soft music" e em companhia de uma bonita mulher". A generalização do bolo alimentar padrão é impossível e qualquer ensaio deve qualificar exatamente sua composição. No caso em estudo o "bolo alimentar" é um litro de água destilada à temperatura do corpo humano. Para se obter o valor da velocidade da perda intestinal procede-se usando o chamado "serial test meal". Neste teste, o indivíduo depois de ter seu estômago lavado ingere um volume conhecido de bolo alimentar. Depois de algum tempo, por exemplo 15 minutos, o estômago é esvaziado tão completamente quanto possível e mede-se o volume e composição do material recuperado.

Testes feitos por J.E. THOMAS em 1957 (ref. 269.), J.H. HUNT em 1959 (ref. 141) e H.D. DAVENPORT em 1961 e 1970 (ref. 77.) permitem concluir o que se segue. A velocidade do esvaziamento do estômago é proporcional ao volume presente no estômago, o que está de acordo com o modo

lo da equação (1) :

$$k_1 = \frac{B - \dot{E}}{E}$$

Segundo H.D. DAVENPORT (ref. 77.), se a velocidade de esvaziamento é função do volume, então o conceito de "tempo de esvaziamento" ou o tempo necessário para que os últimos traços do bolo alimentar deixem o estômago é inexpressivo no caso de esvaziamento rápido. A velocidade de esvaziamento é pouco variável de indivíduo para indivíduo, e considera-se o valor de

$$k_1 = 4 \text{ [hora]}^{-1}$$

razoável para a simulação. Logo, da equação (1) :

$$\frac{dE}{dt} = B - 4E \quad (2)$$

o que fornece um volume em estado estável no estômago, de

$$E = \frac{B}{4} = \frac{6V}{4} = 1,5V \quad \text{[litros]}$$

O primeiro problema ao simular a diurese é a forma aproximada pela qual a água ingerida alcança o interior do corpo humano. Para este propósito foi construído um modelo que representa um sistema simples de dois compartimentos. O primeiro compartimento simula o estômago descarregando somente para o segundo compartimento, que representa o trato intes

tinal. Logo não existe água entrando diretamente para o corpo no segundo compartimento e a velocidade de descarga no intestino pode ser ajustada alterando-se um simples parâmetro .

Observa-se também que no modelo não foi considerado o eventual transporte de líquido do estômago diretamente para o plasma .

tinal. Logo não existe água entrando diretamente para o corpo no segundo compartimento e a velocidade de descarga no intestino pode ser ajustada alterando-se um simples parâmetro .

Observa-se também que no modelo não foi considerado o eventual transporte de líquido do estômago diretamente para o plasma .

3.3 - A AÇÃO NO TRATO INTESTINAL :

O intestino delgado é o lugar de absorção de líquidos ingeridos e a área superficial da mucosa intestinal é muito grande. Pode-se supor que a área da mucosa intestinal de um homem adulto normal é de 75.000 cm^2 e de seu cólon 2.500 cm^2 (ref. 77.). As microrrugosidades das células epiteliais do intestino aumentam sua área superficial de 600 vezes. Consequentemente a área total absorvível do intestino delgado do homem é cerca de 4.500 m^2 . A capacidade de absorção do intestino delgado está normalmente longe de exceder suas necessidades, pois mais de 50% do intestino pode ser removido por cirurgia sem que haja efeitos danosos na absorção normal (ref. 77.).

A água no intestino é absorvida pelo sangue a uma velocidade que depende essencialmente da diferença de osmolaridade entre o sangue e o conteúdo intestinal (ref. 150.) A velocidade da variação de volume de água no intestino pode ser descrita como (fig. 11) :

$$\frac{dI}{dt} = k_1 E - k_2 I \quad (3)$$

onde I é o volume de água no intestino (em litros) e k_2 o parâmetro da velocidade de perda (transporte) intestinal, que é função da diferença de osmolaridade entre sangue e conteúdo intestinal. Despreza-se neste modelo a perda de água nas fezes. Observa-se que o modelo tem parâmetros concentrados em

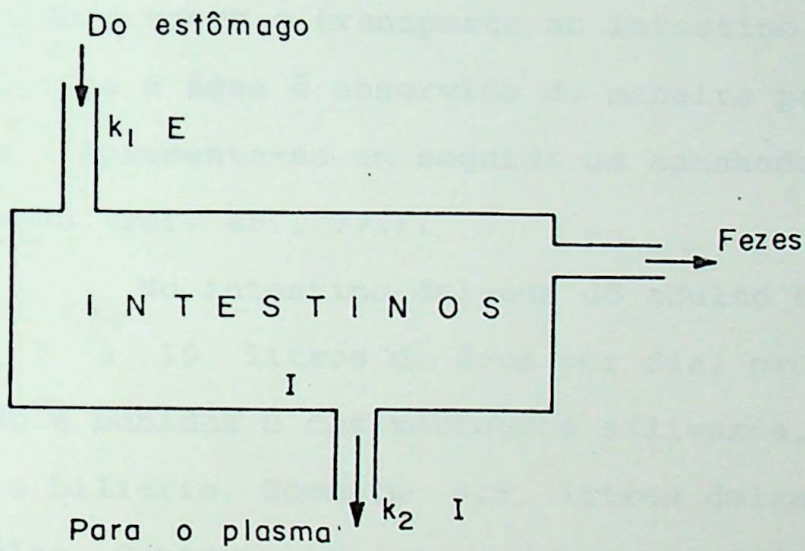


Fig. 11 - O segundo compartimento: os intestinos.

quanto que na realidade a absorção se dá de maneira distribuída nos 4500 m² da área total da mucosa intestinal .

Desde que k_2 não é uma constante, a solução da equação (3) deve ser procurada usando-se, por exemplo, o método do fator integrante, cujo resultado final é :

$$I = k_1 \exp \left[\int k_2 dt \right] \int E \exp \left[- \int k_2 dt \right] + C \exp \left[\int k_2 dt \right]$$

onde C é uma constante de integração .

O valor de k_2 sob condições osmóticas diferentes não é bem estabelecido e sobre o transporte no intestino existe algum ' desacordo : se a água é absorvida de maneira passiva ou ativa e passiva . Apresenta-se em seguida um apanhado resumido desta discussão (ref. 46., 77.).

No intestino delgado do adulto normal entra ' cerca de 5 a 10 litros de água por dia, provenientes da alimentação e bebidas e das secreções salivares, gástrica, pancreática e biliária. Somente 0,5 litros deixam o intestino para o cólon. Conseqüentemente o intestino delgado absorve água a uma velocidade de 200 a 400 ml/hora; esta é na realidade uma taxa mínima. A máxima velocidade, se existe algum limite superior, é imposta não por qualquer propriedade da mucosa intestinal porém pela habilidade do corpo em suportar uma grande carga de água .

Conforme exposto, dos 5 a 10 litros de água que diariamente entram no intestino, alguns estão conti -

dos na dieta ingerida porém a maioria está nas secreções do próprio trato gastro-intestinal, onde age como agente lubrificante e como portador de enzimas digestivas. A tabela VI mostra o balanço médio do transporte de fluido do trato gastro-intestinal (ref. 46.).

A água é absorvida através do intestino delgado mas o principal local de absorção do bolo alimentar é a parte superior do trato intestinal. O fluxo livre (resultante) total de água através do intestino é igual à diferença entre o fluxo unidimensional do lumen do intestino ao fluido intersticial (e eventualmente para o sangue e linfa) e o fluxo oposto do fluido intersticial para o lumen do intestino. Quando se bebe um litro de água cerca de 50% é absorvido em 30 minutos. Desde que 50% de líquido isotônico entra no sangue em 2 ou 3 minutos, o fluxo do lumen para o sangue é cerca de dez vezes mais rápido que a absorção livre (ref. 116.). Isto significa que durante a absorção deve haver um fluxo de água do sangue para o lumen pouco mais lento do que aquele em direção oposta. A absorção livre é conseqüentemente a diferença entre dois fluxos muito grandes e opostos. Uma pequena variação em quaisquer dos fluxos individuais pode causar uma grande variação no fluxo livre (ref. 70.).

As trajetórias nas quais a água cruza a mucosa intestinal não são conhecidas. A mucosa se comporta como se fosse atravessada por pequenos poros cheios de água através dos quais a água pode se mover ao longo de um gradiente osmótico (ref. 62.).

A absorção de água é afetada pela pressão osmó-

T A B E L A VI

BALANÇO MÉDIO DO TRANSPORTE DE FLUIDO NO
TRATO GASTRO-INTESTINAL

	Velocidade de Troca de água [litros/dia]	Tempo em Trânsito
BOCA		1 min.
Dieta	+ 1,5	
Saliva	+ 1,5	
Valor Líquido <u>en</u> trando no estômago	+ 3,0	
ESTÔMAGO		1 a 3 horas
Suco gástrico	+ 3,0	
Valor Líquido <u>en</u> do nos intestinos	+ 6,0	
INTESTINOS		3 a 5 horas
Suco Biliário	+ 0,5	
Secreção Pancreática	+ 2,0	
Absorção	- 3,0	
Valor Líquido <u>en</u> trando no cólon	+ 0,5	
CÓLON		12 a 15 horas
Absorção	- 0,4	
Valor Líquido <u>excre</u> tado (fezes)	+ 0,1	

tica e composição eletrolítica do fluido no lumen. Embora a água possa ser absorvida contra um gradiente de pressão osmótica, existe um limite superior no qual cessa a absorção livre (ref. 91.).

Segundo H.D. DAVENPORT (ref. 77.) a água e os sais são absorvidos nos intestinos de maneira ativa e passiva. Durante a absorção passiva, a água e substâncias solúveis atravessam a mucosa intestinal através de poros preenchidos com água ao longo de gradientes osmóticos ou eletroquímicos. Entretanto sabe-se que a água e o sódio podem também ser absorvidos nos intestinos contra os gradientes osmóticos e eletroquímicos. Como isto é feito, é até agora desconhecido (ref 276.).

Contudo, segundo A.C. BROWN e E.J. MASORO (ref. 46.) o que determina o movimento de água entre o lumen intestinal e o sangue é um transporte passivo. Especificamente este transporte passivo é composto de :

- a) forças osmóticas produzidas pelos gradientes de concentração de solutos;
- b) diferenças de pressão hidrostática entre o lumen intestinal e os capilares ;
- c) a tendência de partículas do soluto, que estão sendo absorvidas, arrastarem também moléculas de água. Destes três processos, a força osmótica é provavelmente a mais importante e as demais podem ser desprezadas .

A absorção de água é também influenciada dire-

tamente pela absorção e distribuição de partículas dissolvidas, em contraste com a osmose, que depende do efeito de partículas dissolvidas em água. Em algumas circunstâncias, enquanto as partículas de soluto estão sendo absorvidas, a água se move na ausência de uma diferença osmótica ou mesmo contra o gradiente osmótico, desde que este não seja tão grande. O mecanismo deste movimento de água é desconhecido. Assumindo inicialmente a absorção como sendo passiva, tem-se na figura 12 a velocidade do movimento de água através da parede intestinal em função da osmolaridade do cloreto de sódio no lumen.

H.D. DAVENPORT (ref. 77.) sugere que a passagem da água através da mucosa intestinal, quando não existe gradiente osmótico, deve-se ao transporte ativo de sódio para o sangue, o que de outra parte causa a difusão passiva de água (Fig. 13). Embora a absorção gastro-intestinal tenha sido extensivamente estudada, existem poucos experimentos definitivos. Nenhum dos experimentos elimina um componente de transporte ativo na absorção da água. Em vez disso são periodicamente elaboradas hipóteses de absorção ativa, como por exemplo por R.B. FISHER e M.B. VISSCHER (ref. 173., 281., 282., 301.).

No modelo o parâmetro k_2 foi considerado como sendo uma função das duas forças de transporte ativo e passivo, conforme descrito acima (Fig. 14). Tem-se pois :

$$k_2 = -h_0 \text{ Osm} + h_2 + h_3 \text{ Osm} \quad (4)$$

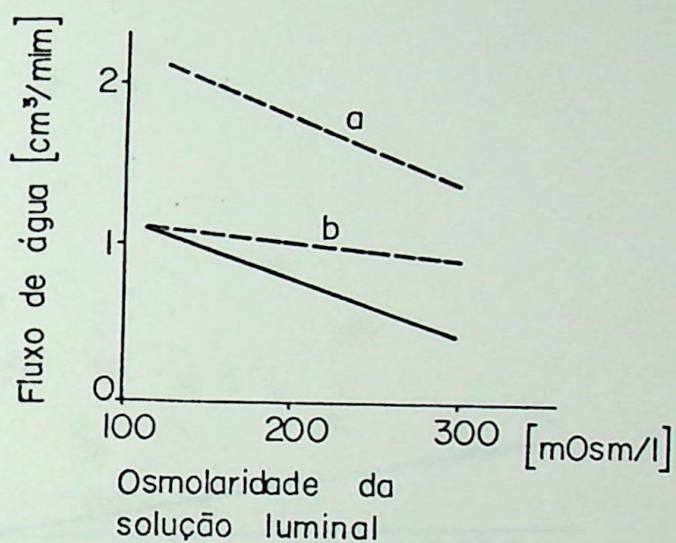


Fig. 12 - Velocidade do movimento passivo de água através das paredes do intestino em função da osmolaridade do cloreto de sódio no lumen intestinal. As duas curvas pontilhadas indicam os fluxos uni-direcionais, respectivamente lumen para o sangue (a) e sangue para o lumen (b). A curva abaixo mostra o curso livre resultante, igual a diferença entre os fluxos uni-direcionais.

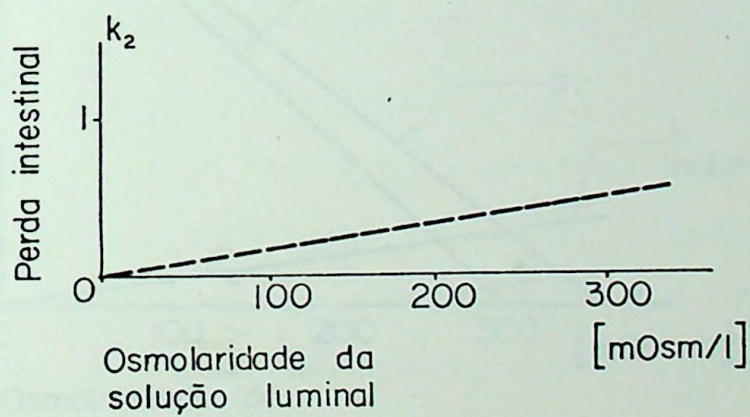


Fig. 13 - Velocidade do movimento ativo de água através das paredes do intestino.

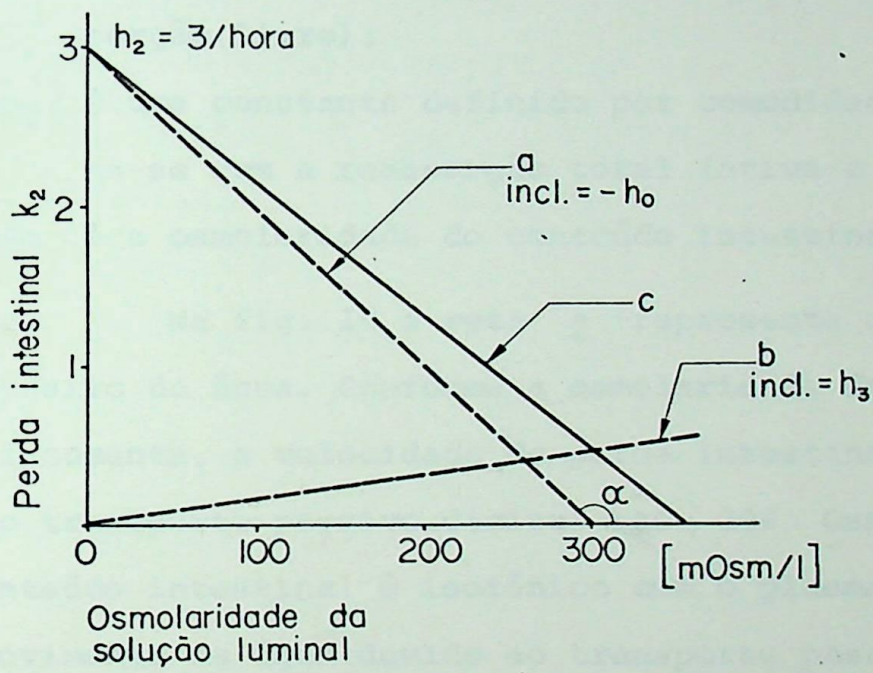


Fig. 14 - Composição das forças de transporte ativo e passivo.

e definindo :
$$h_1 = h_0 - h_3 \tag{5}$$

onde h_0 , h_2 e h_3 são as constantes da velocidade de perda intestinal, especificamente :

h_0 é a inclinação da reta correspondente ao transporte passivo;

h_3 é a inclinação da reta correspondente ao transporte ativo ;

h_2 é a velocidade de perda intestinal quando o volume ingerido é água pura e absorvido no intestino (absorção livre);

h_1 é uma constante definida por comodidade e relaciona-se com a reabsorção total (ativa e passiva) e

Osm é a osmolaridade do conteúdo intestinal.

Na fig. 14 a reta a representa o fluxo puramente passivo de água. Conforme a osmolaridade do conteúdo intestinal aumenta, a velocidade de perda intestinal correspondente ao transporte passivo diminui até 300 Osm/litro, quando o conteúdo intestinal é isotônico com o plasma e, portanto, o movimento de água devido ao transporte passivo é nulo (ref. 301.). A reta b representa o movimento de água devido a absorção ativa de sódio no sangue; quando o sódio não está presente, não existe movimento de água, porém, aumentando a concentração de sódio, sua absorção aumenta e a velocidade do movimento de água do intestino para o sangue também aumenta . A reta c é a soma gráfica das retas a e b .

O valor de h_2 , correspondente à velocidade '

de perda intestinal quando o volume ingerido é água pura, é facilmente obtido. E.B. REEVE e L. KULHALNEK (ref. 205.) indicam que neste caso a água é absorvida desde o intestino a uma velocidade constante de cerca de 3 por hora .

O valor de h_o pode ser obtido da curva da fig. 14 :

$$- h_o = \tan \alpha = \frac{h_2}{Osm} = \frac{3/h}{300 \text{ mOsm/l}}$$

$$- h_o = 0,01 \quad 1/mOsm - h$$

onde $- h_o$ é a inclinação da reta a (fig. 14).

O valor de h_3 , correspondente a velocidade ' de perda intestinal devido a absorção ativa de sódio no san gue, é mais trabalhoso para se avaliar . H.D. DAVENPORT (ref. 77.) indica que a velocidade de absorção média de água pura (absorção livre) para um homem de 70 kg é de 12 ml/min , enquanto que a velocidade de absorção média de um líquido sa lino isotônico através do duodeno de um cão é cerca de 0,4 ml/min . Pressupondo que as paredes intestinais de um homem têm a mesma composição e característica, portanto as mesmas propriedades do duodeno de um cão, tem-se uma relação de 30 entre a absorção passiva e ativa. A comparação de dados sob esta circunstância é passível de discussão, porém, a ordem de grandeza do parâmetro acredita-se ser verdadeira. O valor de h_3 pode ser então encontrado fazendo :

$$h_3 = \frac{h_o}{30} = \frac{0,01}{30} = 0,000333 \quad 1/mOsm - h$$

Logo tem-se :

$$h_1 = h_0 - h_3 = 0,01 - 0,000333 =$$

$$h_1 = 0,009667 \text{ l/mOsm} - h$$

Um outro fator que influenciará o parâmetro k_2 é a variação do volume de plasma e resultante diminuição da osmolaridade, quando a água no intestino é absorvida pelo sangue. A equação (4) relaciona somente o valor de k_2 com a osmolaridade do fluido intestinal. Atendendo a este objetivo multiplica-se o valor da equação (4) pela relação

$$\frac{P_N}{P}$$

onde P_N é o volume de plasma de um homem normal e P o volume real de plasma num determinado instante. Logo

$$k_2 = \frac{P_N}{P} [- h_0 \text{ Osm} + h_2 + h_3 \text{ Osm}]$$

e substituindo o valor da equação (5) :

$$k_2 = \frac{P_N}{N} [h_2 - h_1 \text{ Osm}] \quad (6)$$

Substituindo os valores numéricos na equação

(3) :

$$\frac{dI}{dt} = 4 E - k_2 I \quad (7)$$

Na equação (6) , considerando que o volume de plasma de um homem normal (P_N) de 70 kg é de 3,5 litros, tem-se :

$$k_2 = \frac{3,5}{P} [3 - 0,009667 \text{ Osm}] =$$

$$k_2 = \frac{1}{P} [10,5 - 0,0338345 \text{ Osm}]$$

ou

$$k_2 = \frac{1}{P} [10,5 - 0,03383 \text{ Osm}] \quad (8)$$

Conforme o volume do plasma aumenta acima do valor normal devido à absorção de água, a velocidade do influxo de água diminui .

