

ATUALIDADES EM  
**NEFROLOGIA**  
**10**

**Jenner Cruz**

**Helga Maria Mazzarolo Cruz**

**Gianna Mastroianni Kirsztajn**

**Rui Toledo Barros**



**sarvier**

ATUALIDADES EM  

---

NEFROLOGIA

— 10 —





## ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 10

### Coordenadores

Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Rui Toledo Barros

### Comissão Editorial

Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Sergio Antonio Draibe  
Jenner Cruz  
Ita Pfeferman Heilberg  
José Roberto Coelho da Rocha  
Marcus Gomes Bastos  
Alvimar Gonçalves Delgado  
Sarvier, 1ª edição, 2008

### Projeto Gráfico/Capa

CLR Balieiro Editores Ltda.

### Impressão/Acabamento

Bartira Gráfica e Editora

### Direitos Reservados

Nenhuma parte pode ser duplicada ou reproduzida sem expressa autorização do Editor



Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.  
Rua dos Chanés 320 - Indianópolis  
CEP 04087-031 - Telefax (11) 5093-6966  
E-mail: sarvier@uol.com.br  
São Paulo - Brasil

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Atualidades em nefrologia 10 / coordenadores  
Jenner Cruz...[et al.]. -- São Paulo : SARVIER, 2008.

Outros coordenadores: Helga Maria Mazzarolo  
Cruz, Gianna Mastroianni Kirsztajn, Rui Toledo  
Barros.

Vários colaboradores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7378-187-8

1. Nefrologia 2. Rins - Doenças I. Cruz, Jenner.  
II. Cruz, Helga Maria Mazzarolo. III. Kirsztajn,  
Gianna Mastroianni. IV. Barros, Rui de Toledo.

08-07877

CDD-616.61  
NLM-WJ 300

### Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças renais : Medicina 616.61
2. Nefrologia : Medicina 616.61
3. Rins : Doenças : Medicina 616.61

ATUALIDADES EM

---

NEFROLOGIA

— 10 —

Coordenadores

JENNER CRUZ  
HELGA MARIA MAZZAROLO CRUZ  
GIANNA MASTROIANNI KIRSZTAJN  
RUI TOLEDO BARROS

Comissão Editorial

Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Sergio Antonio Draibe  
Jenner Cruz  
Ita Pfeferman Heilberg  
José Roberto Coelho da Rocha  
Marcus Gomes Bastos  
Alvimar Gonçalves Delgado



**sarvier**

Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.  
Rua dos Chanés 320 - Indianópolis  
CEP 04087-031 Telefax (11) 5093-6966  
E-mail: sarvier@uol.com.br  
São Paulo - Brasil

## COLABORADORES



**Alessandra Calábria Baxmann** – Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doutora em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Alessia Mambrini** – Médica Nefrologista. Colaboradora Voluntária do Ambulatório de Nefropatia Diabética da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

**Aline Hauser** – Mestranda em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.

**Alvimar Gonçalves Delgado** – Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

**Ana Amélia Martinez Fayer** – Psicóloga. Especialista em Psicologia Hospitalar. Pós-Graduada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Anderson Roman Gonçalves** – Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE).

**André Gouvêa** – Aluno do Curso de Especialização em Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO).

**Andréa Stinghen** – Doutora em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.

**Antonio Alberto Lopes** – PhD em Ciência Epidemiológica pela Universidade de Michigan. Professor Associado, Livre-Docente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

**Antonio Carlos Leitão de Campos Castro** – Professor Livre-Docente e Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Ex-Professor da Disciplina de Nefrologia da UNICAMP. Responsável pelo Serviço de Nefrologia da Casa de Saúde Campinas.

**Armando Miguel Júnior** – Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Geriatra Clínico da Casa de Saúde Campinas.

**Benedito Jorge Pereira** – Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Grupo de Interconsultas do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP.

**Bento F. Cardoso dos Santos** – Professor Visitante da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Coordenador Médico do Centro de Diálise Einstein do Hospital Israelita Albert Einstein.

**Bruna Paes de Barros** – Psicóloga do Setor de Glomerulopatias da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Especialista em Psicologia da Saúde pela UNESP. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

**Bruno Eduardo Pedroso Balbo** – Médico Preceptor do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Carla Wood Schmitz** – Médica Nefrologista do Hospital Governador Celso Ramos, Secretária do Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC). Professora da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

**Carlos Alberto Basílio de Oliveira** – Professor Titular de Anatomia Patológica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (EMC-UNIRIO). Professor Titular de Anatomia Patológica da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Carlos Alberto Prompt** – Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre da UFRGS.

**Carlos Jardim** – Doutor em Pneumologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Grupo de Hipertensão Pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (INCOR).

**Carlos Macieira** – Médico Nefrologista e Coordenador da Residência Médica em Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA). Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia.

**Caroline Azevedo Martins** – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutoranda do Curso de Fisiopatologia Clínica e Experimental (UERJ).

**Clotilde Druck Garcia** – Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Assistente da Disciplina de Nefrologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Chefe do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

**Cristiane Bitencourt Dias** – Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Daisa S. Ribeiro David** – Doutora em Patologia e Médica da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

**Daniele Braga** – Fisioterapeuta. Especializada em Uroginecologia da Unidade de Distúrbios Miccionais do Serviço de Nefrologia do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba.

**Danielle Guedes Andrade Ezequiel** – Médica Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Denise M. Avancini Costa Malheiros** – Professora de Patologia Renal do Curso de Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Serviço de Patologia Renal da Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Médica Pesquisadora do Laboratório de Fisiopatologia Renal da FMUSP.

**Dino Martini Filho** – Professor Assistente do Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCSP). Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Medicina pela FCMSCSP.

**Eduardo Cantoni Rosa** – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Eduardo Rubens F. Távora** – Professor Adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG).

**Eleonora Moreira Lima** – Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Mestre e Doutora em Medicina. Área de Concentração Nefrologia. Membro da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Elias David Neto** – Professor Livre-Docente e Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

**Elizabeth De Francesco Daher** – Mestre e Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora Adjunta do Departamento de Medicina Clínica e Orientadora da Liga de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

**Elizete Keitel** – Mestre em Nefrologia e Doutora em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Adjunta da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Médica do Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Porto Alegre.

**Enia Lucia Coutinho** – Mestre em Ciências pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Érika Bevilaqua Rangel** – Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médica da Equipe de Transplante de Pâncreas e Pâncreas-Rim do Hospital do Rim e Hipertensão. Médica do Centro de Diálise Einstein do Hospital Israelita Albert Einstein.

**Euler Pace Lasmar** – Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Chefe dos Serviços de Nefrologia e Transplante do Hospital Universitário São José e do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG. Membro da Academia Mineira de Medicina, Belo Horizonte, MG.

**Fernando M. Lucas Junior** – Médico Nefrologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Coordenador de Transplante Renal do HC-UFMG.

**Flávio de Oliveira Ihara** – Médico Pediatra e Especialista em Nefrologia Pediátrica pelo Departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP), Nível R3. Aluno do Curso de Aperfeiçoamento em Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da ISCMSP, Nível R4.

**Flávio Jota de Paula** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Francine Brambate Carvalhinho Lemos** – Doutora em Nefrologia e Médica da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

**Francisca Ligia Cirilo Carvalho** – Médica Pediatra Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica. Intensivista do Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis.

**Francisco Veríssimo Veronese** – Professor Associado do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Frederico Ruzany** – Professor Adjunto de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Diretor Médico da *Fresenius Medical Care* – Brasil.