3.4 - AÇÃO DO ADH NO PLASMA :

O terceiro compartimento considerado é o plasma. O volume do plasma é função da absorção e perdas intestinais, do volume de urina excretado (fig. 15) da transpiração e expiração, além das trocas com o líquido intersticial .

A velocidade de variação do volume do plasma pode ser identificada como

$$\frac{dP}{dt} = k_2 I - U - k_3 \quad (9)$$

onde P é o volume de plasma em litros, U é a velocidade do fluxo de urina, normalmente dada em milímetros por minuto e k_3 é discutido adiante. Desde que todas as unidades de velocidade de fluido têm sido dadas em litros por hora, e desde que

$$U \text{ [ml/min] } = 0,06 U \text{ [l/h]}$$

a equação (9) fica :

$$\frac{dP}{dt} = k_2 I - 0,06 U - k_3 \quad (10)$$

observa-se que nesta equação a absorção intestinal foi considerada como sendo um parâmetro concentrado. A inclusão das perdas de volume plasmático devido à expiração (nos pulmões) e à transpiração insensível (na pele) é extremamente simples : basta adicionar uma constante devida a estas perdas . O valor desta constante é

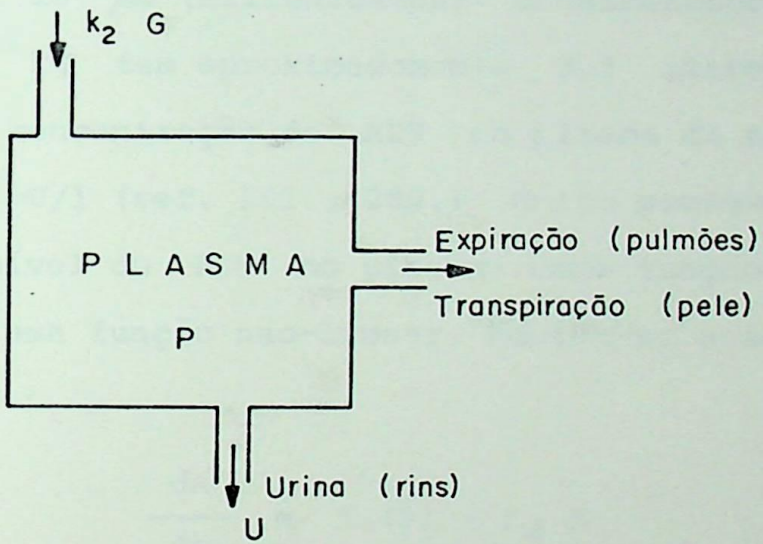


Fig. 15 - O terceiro compartimento: o plasma.

$$k_3 = \text{expiração} + \text{transpiração}$$

$$k_3 = 400 + 800 \text{ [cm}^3/\text{dia]}$$

ou

$$k_3 = 0,01667 + 0,03333 \text{ [1/h]}$$

$$k_3 = 0,05 \text{ [1/h]}$$

A variação no volume de plasma resulta numa variação na velocidade de liberação do ADH para o sangue. A relação exata entre esta variação de volume ou da osmolaridade do sangue e a liberação de ADH não é conhecida, pois o mecanismo exato de resposta não está totalmente entendido. Sabe-se que o nível de ADH no plasma de indivíduos normais varia de 3 a 15 mU (miliunidades). Considerando-se que um homem de 70 kg tem aproximadamente 3,5 litros de plasma, obtem-se uma concentração de ADH no plasma de aproximadamente 1 a 5 mU/l (ref. 161., 285.). Muito provavelmente esta variação de nível de ADH no plasma, como função do volume de plasma, é uma função não-linear. Adotou-se o seguinte modelo :

$$\frac{dA}{dt} = f(P) - k_4 A \quad (11)$$

onde A é o nível de ADH no plasma, em miliunidades, k_4 é um parâmetro relativo à distribuição do ADH no plasma e $f(P)$ é uma função não-linear.

Existe uma taxa normal de ADH no sangue quando o volume de plasma está a um nível normal, que no caso do modelo é de 3,5 litros. Um aumento no volume de plasma causa uma diminuição da secreção de ADH até que, sob condi -

ções de intoxicação hídrica considerável, o nível de ADH no sangue cai quase a zero . Por outro lado, uma diminuição de volume de plasma causa um aumento quase instantâneo na secreção de ADH . O aumento da secreção de ADH se dá a uma velocidade muito maior do que sua diminuição e isto é devido provavelmente a que as perdas de fluido causadas por hemorragias ou por desidratação aguda constituem um perigo muito maior à vida do que a intoxicação hídrica . É razoável esperar que este aumento na taxa de secreção de ADH tenha um limite superior devido à limitações fisiológicas (ref. 125.).

G.R. HARRIS (ref. 125.) propõe um modelo seccionalmente linear para a equação (11) cuja forma é apresentada na fig. 16 e equações que se seguem :

para $P \leq P_D$:

$$\frac{dA}{dt} = \overset{0}{R_1} - k_4 A$$

para $P_D < P \leq P_N$:

$$\frac{dA}{dt} = -k_5 P + k_6 - k_4 A$$

para $P_N < P \leq P_H$:

$$\frac{dA}{dt} = -k_7 P + k_8 - k_4 A$$

para $P > P_H$:

$$\frac{dA}{dt} = -k_4 A$$

onde P_N é o valor do volume de plasma de um homem normal, P_D é o limite do volume de plasma para que um indivíduo seja considerado desidratado, P_H é o limite para o caso de hiperhidratação, os parâmetros k_5 e k_6 são velocidades de variação de ADH com o volume de plasma no caso da desidratação e k_7 e k_8 é o mesmo para o caso da hiper-hidratação. O significado de \hat{A}_1 será discutido adiante.

A avaliação do parâmetro k_4 é simples. A. D. LAUSON (ref. 156.), W.H. SAWYER (ref. 219., 221.) e A. LEAF & C.H. COGGINS (ref. 161.) estimam que a vida média do ADH no homem seja de 10 a 20 minutos. L.G. WESSON Jr. (ref. 294.) fixa este valor em 20 min., o que corresponde a 0,333 horas. Segundo WESSON o valor de k_4 (velocidade de distribuição mínima de ADH) correspondente a vida média de 0,333 h é cerca de 2/hora. Este valor foi usado no modelo :

$$k_4 = 2/\text{hora}$$

A avaliação dos demais parâmetros é mais complexa. Segundo R.F. PITTS (ref. 200.) a velocidade de secreção de ADH varia entre 7,5 mU/h e 50 mU/h. Entretanto H.D. LAUSON (ref. 155.) estima que num homem normal a velocidade de secreção de ADH varia entre 0,1 a 0,8 mU por quilo de peso e por hora. Para um modelo de 70 kg, esta velocidade estaria entre 7 e 56 mU/h. G.R. HARRIS (ref.125)

propõe uma taxa de 20 mU/h para um homem normal com um volume de plasma normal (3,5 litros) . Desde que o modelo a ser adotado neste trabalho é não-linear, pressupõe-se uma variação de pouco menos de 7 a pouco mais de 56 mU/h e uma taxa normal de 20 a 25 mU/h para 3,5 litros de plasma .

De acordo com dados coletados por E.B. REEVE & L. KULHANEK (ref. 205.) quando a água do corpo humano é aumentada de 1,5% do peso do corpo, a velocidade de secreção de ADH cai quase a zero. Pressupondo que o aumento de água é distribuído somente no compartimento extracelular, por aproximação, tem-se um aumento no volume de plasma de 0,75 litros para um homem de 70 kg, o que permite afirmar que o volume de plasma do indivíduo hiper-hidratado, no modelo, será de 4,25 litros, ou

$$P_H = 4,25 \text{ litros}$$

Ainda E.B. REEVE & L. KULHANEK (ref. 205.) encontram uma velocidade de secreção de ADH de 60 mU/h quando a água do corpo humano diminui de aproximadamente 1% de peso do corpo. Isto corresponde a uma diminuição do volume de plasma de cerca de 0,5 litros no modelo adotado, ou seja, o volume de plasma do indivíduo desidratado, no modelo, será de três litros, ou

$$P_D = 3 \text{ litros}$$

Do que se conclui que a variação do eixo dos y da função $f(P)$ será de menos de 7 a 60 mU/h e a variação do eixo dos x será de $P_D < 3$ litros a $P_H > 4,25$ litros. A par

tir dos valores expostos, determina-se os valores dos pontos de quebra da curva da fig. 16 , ou seja :

$$\text{para } P_D < P \leq P_N$$

$$\text{ou } 3 < P \leq 3,5 \text{ litros}$$

cálculo de k_5 (fig. 16) :

$$-k_5 = -\tan(180-\alpha) = +\tan \alpha = -\frac{60 - 20 \text{ [mU/h]}}{3 - 3,5 \text{ [l]}}$$

$$\therefore -k_5 = \frac{40}{0,5} = 80 \text{ [mU/h/l]}$$

onde k_5 é a inclinação da reta

$$y - 20 = -k_5 (x - 3,5)$$

e α é o ângulo que esta reta faz com o eixo dos x .

Cálculo de k_6 :

$$k_6 = \frac{dA}{dt} + k_5 P + k_4 \hat{A}_1$$

no ponto B (fig. 16) :

$$k_6 = 20 + (80) (3,5) + (2) (60)$$

$$k_6 = 420 \text{ [mU/h]}$$

onde $\hat{A}_1 = 60 \text{ mU}$ pode ser considerado como condição inicial para o ponto teórico onde $P = 0$.

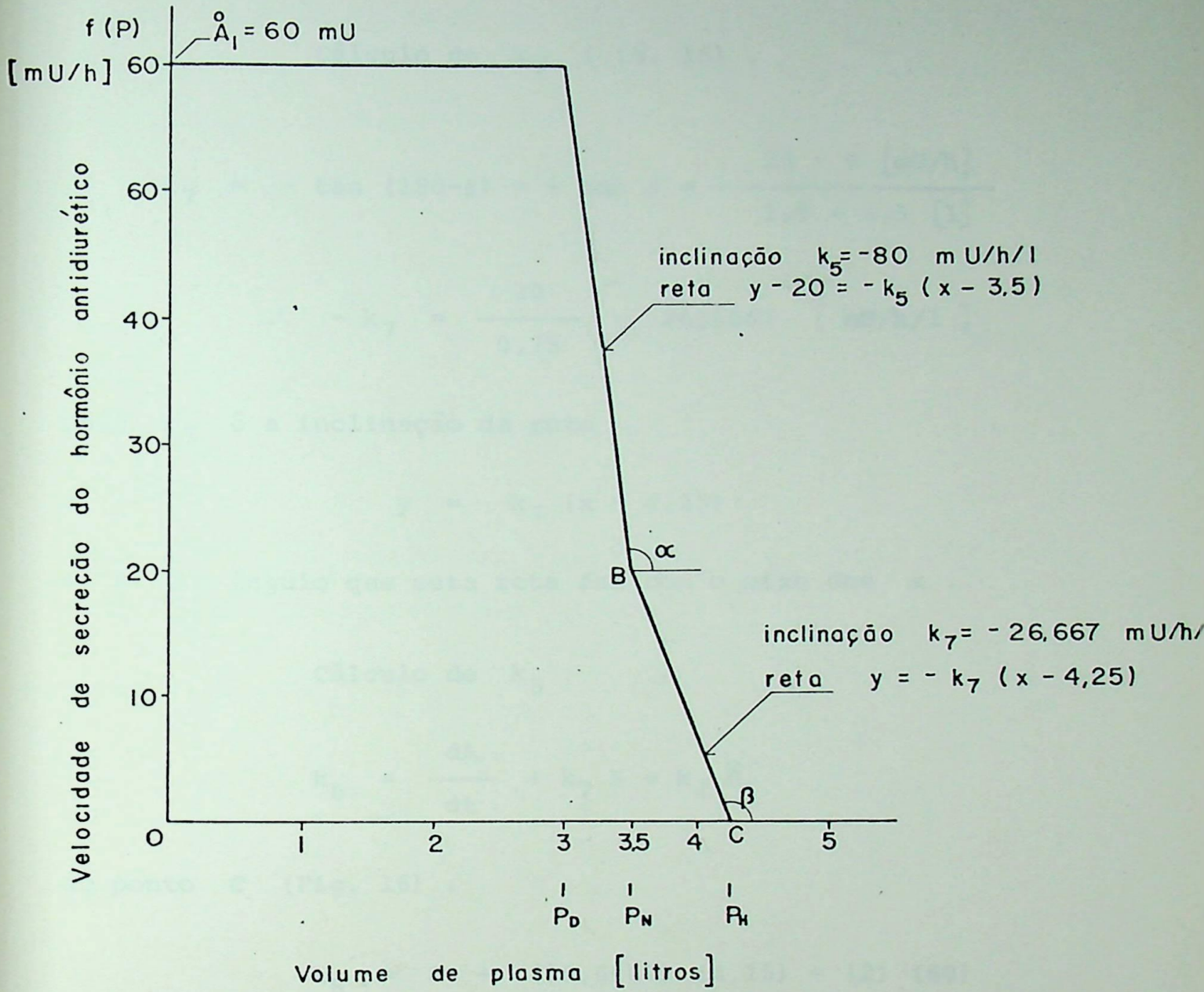


Fig. 16 - Liberação do ADH em função da variação do volume de plasma. Função seccionalmente linear.

Para a região $P_N < P \leq P_H$ ou $3,5 < P \leq 4,25$ litros.

Cálculo de k_7 (fig. 16) .

$$-k_7 = -\tan(180-\beta) = +\tan \beta = -\frac{20 - 0 \text{ [mU/h]}}{3,5 - 4,5 \text{ [l]}}$$

$$\therefore -k_7 = \frac{20}{0,75} = 26,6667 \text{ [mU/h/l]}$$

onde k_7 é a inclinação da reta

$$y = -k_7 (x - 4,25)$$

e β é o ângulo que esta reta faz com o eixo dos x .

Cálculo de k_8 :

$$k_8 = \frac{dA}{dt} + k_7 F + k_4 \overset{O}{A}_1$$

No ponto C (Fig. 16) :

$$k_8 = 0 + (26,6667) (4,25) + (2) (60)$$

$$k_8 = 233,333 \text{ [mU/h]}$$

ou o que dá no mesmo, no ponto B :

$$k_8 = 20 + (26,6667) (3,5) + (2) (60) = 233,33 \text{ [mU/h]}$$

Desde que a função $f(P)$ é não linear, faz-se em seguida o ajuste dos pontos de quebra (Fig. 17), curva esta que coincide com os dados compilados por E.B. REEVE & L. KULHANEK (ref. 205.) relacionando velocidade de liberação de ADH com a percentagem de variação da água do corpo.

As equações finais do ADN no plasma ficam :

$$\frac{dP}{dt} = k_2 G - 0,00 U - 0,05 \quad (12)$$

$$\frac{dA}{dt} = f(P) - 2 A \quad (13)$$

onde $f(P)$ é a função não linear mostrada na fig. 17, ou de forma analítica, seccionalmente linear :

para $P \leq (P_D = 3 \text{ l})$

$$\frac{dA}{dt} = 60 - 2 A \quad (14)$$

para $(P_D = 3 \text{ l}) < P \leq (P_N = 3,5 \text{ l})$

$$\frac{dA}{dt} = -80 P + 420 - 2 A \quad (15)$$

para $(P_N = 3,5 \text{ l}) < P \leq (P_H = 4,25 \text{ l})$

$$\frac{dA}{dt} = 26,667 P + 233,333 - 2 A \quad (16)$$

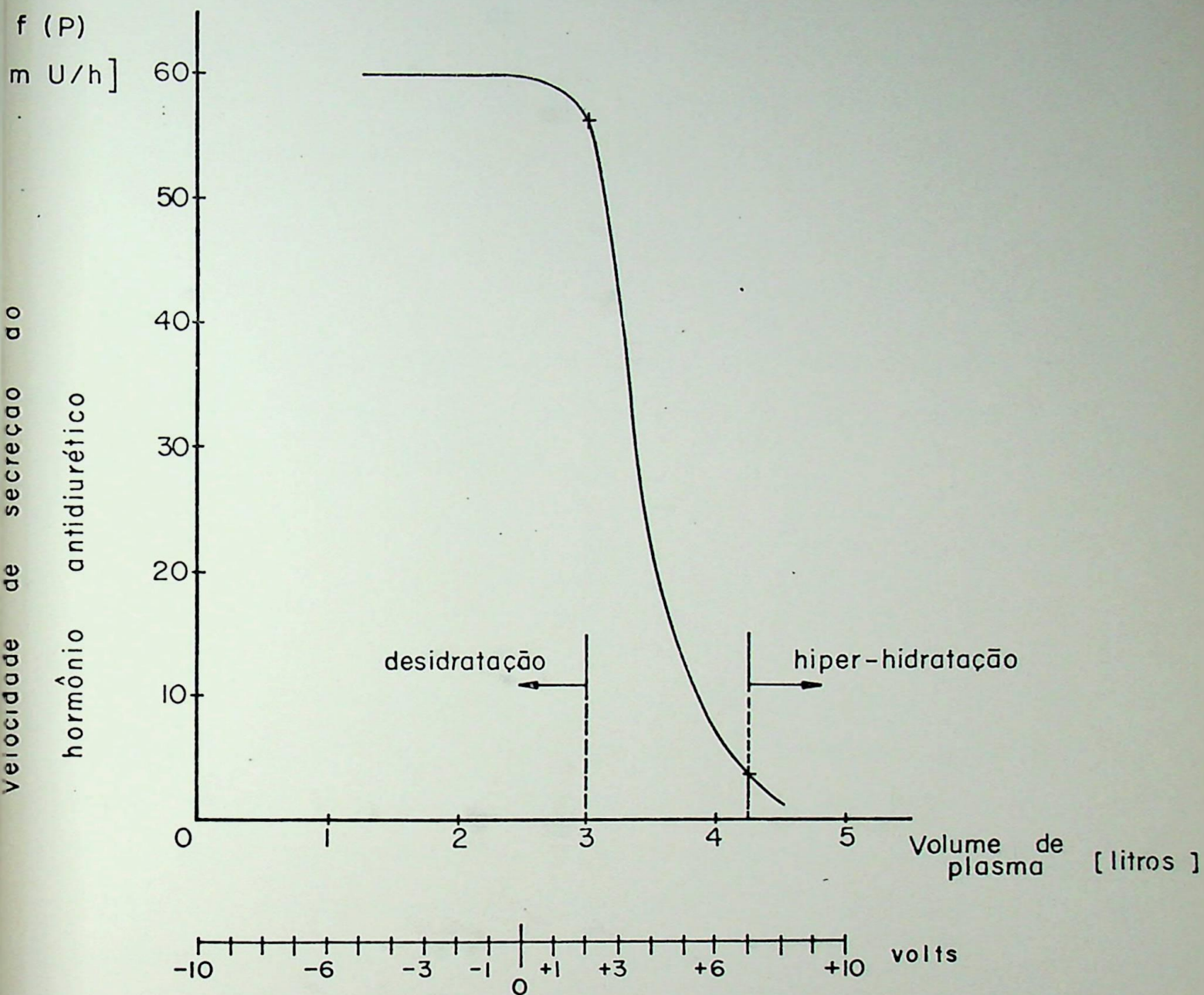


Fig. 17 - Liberação do ADH em função da variação do volume de plasma. Função não-linear. A escala em volts, refere-se ao bloco gerador de função usado na simulação analógica.

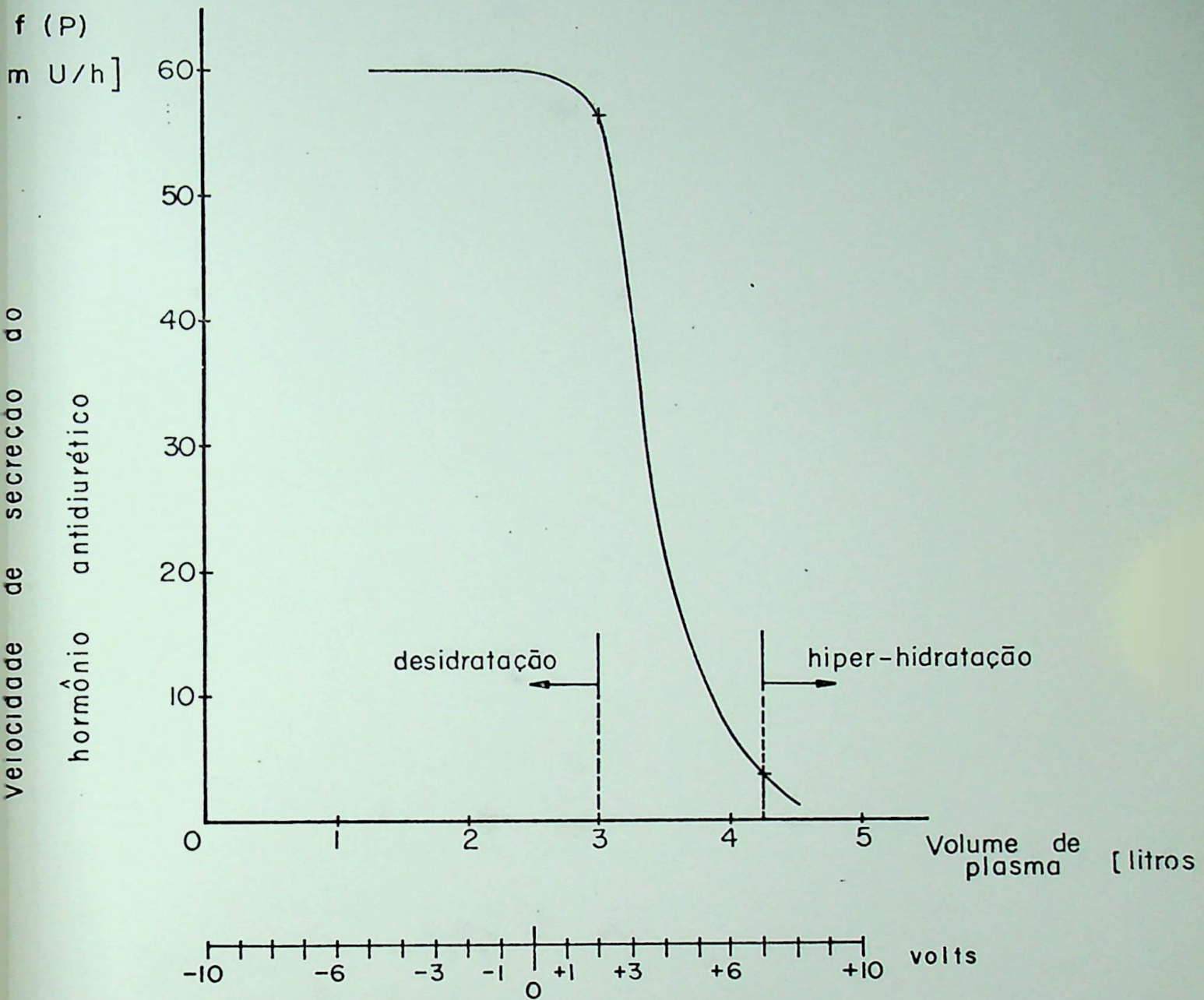


Fig. 17 - Liberação do ADH em função da variação do volume de plasma. Função não-linear. A escala em volts, refere-se ao bloco gerador de função usado na simulação analógica.

para $P > (P_H = 4,25 \text{ l})$

$$\frac{dA}{dt} = - 2A \quad (17)$$

3.5 - AÇÃO DO CONTROLE DE ADH NOS RINS :

Conforme exposto no capítulo II a quantidade de reabsorção de água nos túbulos distais é proporcional à concentração de ADH no plasma. Define-se concentração de ADH no plasma como

$$C = \frac{A}{P} \quad (18)$$

onde C é a concentração de vasopresina em miliunidades por litro de plasma. No caso de um homem de 70 kg, normal, o ponto de equilíbrio estará em :

$$C_N = \frac{3 \text{ a } 15 \text{ mU}}{3,5 \text{ l}} \approx 1 \text{ a } 5 \text{ mU/l}$$

A variação do fluxo urinário em função da concentração de ADH no plasma é uma função não-linear que, conforme diz G.R. HARRIS (ref. 125.), não possui uma região "ativa", onde o aumento de C provoca uma diminuição do fluxo urinário, e uma região "não ativa", onde um maior aumento de C mantém constante o fluxo urinário.

G.R. HARRIS (ref. 125.) propõe uma função seccionalmente linear para esta função (Fig. 18) cujas equações são :

$$\text{região "ativa" : } C \leq C_N$$

$$U = -k_9 C + U_{\max}$$

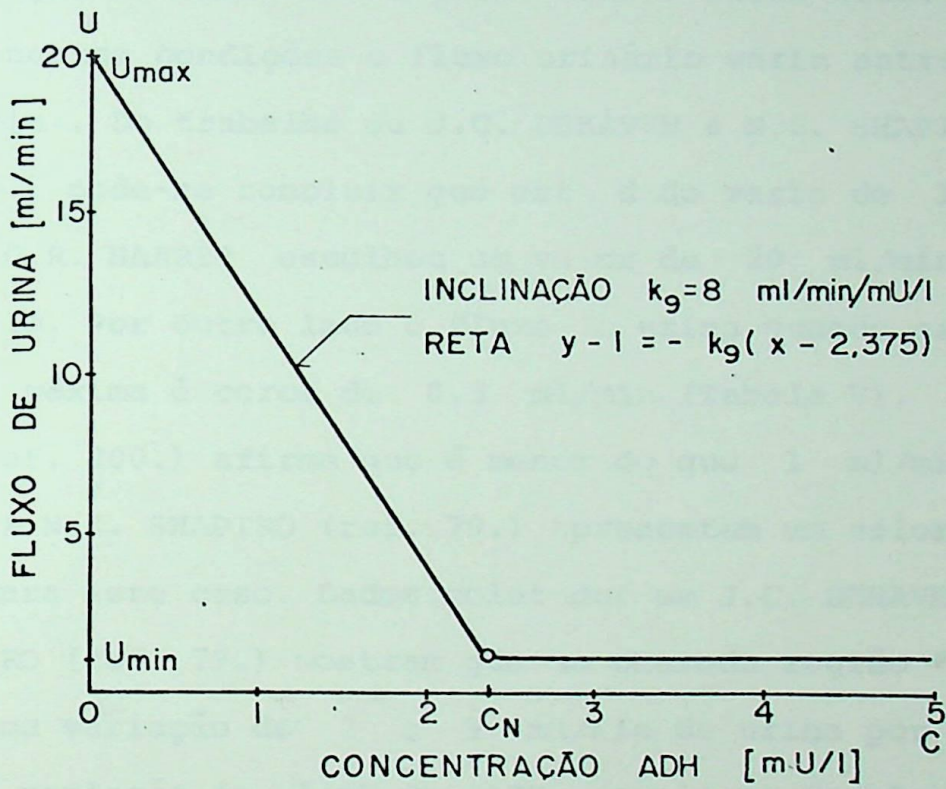


Fig. 18 - Fluxo urinário em função da variação da concentração de ADH no plasma. Função - seccionalmente linear.

região "não ativa" : $C > C_N$:

$$U = U_{\min}$$

onde U_{\max} é o fluxo máximo de urina e U_{\min} o fluxo mínimo, quando a reabsorção está num ponto máximo.

A avaliação de valores numéricos do modelo de G.R. HARRIS é fácil. A tabela V mostra que o fluxo urinário chega a 23,3 litros/dia, ou seja 16,18 ml/min quando a concentração de ADH cai a zero. ROBERT PITTS (ref. 200.) diz que nestas condições o fluxo urinário varia entre 15 - 25 ml/min. Do trabalho de J.C. DEHAVEN & N.Z. SHAPIRO (ref. 79.) pode-se concluir que este dado varia de 15 a 19 ml/min. G.R. HARRIS escolheu um valor de 20 ml/min para seu modelo. Por outro lado o fluxo de urina quando existe reabsorção máxima é cerca de 0,3 ml/min (Tabela V), ROBERT PITTS (ref. 200.) afirma que é menor do que 1 ml/min e J.C. DEHAVEN & N.Z. SHAPIRO (ref. 79.) apresentam um valor de 0,4 ml/min para este caso. Dados coletados em J.C. DEHAVEN & N.Z. SHAPIRO (ref. 79.) mostram que na chamada região "ativa" existe uma variação de 7 a 9 ml/min de urina por minuto para uma variação de 1 mU de ADH por litro de plasma. Em outras palavras

$$k_g = 8 \text{ ml/min por mU/l}$$

o ponto C_N pode ser verificado

$$k_g = \tan \alpha = - \frac{U_{\max} - U_{\min}}{C - C_N} = \frac{20 - 1}{C_N}$$

$$C_N = \frac{19}{8} = 2,375 \text{ mU/l}$$

sendo $U_{\max} = 20 \text{ ml/min}$

$$U_{\min} = 1 \text{ ml/min}$$

Logo, para $C \leq (C_N = 2,375 \text{ mU/l})$:

$$U = -8C + 20 \quad (19)$$

para $C > (C_N = 2,375 \text{ mU/l})$:

$$U = 1 \text{ ml/min} \quad (20)$$

Algumas críticas devem ser feitas ao modelo seccionalmente linear de G.R. HARRIS. Considerando o fluxo urinário normal de 1,5 litros/dia (tabela V), ou seja, cerca de 1 ml/min para um nível de ADH normal, de 3 a 15 mU, verifica-se que ao aumentar este nível deve diminuir o fluxo urinário, o que não acontece no modelo de G.R. HARRIS. Acrescente-se o fato que a função

$$U = f(C) \quad (21)$$

é certamente uma função não linear.

Observa-se também que não é possível fixar um valor exato de C_N , porém deve-se avaliar sua ordem de grandeza. A tabela VII mostra os diversos valores de C_N e de C para diversas condições, obtidos na literatura referenciada. As comparações destes valores devem ser feitas à luz da leitura dos artigos indicados pois que a diversidade dos métodos

TABELA VII

CONCENTRAÇÃO DE ADH NO SANGUE E PLASMA

ANO	AUTOR	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	CONDIÇÕES	CONCENTRAÇÃO
1960	J.HELLER <i>et alii</i>	ref. 131.	INDIVÍDUOS NORMAIS	2 mU/l
			DEPOIS DE 6 HORAS DE PRIVAÇÃO DE ÁGUA	15 mU/l
1960	V.FRIEDBERG <i>et alii</i>	ref. 105.	ANTES DA CIRURGIA	<10 mU/l
			DEPOIS DA CIRURGIA	20 mU/l
1963	S.YOSHIDA <i>et alii</i>	ref. 310.	INDIVÍDUOS NORMAIS	2 mU/l
			DEPOIS DE 16 HORAS DE PRIVAÇÃO DE ÁGUA	6 mU/l
1964	L.W. CZACZKES <i>et alii</i>	ref. 71.	DEPOIS DE 16 HORAS DE PRIVAÇÃO DE ÁGUA	10 mU/l
			DEPOIS DE 72 HORAS DE PRIVAÇÃO DE ÁGUA	21 mU/l
1964	R.HEINTZ <i>et alii</i>	ref. 130.	INDIVÍDUOS NORMAIS	< 1 mU/l
			DEPOIS DE 24 HORAS DE PRIVAÇÃO DE ÁGUA	2 mU/l
1967	A.B.J. AHMED <i>et alii</i>	ref. 8.	INDIVÍDUOS NORMAIS	5 mU/l
			APÓS INGESTÃO LÍQUIDO SALINO HIPERTÔNICO	14-35 mU/l
			APÓS NICOTINA	30-50 mU/l
			INSUFICIÊNCIA ADRENAL	20-100mU/l

de medida (ref. 284.) e das condições de medida podem levar a resultados diferentes.

É possível obter a função não linear apontada dos dados levantados por J.C. DEHAVEN & N.Z. SHAPIRO (re.74), representada na fig. 19. A partir desta curva obtêm-se :

$$C_N = 4 \text{ mU/l}$$

$$U_{\text{max}} > 20 \text{ ml/min}$$

$$U_{\text{min}} = 0,4 \text{ ml/min.}$$

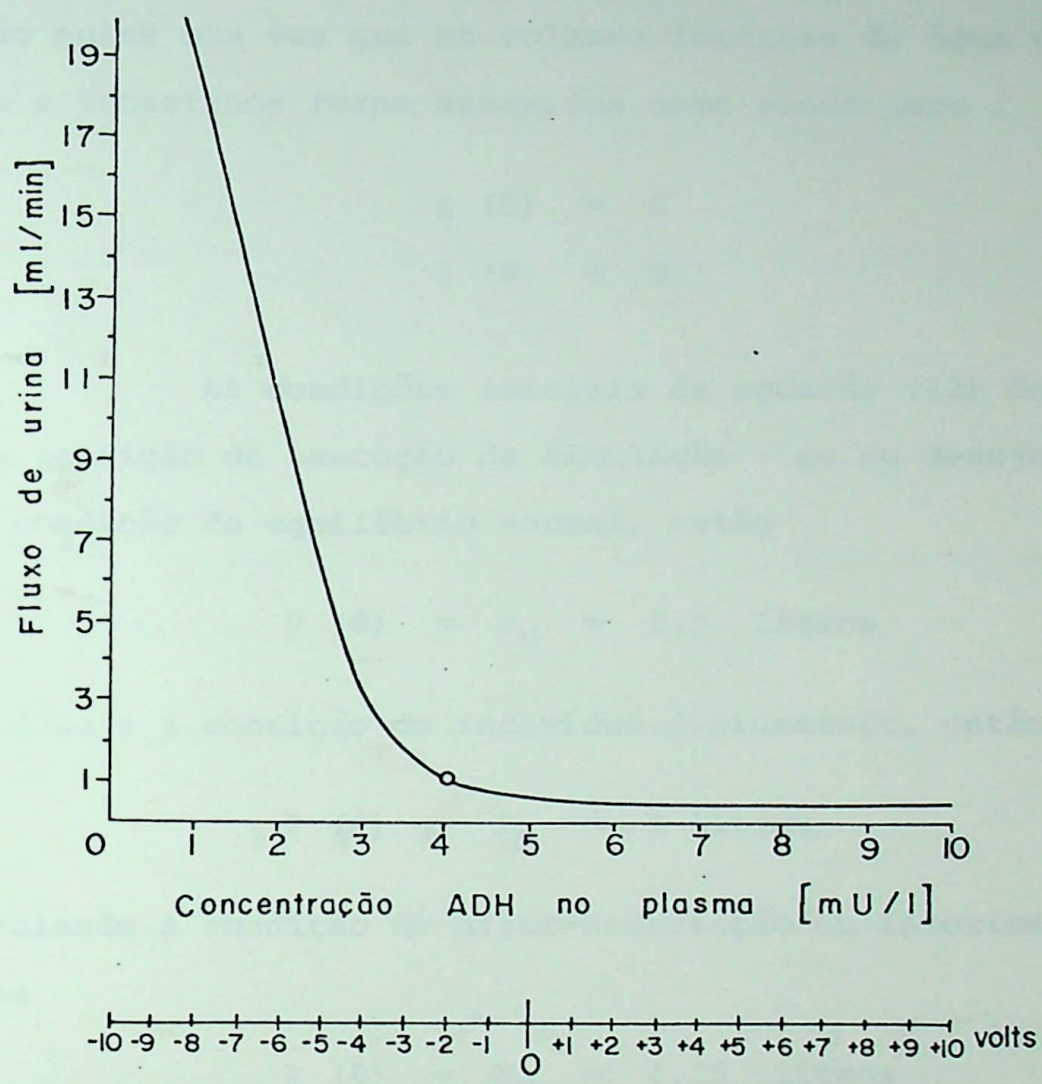


Fig. 19 - Fluxo urinário em função da variação da concentração de ADH no plasma. Função não-linear. A escala em volts refere-se ao bloco gerador de função usado na simulação analógica.

3.6 - AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES INICIAIS :

As condições iniciais das equações (2) e (7) são nulas uma vez que os volumes iniciais de água no estômago e intestinos foram assumidos como sendo zero :

$$E (0) = 0$$

$$I (0) = 0$$

As condições iniciais da equação (12) dependem da condição de execução da simulação : se se deseja simular a condição de equilíbrio normal, então

$$P (0) = P_N = 3,5 \text{ litros}$$

se se deseja a condição do indivíduo desidratado, então

$$P (0) = P_D = 3 \text{ litros}$$

ou simulando a condição de hiper-hidratação ou intoxicação hídrica

$$P (0) = P_H = 4,25 \text{ litros}$$

A condição inicial da equação (13), ou usando o modelo seccionalmente linear das equações (14), (15), (16) e (17), depende também da condição de execução da simulação. Para indivíduos normais, verifica-se que o valor do nível de ADH no plasma varia de 3 a 15 mU. A partir da curva da fig. 19 obtém-se para o modelo utilizado :

$$A (0) = A_N = 14 \text{ mU}$$

para o caso desidratado, desde que $U_{\min} = 0,4$ ml/min (Fig.19) tem-se :

$$A(0) = A_D = C_D \times P_D = (6) (3) = 18 \text{ mU}$$

Este valor coincide com o valor dado por L.V. WESSON Jr. (ref. 294.) .

Para o caso hiper-hidratado, o raciocínio é semelhante, e considerando $U_H = 10$ ml/min :

$$A(0) = A_H = C_H \times P_H = (2) (4,25) = 8,5 \text{ mU}$$

Os valores de equilíbrio da concentração de ADH no plasma são portanto :

$$C_N = 4 \text{ mU/l}$$

$$C_D = 6 \text{ mU/l}$$

$$C_H = 2 \text{ mU/l}$$

O valor da osmolaridade do conteúdo intestinal (Osm) na equação (6) depende do líquido ingerido. Na simulação efetuada utilizou-se

$$0 \leq \text{Osm} \leq 300 \quad [\text{mOsm/l}]$$

3.7 - MODELO MATEMÁTICO IDENTIFICADO :

O completo conjunto de equações do modelo com os valores numéricos dos parâmetros constantes é listado abaixo .

Estômago - equação (2) :

$$\frac{dE}{dt} = B - 4 E \quad (2)$$

$$E(0) = 0$$

Intestinos - equação (7) e (8) :

$$\frac{dI}{dt} = 4 E - k_2 I \quad (7)$$

$$I(0) = 0$$

$$k_2 = \frac{1}{P} [10,5 - 0,03383 \text{ Osm}] \quad (8)$$

$$0 \leq \text{Osm} \leq 300 \quad [\text{mOsm/l}]$$

Plasma - equação (12) :

$$\frac{dP}{dt} = k_2 I - 0,06 U - 0,05 \quad (12)$$

$$P(0) = P_N = 3,5 \text{ litros} - \text{ caso normal}$$

$$P(0) = P_D = 3 \text{ litros} - \text{ caso desidratado}$$

$$P(0) = P_H = 4,25 \text{ litros} - \text{ caso hiper-hidratado}$$

Secreção do hormônio anti-diurético - equação (13), (14),
(15), (16) e (17)

hipótese não linear

$$\frac{dA}{dt} = f(P) - 2A \quad (13)$$

$$A(0) = A_N = 14 \text{ mU}$$

$$A(0) = A_D = 18 \text{ mU}$$

$$A(0) = A_H = 8,5 \text{ mU}$$

onde $f(P)$ é mostrado na fig. 17.

hipótese seccionalmente linear :

$$\frac{dA}{dt} = 60 - 2A \quad (14)$$

para $P \leq P_D$

$$\frac{dA}{dt} = -80P + 420 - 2A \quad (15)$$

para $P_D < P \leq P_N$

$$\frac{dA}{dt} = 26,667P + 233,333 - 2A \quad (16)$$

para $P_N < P \leq P_H$

$$\frac{dA}{dt} = -2A \quad (17)$$

para $P > P_H$

As condições iniciais são as mesmas da equação (13)

Rins - equação (18), (21)

$$C = \frac{A}{P} \quad (18)$$

pontos de equilíbrio

$$C_N = 4 \text{ mU/l}$$

$$C_D = 6 \text{ mU/l}$$

$$C_H = 2 \text{ mU/l}$$

hipótese não-linear:

$$U = f(C) \quad (21)$$

onde $f(C)$ é mostrado na fig. 19 ;

hipótese seccionalmente linear :

$$U = -8C + 20 \quad (19)$$

para

$$C \leq C_N$$

$$U = 1$$

para

$$C > C_N \quad (20)$$

CAPÍTULO IV

SIMULAÇÃO DO PROCESSO



4.1 - INTRODUÇÃO :

Uma vez identificado o processo fisiológico, é fácil fazer uma simulação usando o modelo matemático. A simulação de processos bio-médicos tem sido bastante desenvolvida (ref. 61., 64., 65., 80., 110., 121., 287.). O uso de computadores híbridos tem sido tentado com muito sucesso (ref. 167., 243., 286.).

A simulação aqui desenvolvida foi feita usando os computadores analógico-híbridos Telefunken RA-770 e o programa CSMP do computador digital IBM-1130 . Na falta de uma padronização oficial brasileira usou-se as normas adotadas pela "The Society for Computer Simulation" (ex-Simulation Councils Inc.), Estados Unidos, as quais em essência seguem as normas alemãs, DIN 40700-Blatt 18 .