**Frida Liane Plavnik** – Professora Afiada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Geraldo Bezerra da Silva Júnior** – Médico Residente de Clínica Médica do Hospital Geral César Cals, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Co-Orientador da Liga de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

**Gianna Mastroianni Kirsztajn** – Mestre e Doutora em Nefrologia e Professora Afiada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Coordenadora do Setor de Glomerulopatias da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

**Giovanna Parada** – Médica Nefrologista do Hospital Universitário. Mestranda em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Especialista em Nefrologia pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

**Gloria Maria M. Paccola** – Professora Titular da Divisão de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá em Ribeirão Preto.

**Grace T. Moscoso-Solorzano** – Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Membro do Setor de Glomerulopatias da UNIFESP-EPM.

**Guaraciaba Oliveira Ferrari** – Médica Nefrologista. Pós-Graduada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), na Área de Osteodistrofia Renal.

**Hélady Sanders Pinheiro** – Professora Associada de Semiologia e Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Helbert Lima** – Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Professor Colaborador da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE).

**Helga Maria Mazzarolo Cruz** – Livre-Docente de Clínica Médica. Professora Associada Aposentada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Henrique Palomba** – Professor Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Nefrologista do Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Hugo Abensur** – Professor Livre-Docente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro do *Anemia Working Group*.

**Hugo Ludovico Martins** – Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Área de Pesquisa: Transplante Renal.

**Irene de Lourdes Noronha** – Professora Livre-Docente e Professora Associada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg, Alemanha. Coordenadora do Programa de Transplante Rim-Pâncreas e Pâncreas do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo. Membro da Equipe Multidisciplinar de Ilhotas Pancreáticas.

**Itamar de Oliveira Vieira** – Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Nefrologista da Clínica de Rins Vale do Itajaí e da Associação Renal Vida em Blumenau.

**Itamar Thomé Vieira** – Residente em Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Ita Pfeferman Heilberg** – Professora Adjunta e Coordenadora do Setor de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doutora em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

**James Hung** – Médico Preceptor do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Jenner Cruz** – Livre-Docente e Professor Titular Aposentado da Disciplina de Nefrologia do Curso de Medicina do Centro de Ciências Biomédicas da Universidade de Mogi das Cruzes. Médico do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes.



**Jessica do Amaral Bastos** – Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**João Roberto de Sá** – Doutor em Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico do Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM.

**José Butori Lopes de Faria** – Livre-Docente e Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

**José Hermógenes Rocco Suassuna** – Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenador da Unidade Docente-Assistencial do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

**José Jayme Galvão de Lima** – Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Supervisor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**José Luiz Nishiura** – Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico do Ambulatório de Rins Policísticos da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

**José Osmar Medina Pestana** – Livre-Docente e Professor Titular de Nefrologia. Chefe do Programa de Transplante Renal e do Programa de Transplante de Pâncreas e de Pâncreas-Rim da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**José Otto Reusing Júnior** – Ex-Médico Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**José Roberto Coelho da Rocha** – Professor de Nefrologia do Instituto de Pós-Graduação Carlos Chagas do Rio de Janeiro. Diretor do Serviço Renal do Hospital Beneficência Portuguesa do Rio de Janeiro.

**José Vanildo Morales** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Juliana Cunha Ferreira** – Médica Nefrologista Colaboradora da Unidade de Osteodistrofia Renal da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Júlio Toporovski** – Livre-Docente em Pediatria. Professor Titular do Departamento de Pediatria e Puericultura e do Serviço de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP).

**Kizz Raquel Meneses** – Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, SP.

**Leonardo Faria Lasmar** – Médico Especializando em Clínica Médica do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG.

**Lucimary Silvestre** – Mestre em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Nefrologista Pediatra do Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba, PR.

**Luís Cuadrado Martin** – Doutor em Nefrologia da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

**Luís Henrique Wolff Gowdak** – Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da FMUSP. Ex-Fellow do *Laboratory of Cardiovascular Science, National Institutes of Health*, Estados Unidos. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

**Luiz Antônio Moura** – Professor Adjunto de Patologia e do Setor de Patologia Renal do Hospital do Rim e Hipertensão da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Luiz Aparecido Bortolotto** – Professor Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Luiz Carlos Ferreira de Andrade** – Pró-Reitor de Pós-Graduação da Universidade Federal de Juiz de Fora. Professor de Nefrologia e do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Luiz Felipe Gonçalves** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Responsável Clínico do Transplante Renal do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

**Maira Tinte Rodrigues** – Médica Pediatra. Ex-Residente de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

**Manuel Carlos Martins Castro** – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Colaborador da Disciplina de Nefrologia da FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP. Coordenador Técnico da Área Médica do Instituto de Nefrologia de Taubaté, SP.

**Marcello Vieira** – Médico Infectologista e Coordenador da Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital de Caridade de Florianópolis. Coordenador Médico da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Regional de São José, Secretaria do Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC).

**Marcio Dantas** – Livre-Docente da Divisão de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Marcio E. Barros** – Professor Adjunto de Bioquímica e Fisiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos (UNILUS). Professor Adjunto da Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Professor Assistente da Universidade do Grande ABC (UNIABC).

**Marcus Faria Lasmar** – Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Preceptor da Residência de Nefrologia do Hospital Universitário São José. Nefrologista e Intensivista do Hospital Mater Dei em Belo Horizonte.

**Marcus Gomes Bastos** – Professor de Nefrologia. Coordenador do Programa de Pós-Graduação (Mestrado e Doutorado) em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora. Editor do Jornal Brasileiro de Nefrologia. Membro do Comitê de Doença Renal Crônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretor Executivo da Fundação IMEPEN.

**Maria Cristina Ribeiro de Castro** – Professora Colaboradora de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente Doutora da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP. Ex-Fellow da Unidade de Transplante Renal do *Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V*.

**Maria de Fátima Santos Bandeira** – Nefrologista Pediátrica da Clínica de Doenças Renais do Rio de Janeiro. Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Maria Goretti Polito** – Médica Nefrologista. Mestranda em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Maria Helena Bellini** – Doutora em Ciências. Pesquisadora Associada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Mariana Batista Pereira** – Médica Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, SP.

**Marta Bellazzi Padrão** – Enfermeira Especialista em Administração Hospitalar. Gestora do Departamento de Medicina e do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

**Mary Carla Esteves Diz** – Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professora Colaboradora da Disciplina de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

**Mauricio Younes Ibrahim** – Livre-Docente pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO). Professor Adjunto de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenador do Laboratório Integrado de Nefrologia (UERJ).

**Mauro Borghi Moreira** – Mestre em Pediatria. Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP).

**Miguel Moyses Neto** – Médico Assistente da Divisão de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Miriam A. Boim** – Professora Livre-Docente. Pesquisadora Associada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Mônica Barros Costa** – Mestre em Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Doutora em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professora Associada da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Nestor Schor** – Livre-Docente e Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Niels Olsen Saraiva Câmara** – Professor Associado, Livre-Docente do Departamento de Imunologia, do Instituto de Ciências Biomédicas IV, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Nilzete Liberato Bresolin** – Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina. Pediatra Especialista em Nefrologia Pediátrica e em Terapia Intensiva. Professora Assistente de Nefrologia Pediátrica da Universidade Federal de Santa Catarina. Presidente do Departamento de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Nefrologista e Intensivista do Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis.

**Norberto Antonio Freddi** – Médico Pediatra. Especialista em Neonatologia e Terapia Intensiva. Intensivista do Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo.

**Olberes Vitor Braga de Andrade** – Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP). Professor Assistente do Departamento de Pediatria da FCMSCMSP. Médico do Serviço de Nefrologia Pediátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Médico do Centro de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein.