4.2 - EQUAÇÕES NORMALIZADAS :

As equações escalonadas em amplitude, obtidas a partir daquelas relacionadas no item 3.7 e considerando somente a hipótese não-linear, são :

Estômago :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} E \\ 10 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} E \\ 10 \end{bmatrix} - 4 \begin{bmatrix} E \\ 10 \end{bmatrix} \quad (22)$$

$$E(0) = 0$$

Intestino :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} I \\ 10 \end{bmatrix} = 4 \begin{bmatrix} E \\ 10 \end{bmatrix} - 10 \begin{bmatrix} k_2 \\ 10 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I \\ 10 \end{bmatrix} \quad (23)$$

$$I(0) = 0$$

$$\begin{bmatrix} k_2 \\ 10 \end{bmatrix} = \frac{1}{100} \begin{bmatrix} P \\ 10 \end{bmatrix} [10,5 - 0,03383 \text{ Osm}] \quad (24)$$

$$0 \leq \text{Osm} \leq 300 \quad [\text{mOsm/l}]$$

Plasma :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} P \\ 10 \end{bmatrix} = 10 \begin{bmatrix} k_2 \\ 10 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I \\ 10 \end{bmatrix} - 0,06 (2) \begin{bmatrix} U \\ 20 \end{bmatrix} - (0,05) x$$

$$x \frac{1}{10}$$

$$\frac{d}{dt} \left[\frac{P}{10} \right] = 10 \left[\frac{k_2}{10} \right] \left[\frac{I}{10} \right] - 0,12 \left[\frac{U}{20} \right] - 0,005 \quad (25)$$

$$\left[\frac{P(0)}{10} \right] = P_N = 0,35 \quad - \quad \text{caso normal}$$

$$\left[\frac{P(0)}{10} \right] = P_D = 0,3 \quad - \quad \text{caso desidratado}$$

$$\left[\frac{P(0)}{10} \right] = P_H = 0,425 \quad - \quad \text{caso hiper-hidratado}$$

Secreção do ADH : hipótese não-linear :

$$\frac{d}{dt} \left[\frac{A}{100} \right] = \left[\frac{f(P)}{100} \right] - 2 \left[\frac{A}{100} \right] \quad (26)$$

$$\left[\frac{A(0)}{100} \right] = A_N = 0,14 \quad - \quad \text{caso normal}$$

$$\left[\frac{A(0)}{100} \right] = A_D = 0,18 \quad - \quad \text{caso desidratado}$$

$$\left[\frac{A(0)}{100} \right] = A_H = 0,035 \quad - \quad \text{caso hiper-hidratado}$$

Rins : hipótese não-linear :

$$\left[\frac{C}{10} \right] = 10 \frac{\left[\frac{A}{100} \right]}{\left[\frac{P}{10} \right]} \quad (27)$$

$$\left[\frac{U}{20} \right] = \left[\frac{f(C)}{10} \right] \quad (28)$$

O escalonamento em tempo é feito da seguinte maneira : se o tempo de evolução do processo real é de 4 horas e para ingerir uma quantidade de água de

$$B = 6 \text{ V } [\text{ litros/hora }]$$

durante 0,167 horas (vide item 3.2) e pressupondo que se deseje simular o processo no computador em 20 segundos, tem-se o fator de escala de tempo :

$$\frac{1}{\beta} = \frac{4}{20} = \frac{1}{5} = 0,2$$

Portanto :

$$t = \frac{\zeta}{\beta}$$

onde t é o tempo de evolução do sistema (a variável independente do problema), dado em horas; ζ é o tempo de evolução do sistema simulado (a variável independente no computador); β é o fator de escala de tempo.

Se t e ζ fossem dados na mesma unidade (p. ex. segundos), verifica-se que

$$\beta < 1$$

o que significa que a solução no computador é acelerada, isto é, as constantes de tempo dos integradores são reduzidas.

Para facilidade, seja então

$$\frac{1}{\beta} = 0,2$$

e multiplica-se todas as entradas dos integradores por este valor.

O diagrama analógico completo é mostrado na ' fig. 20 .

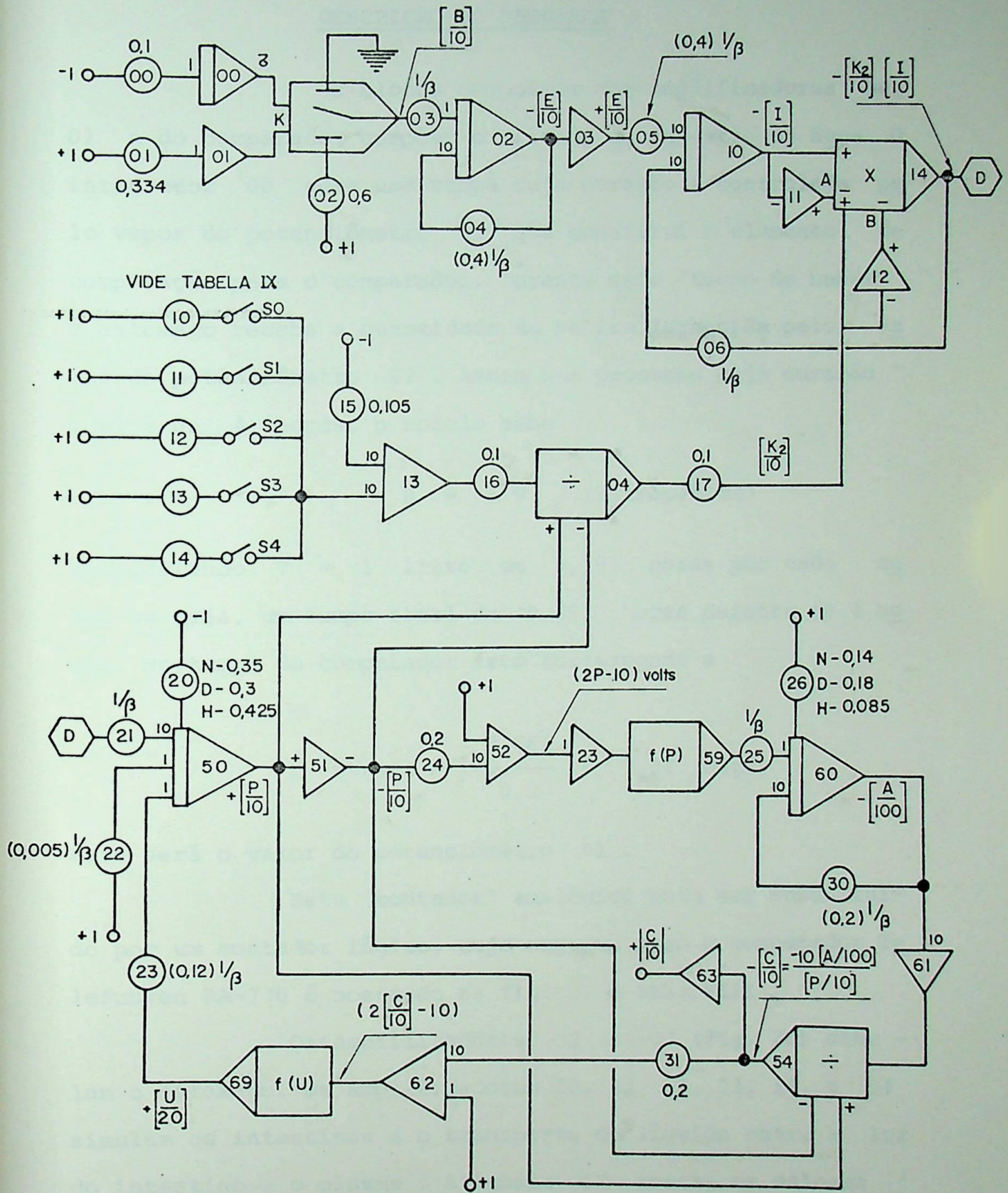


Fig. 20 - Diagrama analógico.

4.3 - METODOLOGIA USADA NA PROGRAMAÇÃO :

DESCRIÇÃO DO PROGRAMA

Os blocos compostos dos amplificadores 00, 01 e do comparador compõem o sistema de ingestão de água. O integrador 00 gera uma rampa cuja duração é controlada pelo vapor do potenciômetro 01 que constitui o elemento de comparação para o comparador. Durante este "tempo de beber" o estômago recebe a quantidade de bebida fornecida pelo valor do potenciômetro 02. Assim num processo cuja duração real é de 4 horas, o modelo bebe

$$B = 6 V \quad (\text{litros/hora})$$

considerando $V = 1$ litro, em 0,167 horas por cada hora, ou seja, um tempo total de 0,668 horas durante as 4 horas. No tempo de computador isto corresponde a

$$\zeta = \beta t = \frac{0,668}{0,2} = 3,34 \text{ seg}$$

este será o valor do potenciômetro 01.

Este "contador" analógico pode ser substituído por um contador lógico, cujo esquema para o computador Telefunken RA-770 é mostrado na fig. 21 e tab. VIII.

Os amplificadores 02 e 03 (fig. 20) simulam o estômago. Os amplificadores 10, 11, 12, 13, 14, e 04 simulam os intestinos e o transporte de líquido entre a luz do intestino e o plasma. A tabela IX mostra os valores dos potenciômetros 10, 11, 12, 13, e 14 que representam o

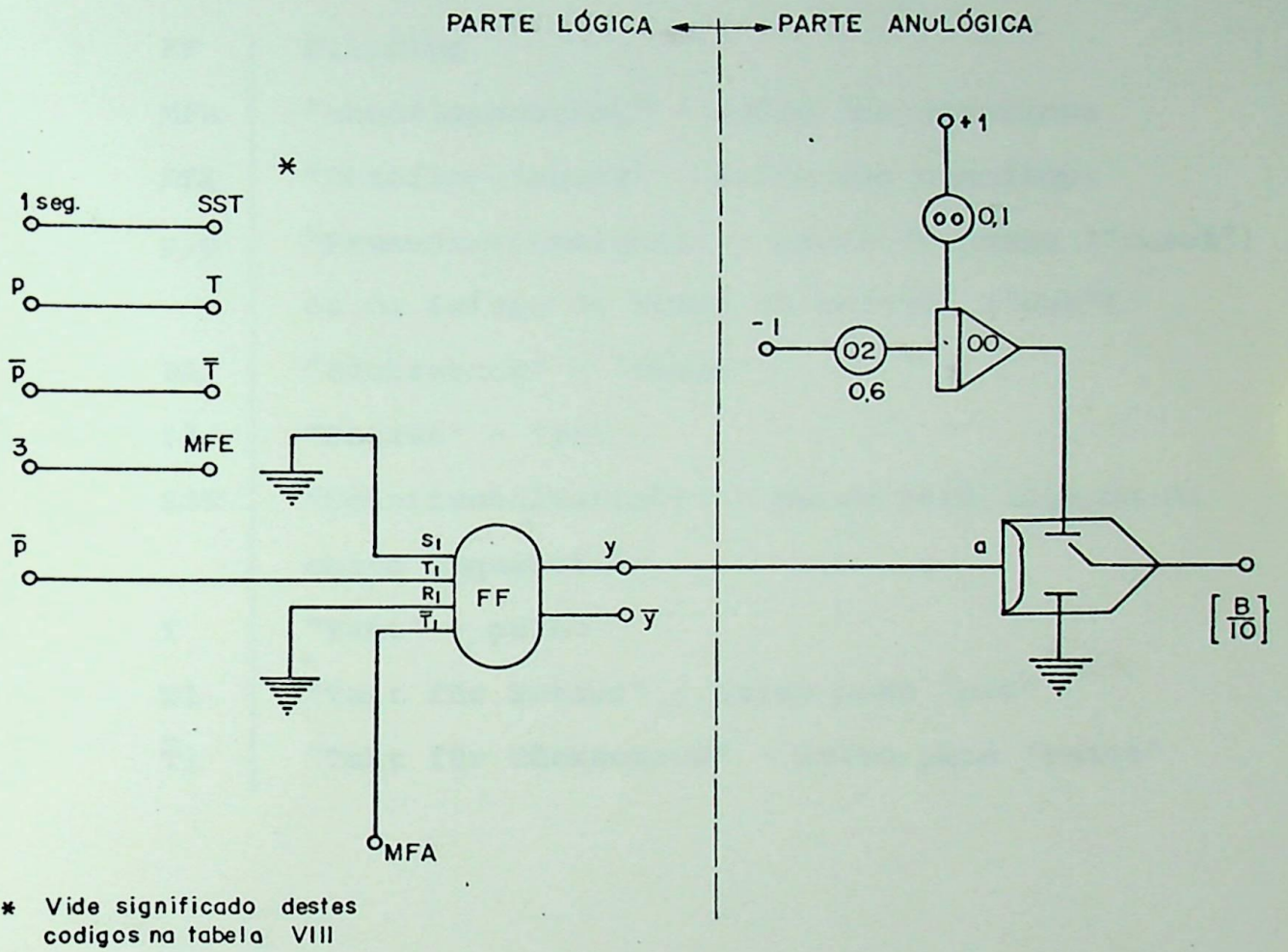


Fig. 21 - Esquema do sistema de ingestão de água usando um contador lógico.

T A B E L A VIII

CÓDIGO DOS PULSOS USADOS NA PARTE LÓGICA

(esquema da Fig. 21), computador Telefunken RA-770.

FF	Flipflop
MFA	"Monoflopausgang" - saída dos monoflops
MFE	"Monoflopeingang" - saída dos monoflops
p, \bar{p}	"Pausentastensignal" - sinal de pausa ("reset") ou de início do tempo de calcule ("set")
R1	"Rücksetzen" - "reset"
S1	"Setzen" - "set"
SST	"Schnitschaltertakt" - pulso para ligação da chave sequencial
T	"Takt" - pulso
T1	"Takt für Setzen" - pulso para "set"
$\bar{T}1$	"Takt für Rücksetzen" - pulso para "reset"

T A B E L A IX

VALORES DA OSMOLARIDADE DO LÍQUIDO INTESTINAL

$$0 \leq \text{Osm} \leq 300 \quad [\text{mOsm/l}]$$

pot	Osm	0,03383 Osm	valor pot .
10	300	10,149	0,10149
11	290	9,811	0,09811
12	275	9,303	0,09303
13	250	8,458	0,08458
14	150	5,075	0,05075
s/pot	0	0	todas as chaves abertas

T A B E L A IX

VALORES DA OSMOLARIDADE DO LÍQUIDO INTESTINAL

$$0 \leq \text{Osm} \leq 300 \quad [\text{mOsm/l}]$$

pot	Osm	0,03383 Osm	valor pot .
10	300	10,149	0,10149
11	290	9,811	0,09811
12	275	9,303	0,09303
13	250	8,458	0,08458
14	150	5,075	0,05075
s/pot	0	0	todas as chaves abertas

valor da osmolaridade do líquido nos intestinos, variando portanto a velocidade de transporte intestino-plasma. A escolha do valor da osmolaridade é feita pelas diversas chaves de função. Quando todas as chaves estão abertas a osmolaridade do líquido intestinal é zero.

Os amplificadores 50 e 51 representam o plasma; o potenciômetro 20 a condição inicial do volume do plasma. O potenciômetro 22 representa as perdas constantes de água na transpiração insensível (pele) e respiração (pulmões); por ter um valor muito pequeno pode ser desprezado sem que os resultados finais fiquem alterados.

O gerador de funções 59 simula a secreção de ADH na região da neurohipófise. O valor ponto a ponto da função não linear acha-se na tabela X e foi obtido a partir da função não linear da fig. 17. A razão da existência do potenciômetro 24 e somador 52 é deslocar o zero da função $f(P)$ a fim de que se utilize todos os 21 pontos do gerador de função do computador RA-770.

O amplificador 60 simula a quantidade de secreção de ADH, e o divisor 54 fornece a concentração de ADH no plasma.

O gerador da função 09 simula os rins sob efeito do ADH. A tabela XI mostra os 21 pontos deste gerador de funções, obtidos a partir da função não-linear da fig. 19. A razão da existência do potenciômetro 31 e amplificadores 61 e 62 é a mesma dos que se encontram na entrada do gerador de funções 59.

A tabela XII lista as variáveis de saída e

TABELA X

VALORES NUMÉRICOS PARA O GERADOR DE FUNÇÃO $f(P)$

VOLUME DE PLASMA [litros]	TENSÃO NO EIXO X [volts]	VALOR DE $f(P)$ [mU/l]	VALOR DE $\hat{f}(P)$ [u.m.]	TENSÃO NO EIXO Y [volts]	
0	- 10	60	0,6	6	
0,25	- 9	60	0,6	6	
0,5	- 8	60	0,6	6	
0,75	- 7	60	0,6	6	
1	- 6	60	0,6	6	
1,25	- 5	60	0,6	6	
1,5	- 4	60	0,6	6	
1,75	- 3	60	0,6	6	
2	- 2	60	0,6	6	
2,25	- 1	60	0,6	6	
2,5	0	60	0,6	6	
2,75	+ 1	59	0,59	5,9	
3	+ 2	56,5	0,565	5,65	desidratação
3,25	+ 3	40	0,4	4	+
3,5	+ 4	22	0,22	2,2	caso normal
3,75	+ 5	13,5	0,135	1,35	+
4	+ 6	7	0,07	0,7	+
4,25	+ 7	3,5	0,035	0,35	+
4,5	+ 8	1,5	0,015	0,15	hiper-hi
4,75	+ 9	0	0	0	dratação
5	+ 10	0	0	0	

T A B E L A XI

VALORES NUMÉRICOS PARA O GERADOR DE FUNÇÃO $U=f(C)$

CONCENTRAÇÃO DE ADH [mU/l]	TENSÃO NO EIXO X [volts]	VALOR DE U [ml/min]	VALOR DE U [u.m.]	TENSÃO NO EIXO Y [volts]
0	- 10	> 20		
0,5	- 9	> 20		
1	- 8	19,4	0,97	9,7
1,5	- 7	14,8	0,74	7,4
2	- 6	10	0,5	5
2,5	- 5	6,5	0,325	3,25
3	- 4	3,2	0,16	1,6
3,5	- 3	1,8	0,09	0,9
4	- 2	1	0,05	0,5
4,5	- 1	0,7	0,035	0,35
5	0	0,5	0,025	0,25
5,5	+ 1	0,4	0,02	0,2
6	+ 2	0,4	0,02	0,2
6,5	+ 3	0,4	0,02	0,2
7	+ 4	0,4	0,02	0,2
7,5	+ 5	0,4	0,02	0,2
8	+ 6	0,4	0,02	0,2
8,5	+ 7	0,4	0,02	0,2
9	+ 8	0,4	0,02	0,2
9,5	+ 9	0,4	0,02	0,2
10	+ 10	0,4	0,02	0,2

T A B E L A X I I

VARIÁVEIS D E SAÍDA

AMPLIF. Nº	FUNÇÃO	VARIÁVEL SAÍDA	UNIDADES
00	tempo de bebida	?	seg
03	volume no estômago	+ [E/10]	litros
11	volume no intestino	+ [I/10]	litros
50	volume de plasma	+ [P/10]	litros
63	secreção ADH	+ [A/100]	mU
54	concentração ADH	+ [C/10]	mU/l
69	fluxo urinário	+ [U/20]	ml/min

seus respectivos blocos, a partir de onde foram obtidos os resultados mostrados a fig. 22, 23 e 24 .



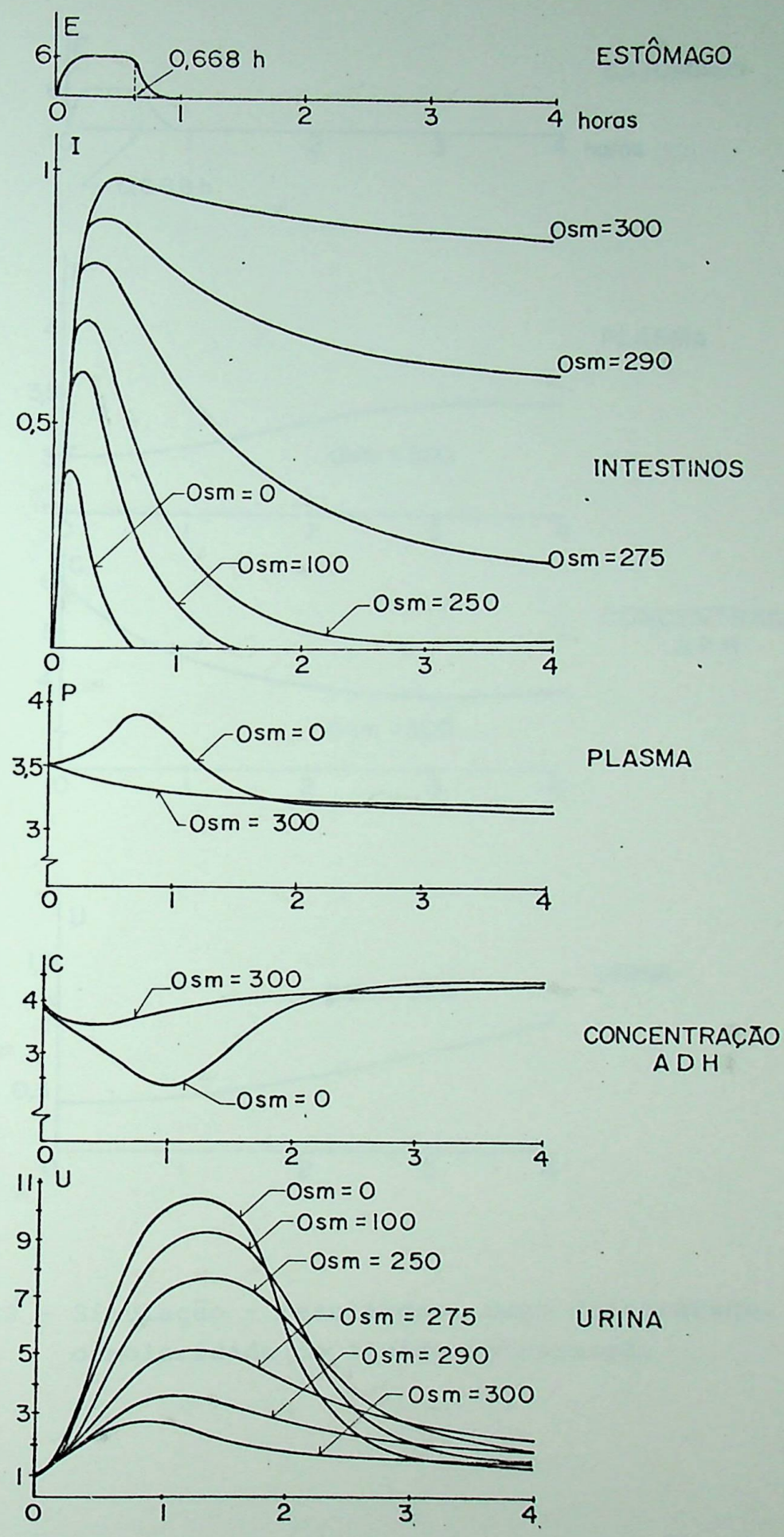


Fig. 22 - Simulação - resultados. Caso normal. Osm é a osmolaridade do fluido intestinal.

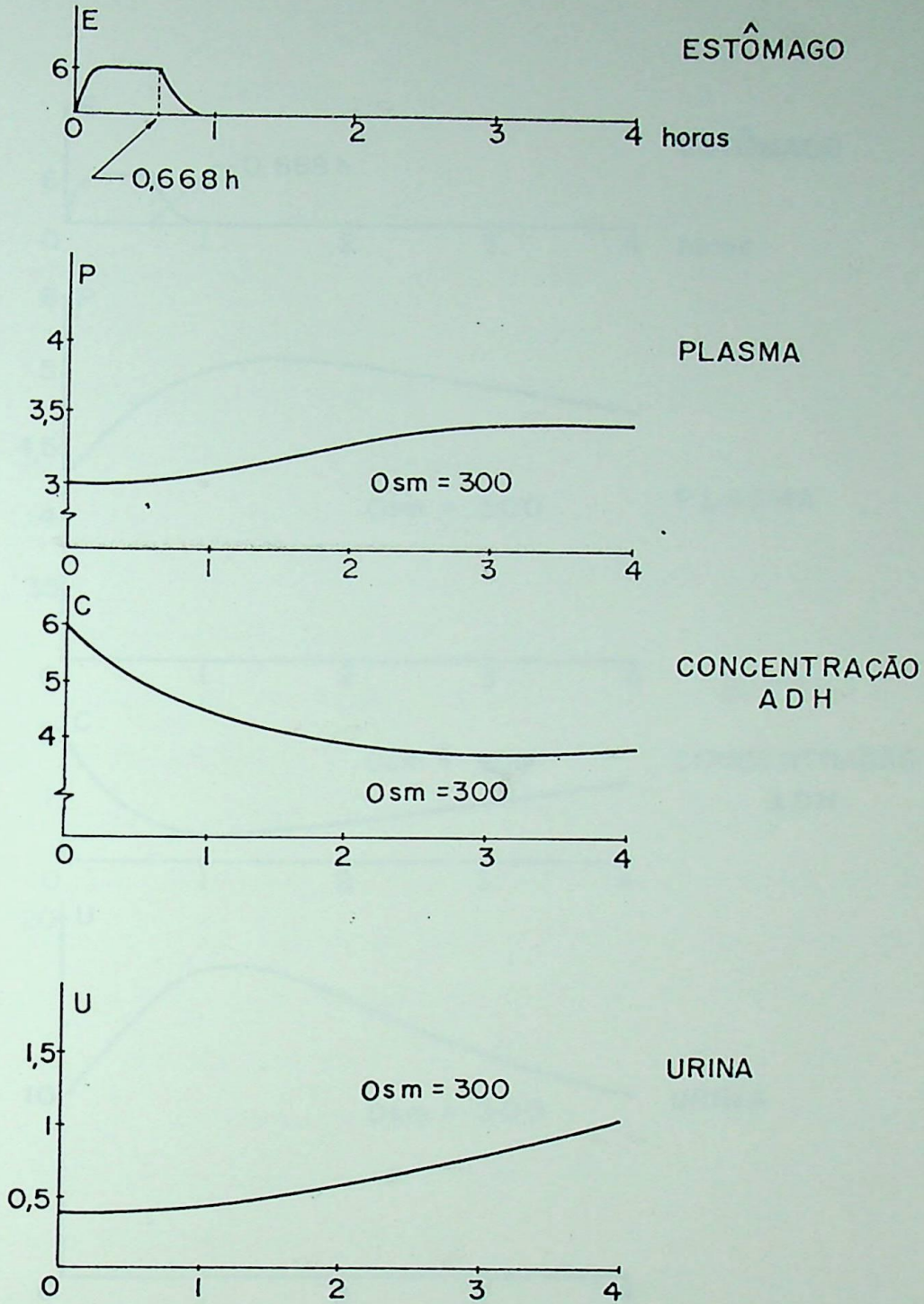


Fig. 23 - Simulação - resultados. Caso desidratado. Osm é a osmolaridade do fluido intestinal.

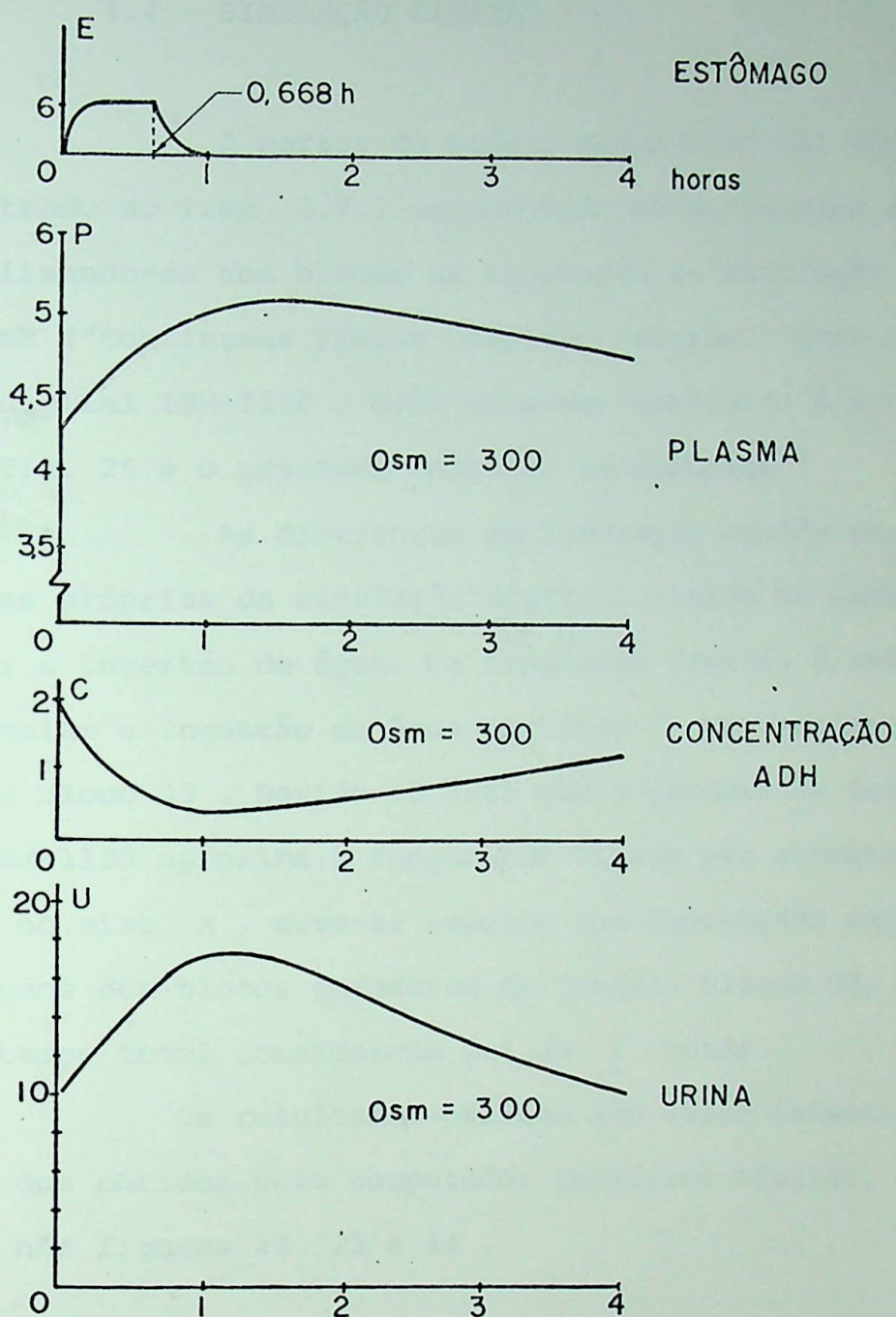


Fig. 24 - Simulação - resultados. Caso hiper-hidratado (intoxicação hídrica). Osm é a osmolaridade do fluido intestinal.

4.4 - SIMULAÇÃO DIGITAL :

A partir do modelo matemático não escalonado mostrado no item 3.7., esquematiza-se o diagrama analógico utilizando-se dos blocos da linguagem de simulação digital CSMP ("Continuous System Modeling Program") para o computador digital IBM-1130 . Este diagrama analógico é apresentado na fig. 25 e o programa mostrado no Apêndice I .

As diferenças da simulação analógica, além daquelas próprias da simulação digital, reside na maneira de simular a ingestão de água. Na simulação digital é mais fácil simular a ingestão de água por meio de um gerador de função, no bloco 03 . Devido ao fato que o gerador de função do CSMP-IBM-1130 aproxima a função não linear por somente 10 pontos no eixo x , deve-se esperar uma imprecisão maior nos resultados dos blocos geradores de função, blocos 03, 16 e 20. O tempo total considerado foi de 4 horas .

Os resultados obtidos são essencialmente os mesmos dos obtidos pelo computador analógico híbrido, e mostrados nas figuras 22, 23 e 24 .

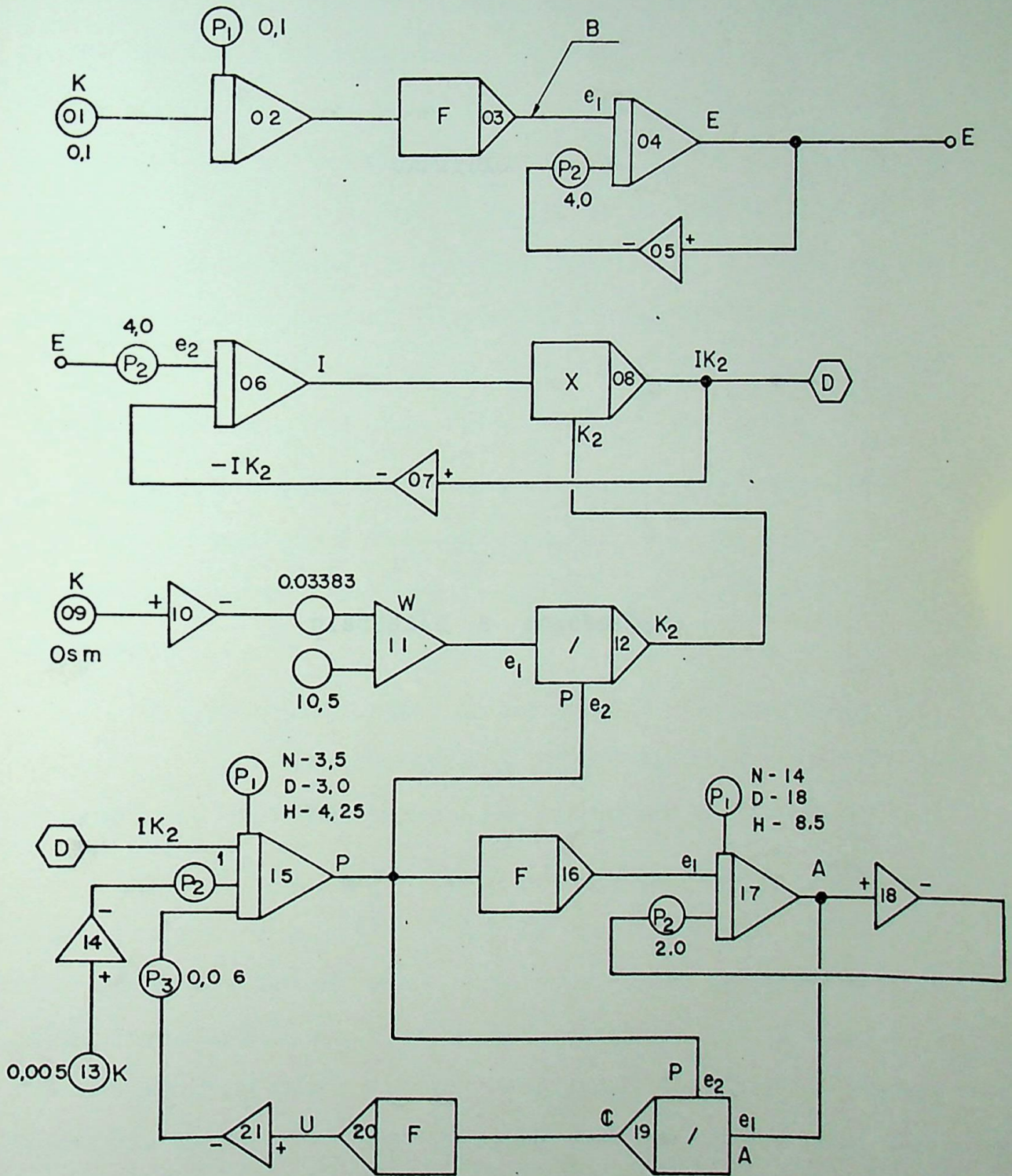


Fig. 25 - Diagrama da simulação digital.

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

5.1 - VALIDADE DO MODELO :

Uma verificação da validade do modelo identificado se faz comparando-o com os dados reais do processo dinâmico (ref. 34.), no caso, com os dados obtidos da literatura especializada ou medidos em laboratórios de fisiologia. A verificação desta validade deve ser feita para as diversas condições de evolução do processo (ref. 178.) especialmente a aquelas em que é possível obter dados experimentalmente.

No estudo da verificação da validade de um modelo, dois aspectos distintos devem ser abordados :

1. a obtenção de respostas qualitativamente conformes aos dados experimentais aparece como um estado preliminar muito sintomático para a análise do mecanismo em causa ;
2. mais delicado é a definição de uma conformidade quantitativamente satisfatória o que necessita o confronto de diversos tipos de perturbações do processo.

A conformidade satisfatória de um modelo não significa sua veracidade de maneira absoluta (ref. 178.). O fato de se ter obtido com o modelo respostas comparáveis aos dados experimentais não assegura ao modelo validade absoluta, mas tão somente que o modelo identificado é válido nas exatas condições de contorno que lhe foram impostas. Entretanto uma primeira aproximação deste tipo apresenta, sem dúvida, um interesse. Pelo menos abre caminho para novas pesquisas no sentido de melhorar a qualidade do modelo identificado.

Em seguida verifica-se a validade do modelo , considerando as premissas levantadas, e comparando as respostas obtidas do modelo (figs. 22, 23 e 24) com os diversos dados experimentais disponíveis.

Os dados experimentais sobre a variação do volume de plasma podem ser obtidos nas refs. 203., 206. e 309. os quais são concordes com os dados apresentados nas figs. 22, 23 e 24. A resposta renal à variação do volume de plasma (ref. 19) e às excitações de ADH (ref. 33., 169. e 195.) também são qualitativamente concordes com os dados obtidos no modelo. Robert PITTS (ref. 200.) apresenta, por exemplo , dados experimentais mostrados na fig. 26 bem próximos àqueles obtidos do modelo. Os dados obtidos das refs. 71. e 72. também são concordes com aqueles do modelo, ainda que nas referências citadas seus autores linearizem as curvas usando eixos logarítmicos.

Deve-se, contudo, ressaltar que não houve a preocupação de comparações quantitativas exatas, porém apenas qualitativas.

Das comparações levadas a efeito pode-se concluir que o modelo matemático é bastante realista, levando em conta as aproximações feitas durante sua identificação .

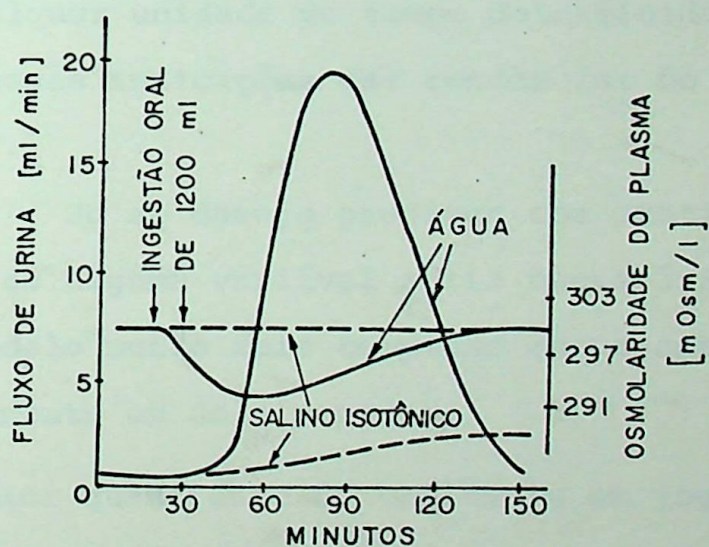


Fig. 26 - Relação entre diurese e diluição de líquidos corporais depois da ingestão oral de 1200 ml de água e de um volume semelhante de líquido salino isotônico. Extraído de R. PITTS, ref. 200.

5.2 - CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS :

Definindo um modelo como um conjunto ordenado de hipóteses sobre um sistema complexo, pode-se concluir em relação ao modelo matemático identificado que ele é válido dentro das limitações, de vez que as hipóteses feitas foram verificadas. Tais hipóteses são consubstanciadas nas curvas obtidas experimentalmente em laboratórios.

Os dados obtidos pelo computador não devem ser entendidos como predições exatas sobre os valores das variáveis em qualquer unidade de tempo determinada. Estes dados mostram apenas indicações das tendências do comportamento do sistema .

Se se deseja prever com exatidão algum dado numérico de alguma variável seria necessário a identificação de um modelo muito mais complexo que o apresentado aqui, essencialmente em dois pontos :

1. maior quantidade de variáveis em jogo, e
2. a interação com outros sistemas afins, especialmente com o sistema de equilíbrio térmico e com o sistema de metabolismo do sódio e do potássio do corpo humano. Acrescente-se maiores e mais detalhadas informações , mais precisas e completas do que as atualmente existentes sobre a fisiologia do metabolismo da água.

Pelo fato de se estar interessado somente em modos gerais de comportamento, este modelo satisfaz. Os resultados dos computadores sendo idênticos qualitativamente ao processo real no homem significa que a simulação, incluin

do as suposições para os vários parâmetros, é correta. As discrepâncias quantitativas encontradas em alguns pontos podem ser explicadas.

O modelo identificado foi feito empiricamente a partir de dados fisiológicos de causa e efeito. Assim foi feito pelo fato de que o mecanismo do equilíbrio hídrico, como se viu, não é totalmente conhecido.

A primeira grande limitação do modelo é o pressuposto de que o número de osmols derivados de íons permanece constante. Seria melhor considerar a osmolaridade do plasma relacionando-a com seu volume e portanto a existência de novos parâmetros definindo o nível de íons do plasma. O modelo assim obtido poderia ser relacionado com o controle renal da produção de aldosterona por meio de um sistema de realimentação renina-angiotensina.

Outra limitação é que os parâmetros que aqui foram considerados constantes poderiam ser melhor estudados com o fim de determinar em que circunstâncias fisiológicas eles variam. É certo que uma revisão sistemática mais precisa dos parâmetros é necessária, porém convém lembrar as dificuldades de uma identificação rigorosa :

1. nem todos os parâmetros são diretamente mensuráveis;
2. eles não podem ser todos determinados numa mesma pessoa ou animal, ou então sua normalização de um animal a outro é delicada obrigando a se referir ao valor considerado normal. Frequentemente os parâmetros são definidos por interferência entre diversos sistemas.

Este último ponto talvez seja o mais delicado. As realimentações em sistemas biológicos consistem em muitas malhas que se inter-relacionam, as quais servem de compensações mútuas para manter a homeostase eficiente. No modelo não foi considerado o metabolismo do sódio, potássio, etc., os quais envolvem outras malhas de controle.

Concluindo, a simulação feita sustenta a teoria da realimentação negativa de controle no metabolismo da água. O estudo feito pode trazer uma contribuição à análise da regulação do equilíbrio hídrico e pode permitir desenvolver as seguintes aplicações :

1. no estudo da patogênese de manifestações clínicas do sistema, pela comparação de dados clínicos de excreção de água com os resultados computacionais para diferentes parâmetros ;
2. em diagnóstico, para correção de diversas grandezas e parâmetros os quais podem ser simulados ;
3. no estudo da fisiologia no sentido de uma definição quantitativa no modelo do metabolismo da água.