**Olívia Andrade Barros** – Médica do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia. Mestre em Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Omar da Rosa Santos** – Professor Titular de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Professor Titular de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Pamella H. M. Wang** – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Departamento de Medicina da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Pasqual Barretti** – Livre-Docente em Nefrologia da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

**Patrícia D'Almeida Bianco** – Médica do Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Porto Alegre. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Patrícia Santiago da Silva** – Médica Nefrologista do Hospital dos Servidores do Estado. Médica Responsável pelo Ambulatório de NefroAids do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

**Patrícia Schincariol** – Médica Nefrologista da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

**Patricia Semedo** – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Departamento de Medicina da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Paula Calderon** – Médica Nefrologista do Departamento de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

**Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes** – Mestre em Epidemiologia Clínica. Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) e Universidade de Londres (*United Medical and Dental School of Guy's and St Thomas's Hospitals* – UMDS). Professora Assistente Doutora do Curso de Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará. Coordenadora Clínica da Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Co-Orientadora da Liga de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

**Paulo César Fortes** – Mestrando em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

**Pedro Jabur** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP).

**Rafael Salomão Prado** – Docente do Serviço de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP), em Mogi das Cruzes, SP.

**Rafael Siqueira Athayde Lima** – Acadêmico do Sexto Ano e Monitor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

**Regina Célia R. Moraes Abdulkader** – Mestre e Doutora em Fisiologia. Médica Assistente do Laboratório de Fisiopatologia Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Rejane de Paula Meneses** – Médica Nefropediatra. Coordenadora Clínica do Serviço de Nefrologia do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba.

**Roberto Jorge da Silva Franco** – Livre-Docente em Nefrologia da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

**Roberto Pecoits Filho** – Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Adjunto do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

**Rodrigo Bueno de Oliveira** – Médico Assistente de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Rodrigo de Oliveira Schmitz** – Médico Nefrologista. Coordenador do Serviço de Nefrologia do Hospital Governador Celso Ramos, Secretaria do Estado da Saúde (SES-SC).

**Rogério Baumgratz de Paula** – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). *Ex-Fellow of the Department of Physiology, University of Mississippi – Medical Center Jackson – MS, USA*. Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Ronaldo Roberto Bérnago** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). *Ex-Fellow* em Nefrologia da *University of California*, Los Angeles (UCLA).

**Rosa Maria Affonso Moysés** – Doutora em Nefrologia. Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Rosilene Motta Elias** – Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.



**Rosimeire Aparecida Nascimento** – Doutora em Psicologia Clínica. Psicóloga da Divisão de Psicologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Rui Alberto Gomes** – Professor Assistente da Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes, responsável pelo ensino de Nefrologia. Especialista em Nefrologia e em Medicina Intensiva.

**Rui Toledo Barros** – Professor Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências – Área de Nefrologia – da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Sabrina de Castro Lorena** – Médica Preceptora do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Samirah Abreu Gomes** – Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médica do Ambulatório de Litíase Renal da UNIFESP-EPM.

**Sergio Antonio Draibe** – Professor Associado de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Sérgio Gardano Elias Bucharles** – Mestrando em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.

**Silvana Kesrouani** – Médica Nefrologista. Diretora do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes.

**Simone Mikosz Gonçalves** – Mestre em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR. Médica Responsável pelo Ambulatório de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.

**Simone Paiva Laranjo-Martins** – Mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP). Assistente do Serviço de Nefrologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia. Assistente do Serviço de Pediatria do Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSP).

**Tereza Cristina Alves Ferreira** – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Nefrologista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

**Valderez R. de Mello** – Professora Adjunta do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

**Valter Duro Garcia** – Doutor em Medicina pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Serviço de Transplante Renal e Pancreático do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

**Vanda Benini** – Doutora em Medicina. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP). Chefe do Serviço de Nefrologia Pediátrica. Coordenadora dos Transplantes Pediátricos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Assistente do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus da Prefeitura de São Paulo.

**Vanda Jorgetti** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HC-FMUSP.

**Viktoria Woronik** – Professora Assistente Doutora da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Ambulatório de Glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Viviane de Barros Bittencourt** – Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Nefrologista Pediátrica do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

**Yvoty Alves Sens** – Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (FCMSCMSP). Chefe da Clínica de Nefrologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

# PREFÁCIO



Como Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia, tenho a honra e a satisfação de prologar o livro “Atualidades em Nefrologia 10”, uma publicação que já se tornou tradição não somente nas prateleiras, mas também nas mesas de trabalho da maioria dos nefrologistas brasileiros.

Trata-se, como é ciência de todos, de um produto do Departamento de Nefrologia Clínica, concebido, em grande parte, pela dedicação incansável de um dos nossos associados, o Professor Jenner Cruz, que assumiu essa missão com grande determinação e eficiência. Sua reconhecida capacidade agregativa, entusiasmo e dedicação foram fatores decisivos para o recrutamento de tantos colaboradores que terminaram por compor uma obra com nada menos que dez assuntos e setenta e dois capítulos, de grande relevância para o saber nefrológico.

Não seria justo deixar de estender esse reconhecimento aos demais coordenadores, alguns dos quais imbuídos dessa responsabilidade desde o alvorecer dessa iniciativa, como a Professora Helga Maria Mazzarolo Cruz e o Professor Rui Toledo de Barros, e à Professora Gianna Mastroianni Kirsztajn, Coordenadora do Departamento de Nefrologia Clínica, que colocou, mais recentemente, sua disposição e competência a serviço dessa empreitada.

Finalmente, gostaria de cumprimentar a todos os membros do Departamento de Nefrologia Clínica e, em especial, agradecer aos colaboradores pelas horas subtraídas do lazer e da família em favor da cuidadosa elaboração de suas contribuições.

Concluo ensinando um sucesso ainda mais expressivo desse novo volume dessa série já tão prestigiada pela comunidade nefrológica.

**Jocemir R. Lugon**

# APRESENTAÇÃO



Conseguimos atingir o volume 10 da série de Atualidades em Nefrologia, iniciada em 1988, graças à grande colaboração dos membros da Sociedade Brasileira de Nefrologia, que cada ano demonstram mais interesse em colaborar e divulgar suas pesquisas e sua experiência em algum ramo da Nefrologia.

Este ano, democraticamente, pela primeira vez, todos os sócios ativos da nossa Sociedade foram convidados a participar. Inicialmente, enviamos 300 cartas a sócios de todos estados, capitais, principais cidades e universidades.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde me formei, além de entregar convites, pessoalmente, a todos os médicos da Nefrologia, desde os internos até o Professor Titular e vários da Urologia, a começar pelo Chefe da Disciplina, colocamos avisos no início das reuniões gerais das terças-feiras durante um mês.

Posteriormente, por iniciativa da Coordenadora do Departamento de Nefrologia Clínica, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gianna Mastroianni Kirstajn e colaboração da Secretária de nossa Sociedade, D. Rosalina Soares, todos os sócios foram convidados por meio de repetidas chamadas do jornal eletrônico: Acontece na Nefrologia.

Como conseqüência recebemos mais de 150 propostas de artigos, além de muitos outros que chegaram após o encerramento e que, infelizmente, não pudemos aceitar.

Para escolher os temas que iriam compor o volume 10, seis membros do Departamento de Nefrologia Clínica votaram por meio da internet, porque um se absteve de fazê-lo. Escolhemos todos os temas que obtiveram 4, 5 ou 6 e alguns com apenas 3 votos, mas provenientes de centros nefrológicos importantes ou antigos colaboradores de edições anteriores. Agindo dessa forma tivemos a coragem de convidar os autores de 95 capítulos, aos quais ainda tivemos de acrescentar mais três.