CAPÍTULO VI

B I B L I O G R A F I A

6.1 - ABREVIATURAS DOS PERIÓDICOS UTILIZADOS

NA BIBLIOGRAFIA :

- Acta Endocr. - Acta Endocrinologica (Denmark)
- Acta Med. Scand. - Acta Medica Scandinavica (Sweden)
- Acta Physiol. Scand. - Acta Physiologica Scandinavia (Sweden)
- Am. J. Med. - The American Journal of Medicine (USA)
- Am. J. M. Sc. - The American Journal of Medical Sciences (USA)
- Am. J. Obst. & Gynec. - The American Journal of Obstetrics and
Gynecology (USA)
- Am. J. Physiol. - The American Journal of Physiology (USA)
- Ann. Endocr. - Annales d'Endocrinologie (France)
- Ann. N.Y. Acad. Sci. - Annals of the New York Academy of Sciences (USA)
- Ann. Rev. Physiol. - Annual Review of Physiology (USA)
- Arch. Internal Med. - Archives of Internal Medicine (USA)
- Aust. J. Biol. Sc. - The Australian Journal of Biological
Sciences (Australia)
- Autom. Remote Contr. - Automation and Remote Control (USSR)
- Biochem. - Biochemistry (Engl.)
- Biochem. J. - Biochemical Journal (Engl.)
- Brit. J. Pharmacol. - The British Journal of Pharmacology and
Chemotherapy (Engl.)
- Brit. Med. J. - The British Medical Journal (Engl.)
- Can. J. Biochem. Physiol. - Canadian Journal of Biochemistry
and Physiology (Canada)
- Circ. - Circulation : Journal of the American Heart Association
on (USA)

- Circ. Res. - Circulation Research (USA)
- Clin. Sc. - Clinical Science (Engl.)
- Comp. Biochem. Physiol. - Comparative Biochemistry and Physiology (USA)
- Comput. & Biomed. Res. - Computing and Biomedical Research (USA)
- Endocrinol. - Endocrinology (USA)
- Fed. Proc. - Federation Proceedings (USA)
- Gastr. - Gastroenterology (USA)
- Harvey Lect. - Harvey Lectures (USA)
- Irish J. M. Sc. - Irish Journal of Medical Science (Ireland)
- J. Amer. Soc. Anesthes. - The Journal of American Society of Anesthesiology (USA)
- Jap. Circul. J. - Japanese Circulation Journal (Japan)
- J. Appl. Physiol. - Journal of Applied Physiology (USA)
- J. Clin. Invest. - The Journal of Clinical Investigation (USA)
- J. Comp. Physiol. Psychol. - The Journal of Comparative and Physiological Psychology (USA)
- J. Endocr. - Journal of Endocrinology (Engl.)
- J. Exper. Med. - The Journal of Experimental Medicine (USA)
- J. Lab. Clin. Med. - Journal of Laboratory and Clinical Medicine (USA)
- J. Nervous Mental Disease - The Journal of Nervous and Mental Disease (USA)
- J. Pharm. Exp. Therap. - Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (USA)
- J. Pharm. Pharmacol. - Journal of Pharmacy and Pharmacology

(Engl.)

J. Physiol. - Journal of Physiology (Engl.)

J. Theor. Biol. - Journal of Theoretical Biology (Engl.)

Klin. Wchnschr. - Klinische Wochenschrift (Germany)

Kybernetik - Kybernetik (Germany)

Lancet - Lancet (Engl.)

Med. & Biol. Engng. - Medical & Biological Engineering

(Engl.)

Med. Clin. N. Am. - Medical Clinics of North America (USA)

Medical Electronics - Medical Electronics and Biological Engineering (Engl.)

Mem. Soc. Endocrinol. Memoria Society of Endocrinology

(USA)

Metabolism - Metabolism : Clinical and Experimental (USA)

Nature - Nature (Engl.)

Neurology - Neurology (USA)

New Engl. J. Med. - New England Journal of Medicine (USA)

Op. Res. Q. - Operational Research Quarterly (Engl.)

Pediat. Clin. N. Amer. - Pediatric Clinics of North America

(USA)

Pediatrics - Pediatrics (USA)

Pflügers Arch. ges. Physiol. - Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere (Germany)

Pharmacol. Rev. - Pharmacological Reviews (USA)

Physiol. Behav. - Physiology & Behavior (USA)

Physiol. Bohemosloven - Physiologia Bohemoslovenica (Czechoslovakia)

- Physiol. Rev. - Physiological Reviews (USA)
- Proc. Nat. Acad. Sc. - Proceedings of the National Academy of
Sciences of the United States of America (USA)
- Proc. Nutrition Soc. - Proceedings of the Nutrition Society '
(Engl.)
- Proc. Roy. Soc. - Proceedings of the Royal Society of the Me
dicine (Engl.)
- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - Proceedings of the Society for
Experimental Biology and Medicine (USA)
- Prog. Cardiovas. Dis. - Progress in Cardiovascular Diseases '
(USA)
- Quart. J. Med. - Quarterly Journal of Medicine (Engl.)
- Science - Science (USA)
- Simul. - Simulation (USA)
- Simul. Today - Simulation Today (USA)
- Surgery - Surgery (USA)
- Surg. Forum - Surgical Forum; Clinical Congress of the Ameri-
can College of Surgeons (USA)
- Surg. Gynecol. Obstet. - Surgery, Gynecology and Obstetrics '
(Engl.)
- Symp. Soc. Exp. Biol. - Symposia of the Society of Experimen-
tal Biology (Engl.)
- Trans. Assn. Am. Phys. - Transactions of the Association of
American Physicians (USA)
- Trans. Comput. Educ. Div. ASEE - Transactions Computers in E
ducation Division of American Society for En
gineering Education (USA)
- Yale J. Biol. & Med. - The Yale Journal of Biology and Medici
ne (USA) .

6.2. - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. - ADOLPH, E. F. "*Physiological regulation*". Lancaster, ' Jacques Cattell, 1943.
2. - ADOLPH, E. F. "*Physiology of man in the desert*". New York, Interscience Publ., 1947.
3. - ADOLPH, E. F. "Water metabolism". *Ann. Rev. Physiol.* ' (USA), 9 : 331-408, 1947 .
4. - ADOLPH, E. F. "Water ingestion and excretion in rats un der some chemical influences". *Am. J. Physiol.* . (USA), 155 : 309-316, 1946 .
5. - ADOLPH, E. F. & J. P. BARKER & P.L. HOY. "Multiple fac tors in thirst". *Am. J. Physiol.* (USA), 178: 538 562, 1954 .
6. - ADOLPH, E. F. "Early concepts of physiological regulati ons". *Physiol. Rev.* (USA), 41: 737-770, 1961.
7. - ADOLPH, E. F. "*The development of homeostasis*". New ' York, Academic Press, 1962 .
8. - AHMED, A.B.J. & B.C. GEORGE & C. GONZALES-AUVERT & DING MAN. "Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids". *J. Clin. Invest.* . (USA), 46: 111, 1967 .
9. - ALBERT, S.N. "*Blood volume*". Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1962 .
10. - ALTMAN, P.L. & D.S. DITMER. "*Blood and other body flui*

- ds". Fed. of Im. Societies for Exp. Biology ,
1961 .
11. - ANDERSEN, N.B. & H.H. USSING. "Solvent drag on non-electrolytes during osmotic flow through isolated toad skin and its response to antidiuretic hormone". *Acta Physiol. Scand.* (Sweden) 39: 228-239, 1957 .
 12. - ANDERSEN, N.B. & L. AMARANTE. "Anesthetic effects on transport across cell membranes". *J. Amer. Soc. Anesthes.* (USA) 39 (2): 126-152, aug, 1973 .
 13. - ANDERSSON, B. "Hypothalamic control of the water intake". In : *Proc. XX Intern. Physiol. Congr.* , Brussels, pp 126-132, 1956 .
 14. - ANDERSSON, B. & S. LARSSON & N. PERSSON. "Some characteristics of the hypothalamic "drinking centre" in the goat as shown by the use of permanent electrodes". *Acta Physiol. Scand.* (Sweden), 50: 140-152, 1960 .
 15. - ANDERSSON, B. & S. LARSSON. "Physiological and pharmacological aspects of the control of hunger and thirst". *Pharmacol. Rev.* (USA), 13: 1-16, 1961.
 16. - ANTONIADES, H.N. "*Hormones in human plasma*". Boston, Little Brown Co, 1960.
 17. - ASHBY, W.R. "*Design for a brain*". London, Chapman & Hall, 2nd imp, 1954 .
 18. - ASHBY, W.R. "*Uma introdução à cibernética*". São Paulo, ' .

Perspectiva, 1970.

19. - ATKINS, E.L. & J.W. PEARCE. "Mechanisms of the renal response to plasma volume expansion". *Can. J. Biochem. Physiol. (Canada)*, 37: 91-102, 1959.
20. - BAILEY, P. & F. BENNER. "Experimental diabetes insipidus". *Arch. Internal Med. (USA)*, 28: 773-803, 1921.
21. - BAKER, C.H. & J.W. REMINGTON. "Fluids shifts after hemorrhage". *Am. J. Physiol. (USA)*, 201: 910, 1961.
22. - BALDES, E.J. & F.H. SMIRK. "The effect of water drinking, mineral starvation and salt administration on the total osmotic pressure of the blood of man, chiefly in relation to the problems of water absorption and water diuresis". *J. Physiol. (Engl.)*, 82: 62, 1934.
23. - BARD, P. J.W. WOODS & R. BLEIER. "The locus and functional capacity of the osmoreceptors in the deafferented hypothalamus". *Trans. Assn. Am. Phys. (USA)*, 79: 107, 1966.
24. - BARKER, J.P. & E.F. ADOLPH & A.D. KELLER. "Thirst tests in dogs and modifications of thirst with experimental lesions of the neurohypophysis". *Am. J. Physiol. (USA)*, 173: 233-245, 1953.
25. - BARLOW, E.D. & H.E. DE WARDENER. "Compulsive water drinking". *Quart. J. Med. (Engl.)*, 28: 235, 1959.

26. - BARNES, L.A. "Symposium on fluid and electrolyte problems". *Pediat. Clin. N. Amer.* (USA), 6: 1 - 336, s/d .
27. - BARTEER, F.C. & W.B. SCHWARTZ. "The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone". *Am. J. Med.* (USA), 42: 790, 1967 .
28. - BEKEY, G.A. & W.J. KARPLUS. "*Hybrid computation*". New York, John Wiley, 1969.
29. - BELLOWS, R.T. "Relationship of polydipsia and polyuria in diabetes insipidus". *Am. J. Physiol.* (USA), 123: 14, 1938.
30. - BELLOWS, R.T. & W.P. VAN WAGENEN. "The relationship of polydipsia and polyuria in diabetes insipidus : a study of experimental diabetes insipidus in dogs with and without esophageal fistulae". *J. Nervous Mental Disease.* (USA), 88: 417-473, 1938 .
31. - BENEKEN, J.E.W. & B. DEWIT. In : "*Physical basis of circulation transport, regulation and exchange*". Edited by E.B. Reeve & A.C. Guyton. Phil., Saunders Co., 1967 .
32. - BERLINER, R.W. & N.G. LEVINSKY & D.G. DAVIDSON & M. EDEN. "Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone" . *Am. J. Med.* (USA), 24: 730-744, 1958.
33. - BERLINER, R.W. "Outline of renal physiology". In: *Stru*

- uss, M.B. & L.G. Welt, "Diseases of the kidney". Boston, Little, Brown, 1963.
34. - BERMAN, H. "The formulation and testing of models". *Ann. N.Y. Acad. Sci. (USA)*, 108 (art 1): 182-194, 1963 .
35. - BISSET, G.W. & J. LEE. "ADH activity in the blood after stimulation of the neurohypophysis in man". *Lancet (Engl.)*, 2: 715, 1957.
36. - BISSET, G.W. & J. LEE. "Oxytocic and antidiuretic activity in blood from the conscious subject" *Lancet (Engl.)*, 2: 770, 1957.
37. - BISSET, G.W. & J. LEE. "An improved method for extracting oxytocic and antidiuretic hormone from blood". *Lancet (Engl.)*, 2: 1173, 1957 .
38. - BLACK, D.A.K. "Body fluid depletion". *Lancet (Engl.)*, 1: 305-353, 1953.
39. - BLACK, D.A.K. "Essentials of fluid balance". Oxford, Blackwell Sc. Pub., 1967.
40. - BLAND, J.H. "Clinical metabolism of water and electrolytes". Philadel., W.B. Saunders Co., 1963.
41. - BODO, R.C. De. "The antidiuretic action of morphine, and its mechanism". *J. Pharm. Exp. Therap. (USA)*, 82: 74, 1944 .
42. - BODO, R.C. De & K.F. PRESCOTT. "The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, Amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in

- this action". *J. Pharm. Exp. Therap. (USA)*, 85: 222, 1945 .
43. - BROBECK, J.R. "Regulation of feeding and drinking". In: *Handbook of physiology. Neurophysiology*. Wash., Am. Physiol. Soc., sect. 1, vol. II, chap. 47, pp 1197-1200, 1960.
44. - BRODSKY, W.A. & W.S. NEHM & W.M. DENNIS. "Osmotic gradients across cellular membranes". *Science (USA)*, 124: 221, 1956 .
45. - BROOKS, C.M. & J. USHIYAMA & G. LANGE. "Reactions of neurons in or near the supraoptic nuclei. *Am. J. Physiol. (USA)*, 202: 437-490, 1962 .
46. - BROWN, A.C. & E.J. MASON. "Absorption from the gastrointestinal tract". In: *T.C. Ruch & H.D. Patton. "Physiology and biophysics"*. Philad., W. B. Saunders, 1965 .
47. - BRUN, C. & E.O.E. KNUDSEN & F. RAASCHOU. "Kidney function and circulatory collapse. Post-syncopal oliguria". *J. Clin. Invest. (USA)* 25: 568, 1964 .
48. - BURN, G.P. & R.S. GREWAL. "The antidiuretic response to and excretion of pituitary (posterior lobe) extract in man, with reference to the action of nicotine". *Brit. J. Pharmacol. (Engl.)* 6: 471, 1951.
49. - BURN, J.H. & L.H. TRUELOVE, & I. BURN. "The antidiuretic action of nicotine and of smoking". *Brit. Med. J. (Engl.)* 1: 403, 1945 .

50. - CANNON, W.B. "Digestion and salud". Buenos Aires, Emecé, s/d .
51. - CANNON, W.B. "The physiological basis of thirst". *Proc. Roy. Soc. (Engl.) ser. B*, 90: 283-301, 1918.
52. - CANNON, W.B. "Organization for physiological homeostasis". *Physiol. Rev. (USA)*, 9: 399, 1929 .
53. - CANNON, W.B. "The wisdom of the body". New York. W. W. Norton, 1932.
54. - CANTRAINED, F.R.L. & P. BERGMANN & M. GEENS & A. LENAERS & K. JANK & H. CLEEMPOEL. "A new model for the quantitative description of the nephrogram" . *Comput & Biomed. Res. (USA)*, 5 (1): 41-58, feb, 1972.
55. -- CANTRAINED, F.R.L. & P. BERGMANN. "Study of renal transport". *Comput. & Biomed. Res. (USA)*, 5 (1): 25-40. feb. 1972.
56. - CHALMERS, T.M. & A.A.G. LEWIS. "Stimulation of the supraoptico-hypophysial system in man". *Clin.Sc. (Engl.)*, 10: 127, 1951.
57. - CHAUDHURY, R.R. "Formation and excretion of ADH in Indian subjects". *Clin. Sc. (Engl.)*, 19: 641, 1960.
58. - CLAPP, J.R. & J.F. WATSON & R.W. BERLINER. "Osmolality, bicarbonate concentration, and water reabsorption in proximal tubule of the dog nephron". *Am. J. Physiol. (USA)*, 205: 273, 1963.'
59. - CLAYTON-JONES, E. "Water intoxication". *Lancet (Engl.)*,

- 1: 549, 1953.
60. - CLEAVER, T.G. "A model for bodywater regulation". In : *Proc. 24th Ann. Conf. on Eng. in Medic. & Bi - ol.* (USA), Las Vegas, p 91, 1972 .
61. - CLYMER, A.B. & G.E. GRABER. "Trends in the development and applications of analog simulations in bio medical systems". *Simul.* (USA), 2: 41-59, ' apr, 1964.
62. - CODE, C.F. *et alii* "Absorption of water, sodium and po tassium in small intestine of dogs". *Am. J. Physiol.* (USA), 199: 281-288, 1960.
63. - COGGINS, C.H. & A. LEAF. "Diabetes insipidus". *Am. J. Med.* (USA), 42: 807, 1967.
64. - COLEMAN, T.G. & F.R. SIPS Jr. "Special computer requere ments in the simulation of physiological ' control systems". In: *Proc. 1967 region III ' IEEE Convention*, p 5, 1967.
65. - COLEMAN, T.G. "Simulation in helping biomedical resear ch". *Simul. Today* (USA), 1 (8): 28-32, oct , 1972.
66. - CORT, J.H. "The inhibition of water diuresis by a de - crease in blood and extracellular fluid volu - me". *J. Physiol.* (Engl.), 124: 41P-42P, 1954.
67. - COUTINHO, R. "Noções de fisiologia da nutrição". Rio de Janeiro, O Cruzeiro, 1966 .
68. - CRAWFORD, J. & B. PINKHAM. "The removal of circulating

- antidiuretic hormone by the kidney". *Endocrinol. (USA)*, 55: 699, 1954.
69. - CROSS, B.A. "The hypothalamus in mammalian homeostasis". *Symp. Soc. Exp. Biol. (Engl.)*, 18: 157-193, 1964.
70. - CURRAN. - P.F. MacINTOSH. "A model system for biological water transport". *Nature (Engl.)*, 193: 347-348, 1962.
71. - CZACZKES, J.W. & C.R. KLEEMAN & M. KOENIG. "Physiologic studies of antidiuretic hormone by its indirect measurement in human plasma". *J. Clin. Invest. (USA)*, 43: 1625-1640, 1964.
72. - CZACZKES, J.W. & C.R. KLEEMAN. "The effect of various states of hydration and the plasma concentration on the turnover of antidiuretic hormone in mammals". *J. Clin. Invest. (USA)*, 43: 1649 - 1658, 1964 .
73. - DALE, H.H. "The action of extracts of the pituitary body". *Biochem. J. (Engl.)*, 4: 427, 1909 .
74. - DANIEL, A.R. & K. LEDERIS, "Effects of ether anesthesia and haemorrhage on hormone storage and ultrastructure of the rat neurohypophysis". *J. Endocrin. (Engl.)*, 34: 91, 1966 .
75. - DARROW, D.C. & H. YANNET. "The changes in distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolyte". *J. Clin. In-*

- vest. (USA), 14: 266-275, 1935 .
76. - DARROW, D.C. "Body-fluid physiology: relation of tissue composition to problems of water and electrolyte balance". *New Engl. J. Med.* (USA), 233 : 91, 1945.
77. - DAVENPORT, H. W. "*Physiology of the digestive tract*". Chicago, Year Book Medical Publ., 2nd ed, 1968.
78. - DAVSON, H. "*A textbook of general physiology*". London , J.A. Churchill, 4th ed, 1970.
79. - DEHAVEN, J.C. & N.Z. SHAPIRO. "Simulation of the renal effects of anti-diuretic hormone (ADH) in man". *J. Theor. Biol.* (Engl.), 23: 261-286, 1970.
80. - DeLANG, E.C. "Simulation of biological system on an analog computer". *Simul.* (USA), p R-9, apr, 1964.
81. - DeLANG, E.C. & G.B. BRADHAM. "Fluid balance and electrolyte distribution in the human body". *Rand ' Co. Memorandum RM-4347-PR*, Santa Monica, Ca lif., feb, 1965.
82. - DENTON, D.A. & V. WYNN & I.R. McDONALD & S. SIMON. "Renal regulation of the extracellular fluid". *Acta Med. Scand.* (Sweden), supp. 261, 1951.
83. - DE WARDENER, H.E. & A.W. HERXHEIMER. "The effect of a high water intake on the kidney's ability to concentrate the urine in man". *J. Physiol.* (Engl.), 139: 42, 1957 .
84. - DICKENS, M. "*Fluid and electrolyte balance*". Oxford, ' "

Blackwell Sc. Publ., 1967.

85. - DICKER, S.E. "A method for the assay of very small amounts of antidiuretic activity with a note on the antidiuretic titre of rats' blood". *J. Physiol.* (Engl.), 122: 149, 1953.
86. - DICKER, S.E. "Release and metabolism of the neurohypophysial hormones". *J. Pharm. Pharmacol.* (Engl), 13: 449, 1961.
87. - DIECKMANN, W.J. & G.F. EGENOLF & B. MORLEY & R.E. POTTINGER. "The inactivation of the antidiuretic hormone of the posterior pituitary gland by blood from pregnant patients". *Am. J. Obst. & Gynec.* (USA), 60: 1043, 1950.
88. - DINGMAN, J.F. "Hypothalamus and the endocrine control of sodium and water metabolism in man". *Am. J. M.Sc.* (USA), 235: 79, 1958.
89. - DOUGLAS, B.H. & A.C. GUYTON & J.B. LANGSTON & V.S. BISHOP. "Hypertension caused by salt loading. II. Fluid volume and tissue pressure changes". *Am. J. Physiol.* (USA), 207: 669-671, 1964.
90. - EDELMAN, I.S. & J. LEIBMAN. "Anatomy of body water and electrolytes". *Am. J. Med.* (USA), 27 (2): 256-277, aug, 1959.
91. - EDELMAN, I.S. "Transport through biological membranes". *Ann. Rev. Physiol.* (USA), 23: 37, 1961.

92. - EISEN, V.D. & A.A.G. LEWIS. "Antidiuretic activity of human urine after surgical operations". *Lancet* (Engl.), 2: 361, 1954.
93. - ELKINTON, J.R. & T.S. DANOVSKY. "*The body fluids*". Baltimore, Williams & Wilkins, 1955 .
94. - EPSTEIN, A.N. & P. WEITELBAUM. "Severe and persistent deficits in thirst produced by lateral hypothalamic damage". In: *Thirst in the regulation of body water*, edited by H.J. Wayner, Oxford, Pergamon, 1964, pp 395-406.
95. - EPSTEIN, F.H. "Renal excretion of sodium and the concept of a volume receptor". *Yale J. Biol. & Med.* (USA), 29: 282, 1956.
96. - ESER, S. & P. TUZUNKAM. "La foie et l'hormone antidiurétique". *Ann. Endocr.* (France), 11: 124, 1950.
97. - FARREL, G. & A.N. TAYLOR, "Neuroendocrine aspects of blood volume regulation". *Ann. Rev. Physiol.* (USA), 24: 471, 1962 .
98. - FISHER, C. & H.W. MAGOUN & A. NETHERINGTON. "The effect of water deprivation on the fluid exchange of cats with diabetes insipidus". *Am. J. Physiol.* (USA), 121: 112-122, 1938 .
99. - FISHER, C. & W.R. INGRAM & S.W. RANSON. "*Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance: contribution to structure and functi*

on the *hipothalamico-hypophysial system*". Ann Arbor, Mich., Edward Bros, 1938.

100. - FITZSIMONS, J.T. "Drinking by rats depleted of body fluid without increase in osmotic pressure". *J. Physiol. (Engl.)*, 159: 297-309, 1961 .
101. - FLEAR, C.T.G. & CLARKE. "The influence of blood loss and blood transfusion upon changes in the metabolism of water, electrolytes and nitrogen following civilian trauma". *Clin. Sc. (Engl.)*, 14: 575, 1955 .
102. - FONG, C.T.O. & L. SILVER & D.R. CHRISTMAN & I.L. SCHWARTZ. "On the mechanism of action of the anti-diuretic hormone (vasopressin)". *Proc. Nat. Acad. Sc. (USA)*, 46: 1273, 1960 .
103. - FOURMAN, J. & G.C. KENNEDY. "An effect of anti-diuretic hormone on the flow of blood through the vasa recta of the rat kidney". *J. Endocr. (Engl.)*, 35: 173-176, 1966 .
104. - FOURMAN, P. & P. LEESON. "Thirst and polyuria". *Lancet (Engl.)*, 1: 268, 1959 .
105. - FRIEDBERG, V. & H. VORHERR. "Adiuretinuntersuchungen im Blut und Urin während und nach Operationen". *Klin. Wchnschr. (Germany)*, 38: 1155, 1960 .
106. - GALE, C.C. "Further studies on the effect of radio frequency hypothalamic lesions on lactation and water metabolism". *Acta Physiol. Scand.* (Swe-

- den), 61: 228-237, 1964.
107. - GAMBLE Jr., J.L. "*Extracellular Fluid*". Cambr., Harvard Univ. Press, 1949 .
108. - GAMBLE, Jr., J.L. "*Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid : a lecture syllabus*". Cambr., Harvard Univ. Press, 6th ed , 1954 .
109. - GANONG, W.F. "*Manual de fisiologia medica*". México, El Manual Moderno, 29 ed, 1968 .
110. - GARFINKEL, D. & J. MCLEOD & N. PRING & D. DITORO. "Application of computer simulation to research ' in the life sciences *Simul. Today (USA)*, 1 (5): 17-20, 1972.
111. - GAUER, O.H. & J.P. HENRY & H.O. SIEKER. "Cardiac receptors and fluid volume control". *Prog. Cardiovas. Dis. (USA)*, 4: 1, 1961 .
112. - GAUER, O.H. & J.P. HENRY. "Circulatory basis of fluid volume control". *Physiol. Rev. (USA)*, 43 (3) : 423- 481, 1963 .
113. - GAUNT, R. & J.H. BIRNIE & W.J. EVERSOLE. "Adrenal cortex and water metabolism". *Physiol. Rev. (USA)*, 29: 281, 1949 .
114. - GILMAN, A. "The relation between blood osmotic pressure, fluid distribution and voluntary water intake". *Am. J. Physiol. (USA)*, 126: 323-328 , 1937 .

115. - GINSBURG, J.M. & H. HELLER. "The clearance of injected vasopressin from the circulation and its fate in the body". *J. Endocr.* (Engl.), 9: 283, 1953 .
116. - GOLDSCHMIDT, S. "On the mechanism of absorption from the intestine". *Physiol. Rev.* (USA), 1: 421 - 453, 1921 .
117. - GOTTSCHALK, C.W. "Osmotic concentration and dilution of the urine". *Am. J. Med.* (USA), 36: 670, 1964 .
118. - GRAY, C.H. & A.L. BACHARACH. "*Hormones in blood*". London, Academic Press, vol. 1, 2nd ed, 1967 .
119. - GREGERSEN, M.I. & R.A. RAWSON. "Blood volume". *Physiol. Rev.* (USA), 39: 307, 1959 .
120. - GUYTON, A.C. & J.B. LANGSTON & B. NAVAR. "Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus". *Circ. Res.* (USA), 15 (I): 187-197, 1964 .
121. - GUYTON, A.C. & T. MILHORN Jr. & T.G. COLEMAN. "Simulation of physiological mechanisms". *Simul.* (USA), pp 15-20, jul, 1967 .
122. - GUYTON, A.C. "*Tratado de fisiologia médica*". Rio de Janeiro, Koogan, 1969 .
123. - GUYTON, A.C. & T.G. COLEMAN & H.J. GRANGER. "Circulation : overall regulation". *Ann. Rev. Physiol.* (USA), 34, 13-46, 1972 .

124. - HARPER, H.A. "Review of physiological chemistry". Oxford, Blackwell Sc. Publ., 11th ed, 1967 .
125. - HARRIS, G.R. "A model of the body water regulatory system". *Trans. Comput. Educ. Div. ASEE (USA)*, V (2): 13-26, feb, 1973 .
126. - HARRIS, G.W. "The excretion of an antidiuretic substance by the kidney, after electrical stimulation of the neurohypophysis in the unanaesthetized rabbit". *J. Physiol. (Engl.)*, 107: 430, 1948.
127. - HARRIS, G.W. "Central control of pituitary secretion". In: *Handbook of Physiology (Neurophysiology II)*, Wash., Am. Physiol. Soc., 1960.
128. - HAUSNER, A. "Analog and analog/hybrid computer programming". New York, Prentice-Hall, 1971 .
129. - HAYWARD, J.N. & W.K. SMITH. "Antidiuretic response to electrical stimulation in brain stem of the monkey". *Am. J. Physiol. (USA)*, 206: 15, 1964.
130. - HEINTZ, R. & E.F. DREWS & G. DREWS & H. BRASS. "Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Plasmas an antidiuretischen Hormon mit einer verbesserten Methode zum Hormonnachweis". *Klin. Wchenschr. (Germany)*, 42: 771, 1964 .
131. - HELLER, J. & J. STULC. "The physiology of the antidiuretic hormone. II. The antidiuretic activity of normal human plasma". *Physiol. Bohemoslo-*

- ven. (Czechoslov.), 9: 5, 1960.
132. - HELLER, H. "The neurohypophysis". Symposium of the Colston Research Society. New York, Academic Press, 1957.
133. - HELLER, H. & S.M. ZAIDI. "The metabolism of exogenous and endogenous antidiuretic hormone in the kidney and liver in vivo". *Brit. J. Pharmacol.* (Engl.), 12: 284, 1957.
134. - HERMS, W. & R.L. MALVIN. "Effect of metabolic inhibitors on urine osmolality and electrolyte excretion". *Am. J. Physiol.* (USA), 204: 1065, 1963.
135. - HITCHCOCK, E.R. & J.M. FORRESTER. "The nervous system". In: R. Passmore & J.S. Robson. "A companion to medical studies". vol. I, Oxford, Blackwell Sc. Publ., 1969 .
136. - HOJBERG, K.S. & O.L. JEPSEN & P. RASMUSSEN. "Simple kidney model for the simulation of the radiohippuran renogram test". *Conf. Hybrid Comput.*, AICA/IFIP, Munich, 1970 .
137. - HOLLANDER Jr., W. & W.B. BLYTHE. "Water conservation following prolonged vasopressin administration". *Am. J. Physiol.* (USA), 198: 1129, 1960.
138. - HOLLIDAY, M.A. & C. BURSTIN & J. HARRAH. "Evidence that the antidiuretic substance in the plasma of children with nephrogenic diabetes insipidus is antidiuretic hormone". *Pediatrics* (USA) 32: 384, 1963 .

139. - HOLMES, J.H. & M.I. GREGERSEN. "Origin of thirst in diabetes insipidus". *Am. J. Med. (USA)*, 4: 503-510, 1948.
140. - HOUSSAY, B.A. *et alii*. "*Fisiología humana*". Buenos Aires, Ateneo, 49 ed, 1969.
141. - HUNT, J.H. "Gastric emptying and secretion in man". *Physiol. Rev. (USA)*, 39: 491-533, 1959.
142. - IRVINE, W.J. *et alii* "The endocrine system". In: R. Passmore & J.S. Robson. "*A companion to medical studies*". vol. I. Oxford, Blackwell Sc. Publ. 1969.
143. - JAMES, A.H. "*The physiology of gastric digestion*". London, Edward Arnold, 1957.
144. - JOHNSON, J.A. & J.E. ZEHR & W.W. MOORE. "Effects of separate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma ADH in sheep". *Am. J. Physiol. (USA)*, 218: 1273-1280, may, 1970.
145. - JOHNSON, P.C. "Autoregulation of blood flow". *Circ. Res. (USA)*, 15 (suppl. 2) : 1-10, 1964.
146. - JOYNT, R.J. "Functional significance of osmosensitive units in the anterior hypothalamus". *Neurology (USA)*, 14: 584-590, 1964.
147. - KALMUS, H. "*Regulation and control in living systems*". New York, John Wiley, 1966.
148. - KALSER, M.H. *et alii*. "Relation of osmolarity to jejunal soption of water, cations and glucose in hu ..

- mans". *Gastr. (USA)*, 46: 260-266, 1964.
149. - KENNER, T. "Dynamic control of flow and pressure in the circulation". *Kibernetik (Germany)*, 9 (6): 215-225, Dec, 1972.
150. - KLEINZELLER, A. & A. KOTY. "Membrane transport and metabolism". New York, Academic Press, 1961.
151. - KLÍR, J. & M. VALACH. "Cybernetic modelling". London, Iliffe, 1967.
152. - KOCH, A.R. "Some mathematical forms of autoregulatory models". *Circ. Res. (USA)*, 15 (suppl.): 269 - 278, 1964.
153. - KOSHIYAMA, S. & K. SUZUKI. "Study of osmo-regulation as a feedback system". *Med. & Biol. Engng. (Engl.)*, 6: 149-158, 1968.
154. - KOUSHANPOUR, E. & R.R. FARICA & W.F. STEVENS. "Mathematical simulation of normal nephron function in rat and man". *J. Theor. Biol. (USA)*, 31: 177 - 214, 1971.
155. - LAUSON, H.D. "The problem of estimating rate of secretion of anti-diuretic hormones in man". *Am. J. Med. (USA)*, 11: 135-156, 1951 .
156. - LAUSON, H.D. "Vasopressin and oxytocin in the plasma of man and other mammals". In : H.N. ANTONIADES. "Hormones in human plasma". Boston, Little Brown, 1960 .
157. - LAUSON, H.D. "Antidiuretic hormone". *Fed. Proc. (USA)*,

- 24: 731, 1965.
158. - LAUSON, H.D. "Metabolism of anti-diuretic hormones" .
Am. J. Med. (USA), 42: 713-744, 1967.
159. - LASSITER, W.E. & C.W. GOTESCHALK & M. MYLLE. "Micro -
puncture study of net transtubular movement of
water and urea in nondiuretic mammalian kid -
ney". *Am. J. Physiol. (USA)*, 200: 1139, 1961.
160. - LEAF, A. & H.S. FRAZIER. "Some recent studies on the
action of neurohypophysial hormones". *Prog. '*
Cardiovas. Dis. (USA), 4: 47, 1961.
161. - LEAF, A. & C.H. COGGINS. "The neurohypophysis". In: R.
H. Williams. "Endocrinology". Philadel., W.B.
Saunders Co., 4th ed., 1969.
162. - LEVITT, M.F. & M. GAUDINO. "Measurement of body water
compartments". *Am. J. Med. (USA)*, 9: 208-215 ,
1950.
163. - LEVKOFF, A.H. & T.W. DEMUNBRUN & A.D. KELLER. "Dispari -
ty between fluid intake and renal concentra -
ting deficit in dogs with diabetes insipidus :
polydipsia, independent of the renal concentra -
ting deficit". *Am. J. Physiol. (USA)*, 176: 25-
32, 1954.
164. - LEWIS, A.A.G. & T.M. CHALMERS. "A nicotine test for '
the investigation of diabetes insipidus". *Clin.
Sc. (Engl.)*, 10: 137, 1951.
165. - LIDDLE, G.W. "Summarization of the effects of hormones

on water and electrolyte metabolism". In: R.H. Williams. "Endocrinology". Philadel., W.B. Saunders Co., 4th ed, 1969.

166. - LUETSCHER, J.A. & D. BOYERS & J. RESNECK. "Control of the renal circulation and kidney functions". 'Proc. Summer Simulation Conf., ACM, New York , 1972.
167. - MACY Jr., J.B. "Hybrid computer techniques in physiology". *Ann. N.Y. Acad. Sci. (USA)*, 115: 568-590, 1964.
168. - MAKSOUUD, J.G. "*Cinética do espaço extracelular em porcos recém-nascidos submetidos a traumatismo cirúrgico padronizado*". Tese docência livre, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1971.
169. - MALNIC, G. M. MARCONDES. "*Fisiologia renal*". São Paulo, Edart, 1969.
170. - MANERY, J.F. "Water and electrolyte metabolism". *Physiol. Rev. (USA)*, 34: 334-417, 1954.
171. - MARUMO, F. & Y. YOSHIKAWA & S. KOSHIKAWA, "A study on the renal concentration mechanism by mathematical model". *Jap. Circul. J. (Japan)*, 31: 1309-1317, 1967 .
172. - MAYERSON, H.S. "Blood volume and its regulation". *Ann. Rev. Physiol. (USA)*, 27: 307, 1965 .
173. - McCANCE, R.A. & W.F. YOUNG. "The secretion of urine du

- on water and electrolyte metabolism". In: R.H. Williams. "Endocrinology". Philadel., W.B. Saunders Co., 4th ed, 1969.
166. - LUETSCHER, J.A. & D. BOYERS & J. RESNECK. "Control of the renal circulation and kidney functions". 'Proc. Summer Simulation Conf., ACM, New York , 1972.
167. - MACY Jr., J.B. "Hybrid computer techniques in physiology". *Ann. N.Y. Acad. Sci. (USA)*, 115: 568-590, 1964.
168. - MAKSOUD, J.G. "*Cinética do espaço extracelular em porcos recém-nascidos submetidos a traumatismo cirúrgico padronizado*". Tese docência livre, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1971.
169. - MALNIC, G. M. MARCONDES. "*Fisiologia renal*". São Paulo, Edart, 1969.
170. - MANERY, J.F. "Water and electrolyte metabolism". *Physiol. Rev. (USA)*, 34: 334-417, 1954.
171. - MARUMO, F. & Y. YOSHIKAWA & S. KOSHIKAWA, "A study on the renal concentration mechanism by mathematical model". *Jap. Circul. J. (Japan)*, 31: 1309-1317, 1967 .
172. - MAYERSON, H.S. "Blood volume and its regulation". *Ann. Rev. Physiol. (USA)*, 27: 307, 1965 .
173. - McCANCE, R.A. & W.F. YOUNG. "The secretion of urine du

- ring dehydration " . *J. Physiol. (Engl.)*, 102: 415, 1944.
174. - MCKINNON, A.E. "A model of stomach function". In: *Proc. 59th Hawaii Intern. Conf. on System Science*, Honolulu, pp 256-258, jan, 1972.
175. - MCKINNON, A.E. "Computing calcium dynamics in man". PhD thesis, Electrical Engineering Department, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand, 1973.
176. - MERLETTI, R. & H.R. WEED. "Nonlinear model of body fluid volume and osmolarity control". In: *Abstracts IFAC 5th World Congr*, Paris, p 101, jan, 1972.
177. - MIATELIO, V.R. *et alii* "Manual de nefrologia". Buenos Aires, Intermedica, 1965 .
178. - MIHRAM, G.A. "Some practical aspects of the verification and validation of simulation models". *Op. Res. Q. (Engl.)*, 23 (1): 17-29, mar, 1972.
179. - MILLER, N.E. & R.I. SAMPLINER & P. WOODROW. "Thirst-reducing effects of water by stomach fistula vs. water by mouth measured by both a consummatory and an instrumental response". *J. Comp. Physiol. Psychol. (USA)*, 50: 1-5, 1957 .
180. - MOORE, F.D. & H.B. HALEY & E.A. BERINC & L. BROOKS & I.S. EDELMAN. "Further observations on total body-water. II. Changes of body composition in

- disease". *Surg. Gynecol. Obstet. (USA)*, 95: 155, 1952.
181. - MOORE, F.D. & J.D. McMURREY & H.V. PARKER & I.C. MAGNUS. "Body composition. Total body water and electrolytes". *Metabolism (USA)*, 5: 447, 1956.
182. - MORAN Jr., W.H. & F.W. MILTENBERGER & W.A. SHUAYB & B. ZIMMERMAN. "The relationship of antidiuretic hormone secretion to surgical stress". *Surgery (USA)*, 56: 99, 1964 .
183. - MUPPHY, Q.R. "*Metabolic aspects of transport across cell membranes*". Madison, University of Wisconsin Press, 1957.
184. - NEWBURGH, L.H. & M.W. JOHNSTON. "The insensible loss of water". *Physiol. Rev. (USA)*, 22: 1, 1942.
185. - NEWSAM, J.E. "The urinary tract". In: R. Passmore & J. S. Robson. "*A companion to medical studies*" . vol. I, Oxford, Blackwell Sc. Publ., 1969.
186. - NICOLAS, R. "*Mathematical principles in biology and their applications*". Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1961.
187. - NIELSEN, B. & G. HANSEN & S.O. JORGENSEN & E. NIELSEN. "Thermo-regulation in exercising man during dehydration and hyperhydration with water and saline". In: *Abstr. intern. symposium on environmental physiol.*, Dublin, p 76, jul, 1971.
188. - OLMSTED, J.M.D. "*Claude Bernard, Physiologist*". Lon -

- don, Cassell, 1939.
189. - ORLOFF, J. & M.B. BURG. "Vasopressin-resistant diabetes insipidus". In: M.B. Strauss & L.G. Welt . "Diseases of the kidney". Boston, 1963.
190. - ORR, J. & A.H. SNAITH. "A method for the estimation of antidiuretic hormone in urine". *J. Endocr.* (Engl.), 18: XVI, 1959.
191. - PASSMORE, R. & J.S. ROBSON. "A companion to medical studies". 3 vol. Oxford, Blackwell Sc. Publ., 1969.
192. - PASSMORE, R. "Man and his environment". In: R. Passmore & J.S. Robson. "A companion to medical studies". I vol. Oxford, Blackwell Sc. Publ. 1969.
193. - PETERS, J.P. "Body water". Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1935.
194. - PETROVSKII, A.M. & V.V. SUCPKOV & I.K. SHKHVATSABAYA . "Cure management of disease as a problem in modern control theory". *Automat. Remote Contr.* (USSR), 34 (5): 767-771, may, 1973 (translated from *Avtomatika i Telemekhanika* (USSR), 34 (5): 99-105, may, 1973, in russian).
195. - PICKFORD, L.M. & A.T. LAMBIE. "The kidney". In: R. Passmore & J.S. Robson. "A companion to medical studies". I vol. Oxford, Blackwell Sc. Publ. , 1969.
196. - PICKFORD, M. "Antidiuretic substances". *Pharmacol. Rev.*

- (USA), 4: 254, 1952.
197. - PITTMAN, J.G. "Water intoxication due to oxytocin".
New Engl. J. Med. (USA), 268: 481, 1963.
198. - PITTS, R.F. "Some reflections on mechanisms of action
of diuretics" *Am. J. Med.* (USA), 24: 745-763,
1958.
199. - PITTS, R.F. "*Physiology of the body fluids*". Chicago,
Year Book Medical Publ., 1963.
200. - PITTS, R.F. "*Physiology of the kidney and body fluids*"
Chicago, Year Book Medical Publ., 1970.
201. - PREEDY, J.R.K. & J.E. RICHARDSON. "Control of water
and electrolyte disorders, A simple chart".
Lancet (Engl.), 1: 223, 1956.
202. - PRENTICE, T.C. *et alii* "Studies of total body water wi
th tritium". *J. Clin. Invest.* (USA), 31: 412 -
418, 1952.
203. - REEVE, E.B. & T.H. ALLEN & J.E. ROBERTS. "Blood volume
regulation". *Ann. Rev. Physiol.* (USA), 22:
349, 1960.
204. - REEVE, E.B. & A.C. GUYTON. "*Physical basis of circula-
tory transport, regulation and exchange*". Phi-
lad., W.B. Saunders Co, 1967.
205. - REEVE, E.B. & L. KULHANEK. "Regulation of body water
content: a preliminar analysis". In: *Physical
basis of circulatory transport, regulation and
exchange*". Edited by E.B. Reeve & A.C. Guyton.