Para que o livro saia sem atropelos de última hora, durante o Congresso Brasileiro de Nefrologia, é necessário que o plano da obra e todos capítulos sejam entregues à Editora, revistos, seis meses antes. Por isso, o

primeiro prazo de entrega foi dia 30 de novembro de 2007, que foi prorrogado até 31 de dezembro de 2007, para termos tempo de realizar a primeira revisão antes da entrega. Dos 98 recebemos apenas 72 para compor o livro, ou 73,5% dos convidados, ou menos de três quartos!

Alguns colegas insistem em criticar o modo de compor o livro, alegam que a proposta inicial era para a atualização dos nefrologistas por meio de textos que refletissem a experiência de diferentes grupos e que os artigos desta série são meras revisões que podem ser encontradas facilmente por meio da internet. Provavelmente são colegas que nunca leram o livro. As chamadas meras revisões são muito poucas, pois a maioria dos artigos reflete a experiência do autor ou do seu grupo, algumas vezes contrária à literatura internacional.

No convite sempre escrevemos aos autores: “solicitamos que os trabalhos sejam didáticos, práticos, escritos com clareza e simplicidade, ensinando, sempre que possível e necessário, todos os truques e macetes aprendidos pelo autor” e muitos obedecem.

Nossa experiência em fazer outros tipos de livros, como coordenador ou como autor de um capítulo de um compêndio de outros coordenadores, demonstra que é muito difícil e muitas vezes impossível terminar uma obra no prazo, pois muitos colegas não conseguem tempo para redigir um artigo. Em Atualidades em Nefrologia 7, um dos colaboradores entregou seu capítulo só em maio e o livro só ficou pronto durante o congresso, sem o Índice Remissivo, graças ao trabalho dobrado dos servidores da Editora Sarvier.

Notamos que muitos colegas têm muita dificuldade em redigir um trabalho, mas escrever sobre um assunto que escolhemos e dominamos é muito fácil. Temos toda idéia na cabeça. Sentamos diante de um computador e em poucas horas o “boneco” está pronto. Depois, em outros dias vamos colocando as referências, fazendo as alterações necessárias, sempre obedecendo às regras do local onde pretendemos que ele seja editado. Em um mês, em poucas horas, o trabalho está pronto. Um número muito grande de autores enviam sua contribuição sem obedecer nenhuma das regras que receberam junto com o convite para escrever.

O famoso Prof. Dr. Eberhard Ritz, ao escrever para o volume 4 desta série, a pedido da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Irene de Lourdes Noronha, mostrou que redige corretamente, conforme solicitado. Quase dois meses antes do prazo recebi o “boneco”, sem as referências, para que eu aprovasse!!! Antes do prazo recebi o texto pronto.

Por isso advogo a continuação do modo como esta série está sendo feita, é democrática, aberta a todos os nefrologistas e reúne alguns artigos ótimos e outros, que mesmo não sendo muito bons para nós, poderão ser excelentes para outros.

Jenner Cruz

# CONTEÚDO



## SEÇÃO 1

### PERSPECTIVAS EM NEFROLOGIA

1. DESAFIOS DA GESTÃO DA QUALIDADE DOS SERVIÇOS DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA ..... 3  
Rui Alberto Gomes  
Silvana Kesrouani
2. HUMANIZAÇÃO DO ATENDIMENTO EM NEFROLOGIA ..... 10  
Ana Amélia Martinez Fayer  
Rosemeire Aparecida Nascimento  
Regina Célia R. Moraes Abdulkader
3. TERAPIA ALTERNATIVA COM CÉLULAS-TRONCO NAS DOENÇAS RENAIS ..... 16  
Patricia Semedo  
Pamella H. M. Wang  
Niels Olsen Saraiva Câmara
7. ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO TRANSPORTE TUBULAR RENAL DE ELETRÓLITOS ..... 51  
Paula Calderon  
Ita Pfeferman Heilberg
8. INFLUÊNCIA DA MASSA MUSCULAR SOBRE A CREATININA E A CISTATINA SÉRICAS ..... 60  
Alessandra Calábria Baxmann  
Ita Pfeferman Heilberg
9. METABOLISMO DA ÁGUA NO ENVELHECIMENTO HUMANO ..... 66  
Armando Miguel Júnior  
Antonio Carlos Leitão de Campos Castro
10. ENDOSTATINA E A MICROVASCULARIZAÇÃO RENAL ..... 70  
Enia Lucia Coutinho  
Maria Helena Bellini  
Nestor Schor

## SEÇÃO 2

### FISIOLOGIA RENAL

4. VARIAÇÕES DA CREATININEMIA E DOS ELETRÓLITOS PLASMÁTICOS COM A POSIÇÃO DO CORPO ..... 31  
Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz
5. INTERPRETAÇÃO DO EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO DE ACORDO COM O MODELO DE STEWART-FIGGE ..... 36  
Bruno Eduardo Pedroso Balbo  
José Otto Reusing Júnior  
Sabrina de Castro Lorena
6. RIM NO IDOSO ..... 46  
Eduardo Rubens F. Távora  
Fernando M. Lucas Junior

## SEÇÃO 3

### NEFROLOGIA INTENSIVA/ INTERVENCIONISTA

11. MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA ..... 77  
Nilzete Liberato Bresolin  
Maria de Fátima Santos Bandeira  
Julio Toporovski
12. NEFROLOGIA INTERVENCIONISTA ..... 86  
Rosilene Motta Elias  
Cristiane Bitencourt Dias  
James Hung

13. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA SEPSE ..... 92  
 Nilzete Liberato Bresolin  
 Júlio Toporovski  
 Eleonora Moreira Lima
14. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS EXTENSAS ..... 99  
 Mariana Batista Pereira  
 Kizz Raquel Meneses  
 Benedito Jorge Pereira
15. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA VIDEOLAPAROSCÓPICA ..... 102  
 Henrique Palomba  
 Ronaldo Roberto Bérغامo
22. TRATAMENTO DA GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA ..... 145  
 Mary Carla Estevez Diz  
 Gianna Mastroianni Kirsztajn
23. RITUXIMAB: POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS EM NEFROLOGIA ..... 153  
 Clotilde Druck Garcia  
 Viviane de Barros Bittencourt  
 Valter Duro Garcia
24. PLASMAFÉRESE ..... 160  
 Carlos Macieira  
 Giovanna Parada  
 Frederico Ruzany
25. RIM E DROGAS ANTI-RETROVIRAIS .... 173  
 Patrícia Santiago da Silva  
 José Hermógenes Rocco Suassuna

#### SEÇÃO 4

##### NEFROLOGIA CLÍNICA

16. LIPÍDIOS E METABOLISMO RENAL ..... 109  
 Caroline Azevedo Martins  
 Tereza Cristina Alves Ferreira  
 Maurício Younes-Ibrahim
17. MARCADORES DE ATIVIDADE LÚPICA ..... 116  
 Grace T. Moscoso-Solorzano  
 Gianna Mastroianni Kirsztajn
18. REVISITANDO A SÍNDROME METABÓLICA ..... 121  
 Jenner Cruz  
 Helga Maria Mazzarolo Cruz  
 Silvana Kesrouani
19. HANSENÍASE: ALTERAÇÕES RENAISS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO E QUADROS REACIONAIS ..... 127  
 Maria Goretti Polito  
 Gianna Mastroianni Kirsztajn
20. DISFUNÇÃO RENAL AGUDA EM CORREDORES DE LONGA DISTÂNCIA ..... 133  
 Henrique Palomba  
 Ronaldo Roberto Bérغامo
21. HIV E NEFROPATIA: O QUE PRECISAMOS SABER ..... 137  
 Carla Wood Schmitz  
 Marcello Vieira  
 Rodrigo de Oliveira Schmitz
26. TRATAMENTO DA GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL COM SÍNDROME NEFRÓTICA EM ADULTOS: EXPERIÊNCIA DE 15 ANOS ..... 182  
 José Vanildo Moraes  
 Francisco Veríssimo Veronese  
 Carlos Alberto Prompt
27. PODOCITOPATIAS ..... 188  
 Viktoria Woronik  
 Denise M. Avancini Costa Malheiros
28. PODOCITOPATIAS: PATOGÊNESE E EXAME CLINICOPATOLÓGICO ..... 196  
 Omar da Rosa Santos  
 Andre Gouvêa  
 Carlos Alberto Basílio de Oliveira
29. NEFRITES FAMILIARES: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E OUTROS ASPECTOS PSICOLÓGICOS ..... 206  
 Bruna Paes de Barros  
 Gianna Mastroianni Kirsztajn
30. MICROALBUMINÚRIA E RISCO CARDIOVASCULAR ..... 212  
 Helbert Lima  
 Anderson Roman Gonçalves  
 Roberto Pecoits Filho
31. GLOMERULOPATIAS NO BRASIL: UMA PRIMEIRA ABORDAGEM ..... 218  
 Maria Goretti Polito  
 Gianna Mastroianni Kirsztajn  
 Luiz Antônio Moura



## SEÇÃO 5

### DOENÇA RENAL CRÔNICA

32. DOENÇA CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA. O DESAFIO DA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL ..... 229  
José Jayme Galvão de Lima  
Luís Henrique Wolff Gowdak  
Flávio Jota de Paula
33. TUBERCULOSE RENAL COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA: ATUALIZAÇÃO ..... 239  
Rafael Siqueira Athayde Lima  
Geraldo Bezerra da Silva Júnior  
Elizabeth De Francesco Daher
34. CONTROLE DA GLICEMIA NO PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ..... 250  
Patrícia Schincariol  
José Butori Lopes de Faria
35. TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO: ATUALIZAÇÃO ..... 256  
Juliana Cunha Ferreira  
Guaraciaba Oliveira Ferrari  
Vanda Jorgetti
36. MECANISMOS INFLAMATÓRIOS ENVOLVIDOS NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR DA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 264  
Andréa Stinghen  
Aline Hauser  
Roberto Pecoits Filho
37. USO DE MEDICAMENTOS ESTIMULADORES DA ERITROPOESE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA ..... 269  
Hugo Abensur
38. EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DA VITAMINA D NA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 272  
Sérgio Gardano Elias Bucharles  
Simone Mikosz Gonçalves  
Roberto Pecoits Filho
39. CONTROLE DA HIPERFOSFATEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: O PAPEL DO FGF-23 ..... 278  
Rodrigo Bueno de Oliveira  
Rosa Maria Affonso Moysés  
Vanda Jorgetti
40. DOENÇA RENAL CRÔNICA: FREQUENTE, POTENCIALMENTE GRAVE E TRATÁVEL, MAS TAMBÉM PREVENÍVEL ..... 282  
Marcus Gomes Bastos  
Jessica do Amaral Bastos  
Luiz Carlos Ferreira de Andrade
41. SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 289  
Rogério Baumgratz de Paula  
Danielle Guedes Andrade Ezequiel  
Mônica Barros Costa
42. DOENÇA RENAL CRÔNICA PÓS-TRANSPLANTE ..... 296  
Marcus Gomes Bastos  
Hélady Sanders Pinheiro  
Luiz Felipe Gonçalves
43. USO DE HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 304  
Roberto de Oliveira Schmitz  
Carla Wood Schmitz
44. UTILIZAÇÃO DE HIPOGLICEMIANTES ORAIS E INSULINA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ..... 309  
Miguel Moyses Neto  
Marcio Dantas  
Glória Maria M. Paccola
45. VITAMINA D (CALCIDIOL) – ASPECTOS ATUAIS E SUA IMPORTÂNCIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 318  
Itamar Thomé Vieira  
Vanda Jorgetti  
Itamar de Oliveira Vieira

## SEÇÃO 6

### LITÍASE RENAL

46. LITÍASE RENAL NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE RENAL ..... 327  
Érika Bevilaqua Rangel  
Samirah Abreu Gomes  
Ita Pfeferman Heilberg

47. NEFROLITÍASE EM PACIENTES  
COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA  
AUTOSSÔMICA DOMINANTE (DRPAD).. 333  
José Luiz Nishiura  
Ita Pfeferman Heilberg

48. ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM PACIENTES  
ADULTOS COM LITÍASE RENAL ..... 338  
Olívia Andrade Barros  
Samirah Abreu Gomes  
Ita Pfeferman Heilberg

49. CHÁ DE QUEBRA-PEDRA  
(*PHYLLANTHUS NIRURI*) E  
LITÍASE URINÁRIA ..... 343  
Márcio E. Barros  
Mírian A. Boim  
Nestor Schor

## SEÇÃO 7

### MÉTODOS DIALÍTICOS

50. DIÁLISE PERITONEAL AUTOMATIZADA  
E AMBULATORIAL CONTÍNUA:  
COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS ..... 349  
Paulo Cezar Fortes  
Lucimary Silvestre  
Roberto Pecoits Filho

51. COMO AVALIAR E TRATAR A  
HIPERTENSÃO ARTERIAL  
NA HEMODIÁLISE ..... 355  
Luis Cuadrado Martin  
Roberto Jorge da Silva Franco  
Pasqual Barretti

52. TRATAMENTO DA INFECÇÃO DE  
CATETER DE HEMODIÁLISE ..... 361  
Rosilene Motta Elias

53. HIPERTENSÃO PULMONAR EM  
PACIENTES COM FÍSTULAS  
ARTERIOVENOSAS ..... 367  
Rafael Salomão Prado  
Benedito Jorge Pereira  
Carlos Jardim

54. CONTROLE DE VOLUME  
INTRAVASCULAR DOS PACIENTES  
EM DIÁLISE COM A MONITORIZAÇÃO  
DO VOLUME SANGÜÍNEO E OUTRAS  
TECNOLOGIAS ..... 371  
Érika Bevilaqua Rangel  
Bento F. Cardoso dos Santos

55. REANÁLISE CRÍTICA DO KT/V:  
VANTAGENS E DESVANTAGENS ..... 379  
Manuel Carlos Martins de Castro

56. OPORTUNIDADES PARA MELHORAR  
A QUALIDADE DE VIDA E A  
SOBREVIDA DOS PACIENTES  
TRATADOS CRONICAMENTE POR  
HEMODIÁLISE: LIÇÕES DO DOPPS ..... 386  
Antonio Alberto S. Lopes

## SEÇÃO 8

### TRANSPLANTE

57. RESISTÊNCIA E SECREÇÃO  
INSULÍNICAS APÓS O TRANSPLANTE  
RENAL E O TRANSPLANTE DE  
PÂNCREAS-RINS ..... 393  
Érika Bevilaqua Rangel  
João Roberto de Sá  
José Osmar Medina Pestana

58. DOADORES DE RIM QUE  
EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA  
RENAL CRÔNICA ..... 403  
Elizete Keitel  
Patrícia D'Almeida Bianco  
Valter Duro Garcia

59. TRANSPLANTE RENAL EM PACIENTES  
HIPERSENSIBILIZADOS: PROBLEMAS  
E SOLUÇÕES ..... 411  
Maria Cristina Ribeiro de Castro