Phylad., W.B. Saunders, 1967.

206. - REMINGTON, J.W. & C.H. BAKER. "Evaluation of blood volume measurement techniques". *Circ. Res. (USA)*, 9: 60, 1961.
207. - RICHTER, C.P. & J.F. SCHEPPI. "Further evidence for the primacy of polyuria in diabetes insipidus". *Am. J. Physiol. (USA)*, 113: 578-581, 1935.
208. - RIOCH, D.M. "Experiments on water and salt diuresis". *Arch. Internal Med. (USA)*, 40: 743, 1927.
209. - ROBINSON, J.R. & R.A. McCANCE. "Water metabolism". *Ann. Rev. Physiol. (USA)*, 14: 115, 1952.
210. - ROBINSON, J.R. "Metabolism of intracellular water". *Physiol. Rev. (USA)*, 40: 112-149, 1960.
211. - ROBINSON, K.W. & W.V. MacFARLANE. "The influence of environmental temperature on the level of plasma antidiuretic substances in the rat". *Aust. J. Biol. Sc. (Australia)*, 9: 130, 1956.
212. - ROCHA E SILVA, M. & G. MELNIC. Release of antidiuretic hormone by bradykinin". *J. Pharm. Exp. Therap. (USA)*, 146: 24, 1964.
213. - ROTH, K. & S. SLATER. "Inactivation of vasopressin during pregnancy". *Am. J. Obst. & Gynec. (USA)*, 83: 1325, 1962.
214. - ROWNTREE, L.G. "The water balance of the body". *Physiol. Rev. (USA)*, 2: 116-169, 1922.

215. - RUCH, T.C. & H.D. PATTON. "Physiology and biophysics".
Philad., W.B. Saunders, 1965.
216. - RUCH, T.C. & H.D. PATTON & J.W. WOODBORY & A.L. TOWE .
"Neurophysiology". Philad., W.B. Saunders Co ,
2nd ed, 1966 .
217. - SANTOS, J.A.R. "Computadores analógicos. Programação '
básica". Itajubá, EPFI, 2^a ed, 1970.
218. - SANTOS, J.A.R. "Computadores analógicos. Programação a
vançada". Itajubá, EPFI, 1970.
219. - SAWYER, W.H. In: *The neurohypophysis*. Symposium of the
Colston Research Society, edited by H. Heller,
New York, Academic Press, 1957 .
220. - SAWYER, W.H. & R.A. MUNSICK & H.B. VANDYKE. "Antidiure
tic hormones". *Circ. (USA)*, 21: 1027, 1960.
221. - SAWYER, W.H. "Neurohypophysial peptides and water ex -
cretion in the vertebrates. Symposium on Hormo
nes and Kidney". *Mem. Soc. Endocrinol. (USA)* ,
13: 45, 1963. New York, Academic Press, 1963 .
222. - SAWYER, W.H. "Evolution of antidiuretic hormones and
their functions". *Am. J. Med. (USA)*, 42: 678
1967.
223. - SCHAEFFER, R. "Organism transfer functions expressed '
by means of the language of servomechanism the
ory". In: 2nd European Congr. Radiation Protec
tion, Budapest, p 11, 1972 .
224. - SCHAFER, J.A. & T.E. ANDREOLI. "Water transport in bio

- logical and artificial membranes". *Arch. Internat Med. (USA)*, 129: 279-292, 1972.
225. - SCHALLY, A.V. & C.I. BOWERS & W. LOCKE. "Neurohumoral functions of the hypothalamus". *Am. J. Med. Sc. (USA)*, 248: 113, 1954.
226. - SCHÄRRER, E. & B. SCHÄRRER. "Neurosecretion". In: *Handbuch der Mikrosk. Anatomie des Menschen*. Berlin, Springer, 1954.
227. - SCHÄRRER, E. & B. SCHÄRRER. "*Neuroendocrinology*". New York, Columbia Un. Press, 1963.
228. - SCHMIDT-NIELSEN, B. & E. O'DELL. "Structure and concentrating mechanism in the mammalian kidney". *Am. J. Physiol. (USA)*, 200: 1119, 1961.
229. - SCHMIDT-NIELSEN, B. & D.F. LAWS. "Invertebrate mechanisms for diluting and concentrating the urine". *Ann. Rev. Physiol. (USA)*, 25: 631, 1963.
230. - SCHMIDT-NIELSEN, K. & B. SCHMIDT-NIELSEN. "Water metabolism and desert animals". *Physiol. Rev. (USA)*, 32: 135-166, 1952.
231. - SCHMIDT-NIELSEN, K. "*Fisiologia animal*". São Paulo, Edgard Blücher/USP, 1972.
232. - SCHRÖDER, R. & D. ROTT. "Über die Bestimmung und das Verhalten von ADH im menschlichen Plasma". *Klin. Wchenschr. (Germany)*, 37: 1175, 1959.
233. - SCHWARTZ, I.L. & D. SCHACHTER & N. FREINKEL. "The measurement of extracellular fluid in man by me

- ans of a constant infusion technique". *J. Clin. Invest.* (USA), 28: 1117, 1949.
234. - SCHWARTZ, I.L. *et alii* "Relation of chemical attachment to physiological action of vasopressin". *Proc. Nat. Acad. Sc.* (USA), 46: 1288, 1960.
235. - SCRIBNER, B.H. "Water and electrolyte metabolism in relation to age and sex". London, Wolstenholme and O'Connor, 1958.
236. - SERKES, K.D. & S. LANG. "Changes in extracellular fluid volume after hemorrhage and tourniquet trauma". *Surg. Forum* (USA), 17: 58-59, 1966.
237. - SHARE, L. "Acute reduction in extracellular fluid volume and concentration of antidiuretic hormone in blood". *Endocrinol.* (USA), 69: 925, 1961.
238. - SHARE, L. "Vascular volume and blood level of antidiuretic hormone". *Am. J. Physiol.* (USA), 202: 791, 1962.
239. - SHARE, L. & M.N. LEVY. "Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone". *Am. J. Physiol.* (USA), 203, 425-428, 1962.
240. - SHARE, L. "Effects of carotid occlusion and left atrial distention on plasma vasopressin titer". *Am. J. Physiol.* (USA), 208: 219, 1965.
241. - SHARE, L. "Control of plasma ADH titer in hemorrhage-role of atrial and arterial receptors". *Am. J. Physiol.* (USA), 215: 1384-1389, 1968.

242. - SHOEMAKER, V.H. "The stimulus for the water-balance response to dehydration in toads". *Comp. Biochem. Physiol.* (USA), 15: 81-88, 1965.
243. - SILEP, R.W. "Hybrid computation in bioscience". *Comput. & Biomed. Res.* (USA), 1: 87-108, 1965.
244. - SMITH, H.W. "Principles of renal physiology". New York, Oxford University Press, 1956.
245. - SMITH, H.W. "Salt and water volume receptors. An exercise in physiologic apologetics". *Am. J. Med* (USA), 23: 623-652, 1957.
246. - SMITH, H.W. "The kidney, its structure and function in health and disease". New York, Oxford University Press, 1959.
247. - SMITH, R.W. & S.M. McCANN. "Alterations in food and water intake after hypothalamic lesions in the rat". *Am. J. Physiol.* (USA), 203: 366 - 370, 1962.
248. - SNELL, A.W. "Water intoxication in cases of diabetes insipidus". *Med. Clin. N. Am.* (USA), 12: 1667-1675, 1929.
249. - STACY, R.W. & B. WAXMAN. "Computers in biomedical research". New York, Academic Press, 1965.
250. - STANLEY-JONES, D. & K. STANLEY-JONES. "Kibernetics of natural systems". New York, Macmillan, 1960
251. - STARLING, E.H. & E.B. VERNEY. "The secretion of urine as studied on the isolated kidney". *Proc.*

Roy. Soc. (Engl.), 97 (B): 321, 1925.

252. - STEVENSON, J.A.F. "Central mechanisms controlling water intake". In: *Handbook of Physiology. Alimentary Canal*, Wash., Am. Physiol. Soc., sect. 6, vol. I, chapt. 13, pp 173-190, 1967.
253. - STRAUSS, M.B. "*Body water in man. The acquisition and maintenance of the body fluids*". Boston, Little Brown, 1957.
254. - STRAUSS, M.B. & L.G. WEISS. "*Diseases of the kidney*". Boston, 1963.
255. - STRICKER, E.M. "Extracellular fluid volume and thirst". *Am. J. Physiol. (USA)*, 211: 232-238, 1966.
256. - STRICKER, E.M. & G. WOLF. "Hypovolemic thirst in comparison with thirst produced by hyperosmolality". *Physiol. Behav. (USA)*, 2: 33-37, 1967.
257. - STRICKER, E.M. & G. WOLF. "The effects of hypovolemia on drinking in rats with lateral hypothalamic damage". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (USA)*, 124: 816-820, 1967.
258. - STRICKER, E.M. "Some physiological and motivational properties of the hypovolemic stimulus for thirst". *Physiol. Behav. (USA)*, 3: 379-385, 1968.
259. - STRICKER, E.M. & G. WOLF. "Behavioral control of intravascular fluid volume: thirst and sodium a

- ppetite". *Ann. N.Y.Acad.Sci.* (USA), 1969.
260. - STRICKER, E.M. "Osmoregulation and volume regulation in rats: inhibition of hypovolemic thirst by water". *Am.J.Physiol.* (USA), 217: 98-105, jul 1969.
261. - STRONG, J.A. & R.B.L. EWART & J.D. BAIRD. "Hormones and drugs that act on the endocrine glands". In: R. Passmore & J.S. Robson. "A companion to medical studies". vol. II., Oxford, Blackwell Sc. Publ., 1969.
262. - SWAN, A.G. & A.T. MILLER Jr. "Osmotic regulation in isolated liver and kidney slices". *Am.J. Physiol.* (USA), 199: 1227-1231, 1960.
263. - Symposium of the physiology of diuretic agents. *Ann . N.Y.Acad.Sci.* (USA), 139: 273, 1966.
264. - TASS, H.A. "Simulation of renal functions on a digital computer". *Medical Electronics* (Engl.) , Proc. 2nd Intern. Conf. Paris, London, Ili - ffe, 1960.
265. - TATA, P. O. GAUER. "Demonstration einer Methode zur Bestimmung kleinster Vasopressinmenge". *Pflügers.Arch.ges.Physiol.* (Germany), 278: 102 , 1963.
266. - TATA, P. & J. HELLER & C.H. GAUER. Über die antidiuretische Aktivität in der Lymphe von Katzen". *Pflügers Arch.ges.Physiol.* (Germany), 283 :

- 222, 1965.
267. - TAYLOR, N.B.G. & J.M. WALKER. "Antidiuretic substance in human urine after smoking". *J. Physiol.* (Engl.), 113: 412, 1951.
268. - TAYLOR, W.H. "*Fluid therapy and disorders of electrolyte balance*". Oxford, Blackwell Sc. Publ., 1967.
269. - THOMAS, J.E. "Mechanics and regulation of gastric emptying". *Physiol. Rev. (USA)*, 37: 435-474, 1957.
270. - THOMPSON, D.D. & R.F. PITTS. "Effects of alterations of renal arterial pressure on sodium and water excretion". *Am. J. Physiol. (USA)*, 168: 490, 1952.
271. - THORN, N.A. & L. SILVER. "Chemical form of circulating antidiuretic hormone in rats". *J. Exper. Med. (USA)*, 105: 575, 1957.
272. - THORN, N.A. "Mammalian antidiuretic hormone". *Physiol. Rev. (USA)*, 38: 169, 1958.
273. - THREEFOOT, S.A. "Some factors influencing interpretation of studies of body water and electrolyte with isotopic tracers". *Progr. Cardiovasc. Dis. (USA)*, 5: 32, 1962.
274. - THURAU, K. "Nature of autoregulation of renal flow". In: *Proc. III Intern. Congr. Nephrol.*, I: 162-173, 1966.

275. - VAN DIKE, H.B. & K. ADAMSONS Jr. & S.L. ENGEL. "The storage and liberation of neurohypophysial hormones". In: *H. Heller. "The neurohypophysis"*. London, Butterworths, 1957.
276. - VAUGHAN, B.E. "Intestinal electrolyte absorption by parallel determination of unidirectional sodium and water transfers". *Am.J.Physiol.* (USA), 198: 1235-1244, 1960.
277. - VERNEY, E.B. "The Absorption and excretion of water : the antidiuretic hormone". *Lancet* (Engl.), 2 : 739-744, 781-783, 1946 .
278. - VERNEY, E.B. "The antidiuretic hormone and the factors which determine its release". *Proc.Roy.Soc .*, (Engl.), serie B, 135: 25-105, 1947.
279. - VENNEY, E.B. "Water diuresis". *Irish J.M.Sc.* (Ireland), 345: 377, 1954.
280. - VIGNEAUD, V. Du. "Hormones of the posterior pituitary gland, oxytocin and vasopressin". *Harvey Lect.* (USA), 50: 1, 1954/55.
281. - VISSCHER, M.B. *et alii* "Sodium ion movement between the intestinal lumen and the blood". *Am. J.Physiol.* (USA), 141: 488-505, 1941.
282. - VISSCHER, M.B. *et alii* "Isotopic traces studies on the movement of water and ions between intestinal lumen and the blood". *Am.J.Physiol.* (USA), 142: 550-575, 1944 .

283. - WAKIM, K.G. "Reassessment of the source, mode and locus of action, of antidiuretic hormone". *Am. J. Med.* (USA), 42: 394, 1967.
284. - WALKER, J.M. "Vasopressin". In: C.H. GRAY & A.L. BACHARACH. "Hormones in blood". Vol. 1, London, Academic Press, 2nd ed, 1967.
285. - WALSER, M. "Mathematical aspects of renal function : reabsorption of individual solutes as interdependent processes". *J. Theor. Biol.* (Engl.) , 10: 327-335, 1966 .
286. - WARNER, H.R. "Use of analogue computers in the study of control mechanisms in the circulation". *Fed. Proc.* (USA), 21: 87, 1962 .
287. - WARNER, H.R. "Simulation as a tool for biological research". *Simul.* (USA), 3: 57-63, oct, 1964.
288. - WAYNER, M.J. "Thirst in the regulation of body water!" Oxford, Pergamon, 1964.
289. - WEINSTEIN, H. & R.H. BERNE & H. SACHS. "Vasopressin ' in blood: effect of hemorrhage". *Endocrinol.* (USA), 66: 712-718, 1960.
290. - WEISBERG, H.F. "Water, electrolyte and acid-base balance". Baltimore, 2nd ed., 1962.
291. - WELT, L.G. "Clinical disorders of hydration and acid base equilibrium". Boston, Little Brown Co , 1955.
292. - WELT, L.G. "Volume receptors". *Circ.* (USA), 21: '

1002, 1960.

293. - WESSON Jr., L.G. & W.P. ANSLOW. "Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog" *Am. J. Physiol.* (USA), 153: 465-474, 1948.
294. - WESSON Jr., L.G. "*Physiology of the human kidney*". New York, Grune & Stratton, 1969.
295. - WHITE, A.G. & M. KURTZ & G. RUEIN. "Comparative renal responses to water and the antidiuretic hormone in diabetes insipidus and in chronic renal disease". *Am.J.Med.* (USA), 16: 220, 1954.
296. - WIDDOWSON, E.M. "Water equilibrium in health". *Proc. Nutrition Soc.* (Engl.), 16: 118-123, 1957.
297. - WIENER, N. "*Cibernética*". São Paulo, USP/Polígono, 1970.
298. - WIENER, N. "*Cibernética e sociedade*". São Paulo, Cultrix, 1970.
299. - WILLIAMS, R.H. "*Endocrinology*". Philad., W.B. Saunders Co., 4th ed., 1969.
300. - WILSON, G.M. "Diuretics" *Brit.Med.J.* (Engl.), 1: 285, 1963.
301. - WILSON, T.H. "*Intestinal absorption*". Philad., W.B. Saunders, 1962 .
302. - WIRZ, H. "Location of antidiuretic action in the mammalian kidney by micropuncture". *Int.Physiol. Congr.*, 20: 972-973, 1956.

303. - WOLF, A.V. "Osmometric analysis of thirst in man and dog". *Am. J. Physiol.* (USA), 161: 75-86, 1950.
304. - WOLF, A.V. "Thirst: physiology of the urge to drink and problems of water lack". Springfield, Ill., C. Thomas, 1958.
305. - WRIGHT, S. "Fisiologia aplicada". Barcelona, Manual Marin, 1959.
306. - WRONG, O. "The relationship between water retention and electrolyte excretion following administration of anti-diuretic hormone". *Clin.Sc.* (Engl.), 15: 401, 1956.
307. - WYNN, V. & C.G. ROB. "Water intoxication". *Lancet* (Engl.), 1: 587, 1954.
308. - WYNN, V. "A metabolic study of acute water intoxication in man and dogs". *Clin. Sc.* (Engl.), 14: 669, 1955.
309. - YIENGST, M.J. & N.W. SHOCK. "Blood and plasma volume in adult males". *J. Appl. Physiol.* (USA), 17: 195, 1962.
310. - YOSHIDA, S. & K. MOTOHASHI & H. IBAYASHI & S. OKINAKA. "Method for the assay of antidiuretic hormone in plasma with a note on the antidiuretic titer of human plasma". *J. Lab. Clin. Med.* (USA), 62: 279-285, 1963.
311. - ZIMMERMAN, B. & O.H. WANGENSTEEN. "Observations on water intoxication in surgical patients". *Surge-*

ry (USA), 31: 654, 1952.

312. - ZUIDEMA, G.D. & N.P. Clarke & M.F. MINTON. "Osmotic ' regulation of body fluids". *Am. J. Physiol.* ' (USA), 187: 85-87, 1956 .

APÊNDICE

PROGRAMA DE
SIMULAÇÃO DIGITAL

PROGRAMA DE SIMULACAO CONTINUA DE SISTEMAS - IBM 1130
 C LIMA
 TESE
 IDENTIFICACAO MATEMATICA E SIMULACAO DO
 EQUILIBRIO HIDRICO DO CORPO HUMANO

C

MODELAGEM MATEMATICA
 USO TRES COMPARTIMENTOS& ESTOMAGO, INTESTINOS E PLASMA SANGUINEO

		DADOS PARA CONFIGURACAO			
	BLOCO	TIPO	EN 1	EN 2	EN 3
COEFIC RAMPA	01	K			
RAMPA	02	I	01		
INGESTAO BEBIDA	03	F	02		
ESTOMAGO	04	I	03	05	
INV ESTOMAGO	05	-	04		
INTESTINOS	06	I	07	04	
INV INTESTINOS	07	-	08		
TRANSP INTEST	08	X	06	12	
OSMOLARIDADE	09	K			
INV OSMOLARID	10	-	09		
SOMA COEFIC	11	W	10		
PERDA INTESTINAL	12	/	11	15	
TRANSPIR RESPIR	13	K			
INV TRANSPIR	14	-	13		
PLASMA	15	I	08	14	21
PLASMA / ADH	16	F	15		
SECRECAO ADH	17	I	16	18	
INV ADH	18	-	17		
CONCENTR PLASMA	19	/	17	15	
URINA	20	F	19		
INV URINA	21	-	20		

		DADOS NUMFRICOS DAS CONDICOOES INICIAIS E PARAMETROS		
	BLOCO	PAR 1	PAR 2	PAR 3
COEFIC RAMPA	01	0.100		
RAMPA	02	0.100		
INGESTAO BEBIDA	03	4.0000	0.000	
ESTOMAGO	04	0.000	4.000	
INTESTINOS	06	0.000	4.000	
C ESTE CARTAO DEVE SER TROCADO QUANDO VARIA OSMOLARIDADE INTESTINAL				
OSMOLARIDADE	09	300.000		
SOMA COEFIC	11	0.03383	10.500	
TRANSPIR RESPIR	13	0.005		
PLASMA	15	3.500	1.000	0.060
PLASMA / ADH	16	5.000	1.000	
SECRECAO ADH	17	14.000	2.000	
URINA	20	5.000	0.000	