60. QUALIDADE DE VIDA DE  
DOADORES VIVOS APÓS O  
TRANSPLANTE RENAL ..... 419  
Marta Bellazzi Padrão  
Yvoty Alves Sens  
Pedro Jabur

61. LINFÓCITOS B NA REJEIÇÃO  
AO ALOENXERTO RENAL ..... 427  
Hugo Ludovico Martins  
Irene de Lourdes Noronha

62. DIAGNÓSTICO E MANEJO DA  
REJEIÇÃO MEDIADA POR  
ANTICORPOS NO TRANSPLANTE  
RENAL ..... 433  
Francine Brambete Carvalhinho Lemos  
Daisa S. Ribeiro David  
Elias David Neto

63. IMUNOSSUPRESSÃO NO  
TRANSPLANTE RENAL ..... 441  
Euler Pace Lasmar  
Marcus Faria Lasmar  
Leonardo Faria Lasmar



## SEÇÃO 9

### NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

64. FATORES PROGNÓSTICOS  
NA INSUFICIÊNCIA RENAL  
AGUDA EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS GRAVEMENTE  
ENFERMOS ..... 451  
Nilzete Liberato Brezolin  
Francisca Ligia Cirilo Carvalho  
Norberto Antonio Freddi
65. REEDUCAÇÃO MICCIONAL NA  
CRIANÇA PORTADORA DE  
DISFUNÇÕES DO APARELHO  
URINÁRIO INFERIOR ..... 461  
Rejane de Paula Meneses  
Daniele Braga
66. OSTEOPOROSE E  
HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA  
NA INFÂNCIA ..... 468  
Simone Paiva Laranjo-Martins  
Mauro Borghi Moreira  
Vanda Benini
67. VISÃO HISTÓRICA E ATUAL DA  
UTILIZAÇÃO DA CICLOSPORINA  
NA SÍNDROME NEFRÓTICA DA  
INFÂNCIA ..... 473  
Valderez R. de Mello  
Maira Tinte Rodrigues  
Dino Martini Filho
68. ATUALIZAÇÃO EM *DIABETES  
INSIPIDUS* NEFROGÊNICO  
IDIOPÁTICO NA INFÂNCIA ..... 481  
Flávio de Oliveira Ihara  
Olberes Vitor Braga de Andrade  
Vanda Benini

## SEÇÃO 10

### HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

69. HIPERTENSÃO RENOVASCULAR:  
ROTEIRO DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO CLÍNICO E  
INTERVENCIONISTA ..... 490  
Luiz Aparecido Bortolotto
70. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA  
NA NEFROPATIA DIABÉTICA ..... 500  
Alessia Mambrini  
José Butori Lopes de Faria
71. HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO  
CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÔNICA TERMINAL ..... 507  
Paula Frassinetti Castelo Branco  
Camurça Fernandes
72. DOENÇA RENOVASCULAR  
ATEROSCLERÓTICA E NEFROPATIA  
ISQUÊMICA ..... 519  
Eduardo Cantoni Rosa  
Frida Liane Plavnik
- ÍNDICE REMISSIVO ..... 529

1  
DESAFIOS DA QUALIDADE DOS  
SERVIÇOS DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

# SEÇÃO 1

## Perspectivas em Nefrologia



# DESAFIOS DA GESTÃO DA QUALIDADE DOS SERVIÇOS DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Rui Alberto Gomes  
Silvana Kesrouani



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica avança em todo o mundo, demandando cada vez mais recursos.

No Brasil, a prevalência de pacientes com insuficiência renal crônica cresce em torno de 10% ao ano. Estima-se que existam atualmente (outubro/2007) 77.000 pessoas submetidas a tratamento dialítico e em torno de dois milhões de pessoas portadoras de doença renal crônica em todo o País.

A prevalência de pacientes em tratamento renal substitutivo em nosso país, em 2006, foi de 383 pacientes por milhão de pessoas (pmp) somente em terapia dialítica, atingindo 518 pacientes/ppm quando somados àqueles submetidos ao transplante renal<sup>1</sup>.

É necessário ressaltar que nossas taxas de prevalência são cerca de quatro vezes menores que a dos Estados Unidos da América (EUA) e Japão e metade das taxas da Itália, França e Alemanha, em decorrência, em parte, da menor taxa de diagnóstico da insuficiência renal crônica e da menor disponibilidade de tratamento renal substitutivo em nosso meio<sup>2</sup>.

A população brasileira está envelhecendo, como conseqüência do decréscimo de sua taxa de fecundidade e de uma maior expectativa de vida. Em 2025, estima-se que 14% de nossa população terá 60 anos ou mais<sup>3</sup>. Esse envelhecimento, associado aos demais fatores de risco, especialmente hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*, impactará na incidência e prevalência da insuficiência renal crônica. Em 2006, 25% dos pacientes em diálise tinham mais de 65 anos de idade<sup>1</sup>.

A Associação Brasileira dos Centros de Diálise e Transplante (ABCDT) estima que, em 2010, o número de pacientes em hemodiálise deverá ser de 125.000.

O Sistema Único de Saúde (SUS) financia 90% do tratamento dialítico no Brasil. O número de centros de diálise, atualmente, é cerca de 630, sendo que 95% desses prestam serviços ao SUS<sup>1</sup>. O gasto com terapia renal substitutiva está próximo de dois bilhões de reais ao ano<sup>4</sup>.

O gasto total com saúde no Brasil situa-se, atualmente, em torno de 7% do PIB (produto interno bruto). A título de comparação, o gasto total com saúde nos países da OCDE (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico) é, na média, 8,8% do PIB, chegando a atingir 15% do PIB nos EUA, 11% na Alemanha, 9,8% no Canadá e 9,6% na Argentina<sup>5,6</sup>.

A saúde no Brasil vive um problema crônico de financiamento e de gestão. A universalidade, integralidade e equidade de nosso sistema de saúde, o SUS, exigem financiamento e gestão à altura de suas pretensões, que são ousadas, porém justas. Entretanto, impraticáveis com o orçamento atual.

A terapia renal substitutiva brasileira é uma das melhores do mundo, graças ao esforço e à capacidade de sua comunidade nefrológica. Temos alguns indicadores bastante satisfatórios, como, por exemplo, taxa de acesso por cateter venoso central (10%), taxa de mortalidade em diálise (13%), inferiores a de países mais desenvolvidos. Somos o segundo país que mais transplantes renais faz em todo o mundo. Obviamente, ainda temos muitos aspectos a melhorar, como o manuseio adequado da anemia e do estado nutricional do paciente renal crônico, o melhor controle das co-morbidades, o maior acesso ao transplante, o diagnóstico precoce da doença renal crônica, a melhoria das condições psicossociais e da qualidade de vida de nossos pacientes<sup>1</sup>. Esses aspectos requerem bem mais que uma boa diálise.

## DIFICULDADES DO SETOR

Na verdade, a terapia renal substitutiva brasileira tem enfrentado grandes dificuldades. Fatores como restrição de acesso ao tratamento, má distribuição regional, tetos orçamentários, baixa remuneração dos procedimentos dialíticos, atrasos e glosas nos pagamentos das faturas<sup>4</sup>, custos elevados das novas e indispensáveis tecnologias, elevados e numerosos encargos e tributos, tudo isso tem causado enorme preocupação e apreensão a todos os atores envolvidos, de maneira especial, aos nefrologistas prestadores desse serviço.

Portanto, tem-se um gigantesco desafio pela frente. O de continuar assistindo ao crescente número de pacientes renais crônicos com qualidade, dispondo-se de recursos aquém do necessário. Todos os envolvidos na assistência ao renal crônico têm de se esforçar e evoluir na busca de soluções efetivas.

Nesse cenário, a eficiente gestão dos serviços de nefrologia e terapia renal substitutiva impõem-se como uma necessidade fundamental, vital para seus funcionamentos. A gestão da qualidade, então, desponta como uma ferramenta imprescindível. A cultura da qualidade dentro de uma empresa prestadora de serviço de saúde tem de ser desenvolvida. Os processos de acreditação desses serviços surgirão como consequência natural dessa nova e motivadora cultura implantada. E os resultados serão bastante satisfatórios.

## QUEBRANDO PARADIGMAS

Sempre se ouviu aquela velha frase: “médico não sabe administrar”.

As escolas médicas não ensinam noções de gestão em saúde aos seus alunos dos cursos de graduação. Todos são treinados a assistir ao paciente utilizando-se das melhores práticas clínicas, baseados nas melhores evidências médicas, mas acabam se graduando sem a menor noção da área administrativa da saúde, que é oferecida apenas na pós-graduação, para aqueles que se interessarem. Em nossos dias, o médico e outros profissionais da área da saúde estão sendo obrigados a se capacitar nas práticas de gestão, se quiserem estar mais bem preparados para enfrentar o cenário atual da saúde brasileira.

Os custos em saúde estão aumentando em todo o mundo, assim como a demanda.

Os recursos na área estão cada vez mais escassos. Todos os que atuam na promoção da saúde são obrigados a refletir sobre como prover assistência médica com qualidade máxima e custo mínimo.

Cada vez mais o custo deixará de determinar o preço. O preço é que determinará o custo. Estratégias terão de ser adotadas para se vencer esse desafio.

O setor industrial vem a muitos anos buscando superar essa situação, através de uma melhor definição de seus processos, procedimentos e metas, gerando e controlando seus indicadores.

A área da saúde está uma tanto atrasada nesta iniciativa.

É imperativo que também nós, prestadores de serviços médicos, tenhamos nossos processos e procedimentos bem consistentes e controlados. Temos que definir nossa política de qualidade com base em alguns princípios básicos como segurança, efetividade, eficiência<sup>7</sup>.

## HISTÓRICO DA GESTÃO DA QUALIDADE

Historicamente, a gestão da qualidade em saúde teve seus primórdios nos Estados Unidos da América. Em 1910, Ernest A. Codman lança *The end result system standardization* e em 1917 o Colégio Americano de Cirurgias elabora o *Minimum standard for hospitals*, iniciando inspeções aos hospitais no ano seguinte. Em 1951, é criada a *Joint Commission on Accreditation of Hospitals*.

No Brasil, em 1990, a Associação Paulista de Medicina (APM) lança seu programa de qualidade (o CQH – Controle de Qualidade Hospitalar), em parceria com outros órgãos ligados aos serviços de saúde. No Rio Grande do Sul, é lançado o Programa Gaúcho de Qualidade e Produtividade (PGQP).

Em 1992, a IX Conferência Nacional de Saúde lança o Manual garantia de qualidade – acreditação de hospitais para a América Latina e Caribe, em conjunto com a OPS (Organização Panamericana de Saúde).

Em 1997, o Ministério da Saúde assume a iniciativa de reunir as instituições certificadoras de qualidade existentes e propõe a criação de uma organização nacional que centralize o processo de acreditação das instituições de saúde e em 1998 é criado o Órgão Nacional de Acreditação, entidade não-governamental, apoiada pelo governo e por instituições de saúde.

Em 1999, com a finalidade de estabelecer regras, normas e procedimentos para um sistema de avaliação e certificação de serviços de saúde, é criada a Organização Nacional de Acreditação (ONA). Inicia-se, então, a implantação de normas técnicas, o credenciamento de instituições acreditadoras, a adoção do código de ética e a qualificação e capacitação de avaliadores<sup>8</sup>.

Atualmente, os modelos básicos de avaliação da qualidade no Brasil são: Normas ISSO; a *Joint Commission International (JCI)*; o programa de controle de qualidade do atendimento médico-hospitalar – CQH (inspirada na *Joint Commission*), que confere o selo de conformidade, o Prêmio Nacional da Qualidade (PNQ) e o Prêmio Nacional da Gestão em Saúde (PNGS). Temos, ainda, o Consórcio Brasileiro de Acreditação de Sistemas e Serviços de Saúde (CBA) que, desde 2000, firmou acordo de acreditação conjunta com a *JCI*. E temos a ONA, que vem destacando-se como importante instituição avaliadora de terceira parte, exclusivamente voltada para a área de saúde, reconhecida em sua competência pelo Ministério da Saúde e pela ANVISA.

Desde 2004, a ONA conta com um manual de acreditação específico para instituições prestadoras de serviços de nefrologia e terapia renal substitutiva, aprovado pela ANVISA por meio da RDC número 12<sup>8</sup>.

## CERTIFICAÇÃO

A certificação de qualidade de um serviço de saúde é um processo de reconhecimento de determinados padrões de qualidade adotados por esse serviço. É um processo educativo, que visa comprometer a administração com o futuro da instituição, com a racionalização dos recursos disponíveis, otimizando seus benefícios e minimizando seus riscos e custos.

## IMPORTÂNCIA DA BUSCA PELA QUALIDADE

Segundo dados da ANVISA, 85% dos centros de terapia renal substitutiva no Brasil são privados e 15% públicos<sup>9</sup>.

Estes centros de terapia renal substitutiva constituem-se em empresas prestadoras de serviço médico legalmente estabelecidas e que atendem a todas as exigências dos órgãos fiscalizadores para seu funcionamento.

As empresas que não desenvolverem uma cultura da qualidade perderão competitividade e terão sua saúde financeira comprometida, pois estão inseridas em um mercado cada vez mais complexo, com muitas peculiaridades e uma dependência de tecnologia em constante evolução.

## DEFINIÇÕES

Segundo a norma ISO (*International Organization for Standardization*)/CD 8042, **gestão da qualidade** é representada por todas as atividades de gerenciamento global que determinam a política, os objetivos e as responsabilidades referentes à qualidade e que os implementam através de meios como o planejamento, o controle e a melhoria.

**Controle da qualidade** são técnicas e atividades operacionais utilizadas para preencher os requisitos da qualidade.

**Planejamento da qualidade** são o estabelecimento e o desenvolvimento dos objetivos e dos requisitos para a qualidade e dos requisitos para a aplicação do sistema da qualidade.

**Sistema da qualidade** é formado pela estrutura organizacional, pelas responsabilidades, pelos procedimentos, processos e recursos para a implementação da gestão da qualidade<sup>10</sup>.

## MELHORIA DA QUALIDADE

É um conceito amplo. Segundo W. Edwards Deming, sua implantação se dá por meio da adoção de princípios como constância de propósito quanto à melhoria do produto ou serviço; adoção da filosofia da qualidade; cessar a dependência da inspeção para obter a qualidade; acabar com a prática de administrar apenas pelo preço; melhorar continuamente o sistema de produção e serviço; instituir o treinamento contínuo; instituir a liderança; fugir do medo na instituição; derrubar barreiras

interdepartamentais; eliminar *slogans* e metas para funcionários; dar liberdade para criar e inovar; criar equipes para trabalhar pela transformação da instituição<sup>10</sup>.

A filosofia da gestão da qualidade tem que estar incutida no gerenciamento da empresa. Isto fará com que ela, empresa, busque sempre a capacitação das pessoas, a padronização das tarefas, o controle dos processos, obtendo, com isso, melhoria de resultados, previsibilidade, prevenção de riscos.

Segundo J. M. Juran, a melhoria da qualidade exige planejamento, controle, melhoria. Para ele, melhoria da qualidade é a criação organizada de uma mudança benéfica e a obtenção de novos níveis de desempenho<sup>10</sup>.

Desejar a qualidade imediata do serviço, sem um trabalho sério de educação, é condenar o esforço ao fracasso. A administração da qualidade exige mudança na cultura organizacional. Isto tem a ver com a nova função da alta administração e com o alinhamento com os princípios da instituição, tais como visão, missão, abrangência, princípios e valores.

Diversos autores propuseram uma definição para qualidade<sup>10</sup>:

Para Ph. B. Crosby, qualidade significa "conformidade com os requisitos", isto é, "zero defeito". A qualidade é algo objetivo, que pode e deve ser medido. E essa medida só pode ter um *standard*, o "zero defeito".

Para Avedis Donabedian, um líder na aplicação da filosofia da qualidade à área da saúde, a qualidade é a "obtenção dos maiores benefícios com os menores riscos e custos para os pacientes. Os benefícios dependem do alcançável, de acordo com os recursos disponíveis e os valores sociais existentes"<sup>10</sup>.

## PRINCÍPIOS BÁSICOS DA QUALIDADE

- a) Responsabilidade ética e social.
- b) Foco no cliente.
- c) Liderança e constância nos processos.
- d) Aprendizado organizacional – aplicação da melhoria contínua – ciclo *Plan Do Check Act (PDCA)* – planejar, fazer, conferir, agir.
- e) Valorização das pessoas.
- f) Agilidade nas ações.
- g) Abordagem dos processos.
- h) Visão e planejamento.
- i) Decisões baseadas em fatos e dados – criação, obtenção e análise de indicadores.
- j) Foco nos resultados.
- l) Inovação – capacidade de reagir com criatividade aos estímulos externos e internos, gerando resultados favoráveis.
- m) Visão sistêmica da organização.

Para operacionalizar essa filosofia, dispomos de algumas ferramentas que permitem definir, mensurar, analisar e propor soluções para os problemas que interferem no bom desempenho do processo de trabalho. São elas:



## COLETA DE DADOS

Buscam-se dados que sejam significativos e representativos da situação que se deseja estudar.

## ESTRATIFICAÇÃO

É o agrupamento de dados de acordo com determinadas características. Pode ser feita antes da coleta de dados, quando queremos procurar determinado fenômeno, ou depois, quando queremos investigar as causas que realmente afetam os resultados. Serve para verificar o impacto de determinada causa sobre o efeito em estudo. Por exemplo: relatório de estatísticas hospitalares.

## DIAGRAMA DE CAUSA E EFEITO OU DIAGRAMA DE ISHIKAWA

É um diagrama que mostra a relação entre uma característica de qualidade (efeito) e os fatores que a influenciam (causa).

Serve para identificar, explorar, ressaltar e mapear fatores que julgamos afetar um problema.

Tem como vantagens separar causa do efeito e identificar várias causas de um mesmo efeito.

A figura 1.1 consiste de uma grande seta indicadora do problema à direita. Ramos em formato de espinha de peixe representam as principais causas potenciais.

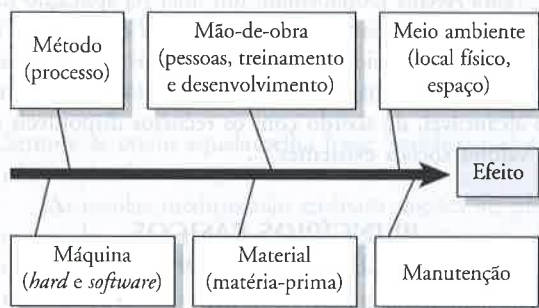


Figura 1.1 – Diagrama de Ishikawa.

## GRÁFICO DE CONTROLE

Na figura 1.2 apresentamos o gráfico de controle.

É um gráfico de ocorrências no tempo, com limites de variação inferior e superior pré-definidos. Esses limites indicam se a variação está sob controle.

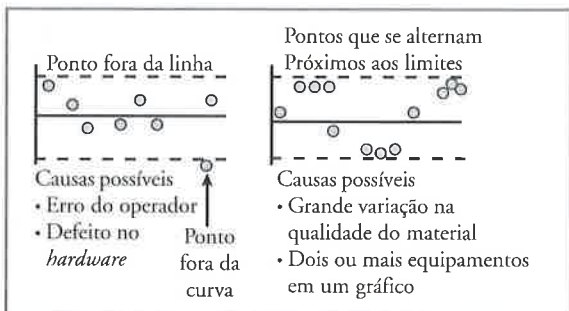


Figura 1.2 – Gráfico de controle.

Quando se fala em qualidade total, entende-se que ela é fruto de um esforço corporativo para adequar a estrutura e os processos à produção dos resultados previstos e à sua melhoria continuada.

## ESTRATÉGIAS IMPORTANTES

### PLANEJAMENTO

Deve-se elaborar o planejamento estratégico da empresa, processo gerencial que analisa e determina o conjunto de ações a curto, médio e longo prazos e as ações a serem executadas em cada período. Seus principais pontos são<sup>11</sup>:

1. Definição do empreendimento.
2. Definição dos clientes.
3. Identificação dos problemas/desafios.
4. Elaboração do diagnóstico estratégico: análises do ambiente; da competitividade; reputação no mercado; relacionamento com os stakeholders; capacitação; propósito da empresa etc.
5. Visão da empresa.
6. Missão e abrangência.
7. Princípios e valores.
8. Análise do ambiente externo: catalisadores, ofensores, oportunidades, ameaças.
9. Análise do ambiente interno: pontos fortes, pontos fracos, pontos a melhorar.
10. Autodiagnóstico – usar ferramentas disponíveis.
11. Segmentação do mercado.
12. Análise e balanceamento do *portfolio* de serviços da empresa.
13. Estratégias corporativas: satisfação do cliente; políticas de humanização; gestão da qualidade; organização por processos; alinhamento dos colaboradores com as estratégias da empresa; alianças e parcerias.
14. Estratégias competitivas.
15. Estratégias funcionais e planos de capacitação.

### CAPACITAÇÃO E MOTIVAÇÃO

O processo de qualidade precisa envolver desde a alta direção até as bases da organização. Todos devem conhecer a missão, a visão, os valores da empresa. Precisam conhecer a filosofia da gestão da qualidade da empresa.

Não se consegue implantar um processo de gestão da qualidade somente com a determinação e vontade da alta direção. São necessárias a integração e a motivação de todos os colaboradores.

A alta direção tem que exercer papel de liderança em todo o processo.

Os grandes líderes são geralmente pessoas inspiradoras, que têm um talento natural para trazer o otimismo à equipe liderada.

Os líderes são capazes de treinar e motivar os colaboradores, lembrando-os sempre de seus valores para a organização, razão pela qual se investe em seus treinamentos<sup>12</sup>.

Para que as pessoas atinjam altos níveis de desempenho, é preciso colocá-las em cargos que satisfaçam

suas necessidades individuais, sem deixar de lado o que é importante para a empresa. Transformar o local de trabalho em um ambiente agradável e confortável promove a sensação de bem-estar e afeto a todos.

Satisfazer o lado humano é a chave do sucesso, assim como entender o que o colaborador acha das forças e fraquezas da empresa. Para isso, a realização de pesquisa interna que avalie o clima organizacional da empresa é de grande valia.

Deve-se promover o orgulho organizacional no colaborador, resgatar seu sentido de participação, por meio da reorganização dos trabalhos. Estimular-lhe a vontade de superação, sua lealdade, sua participação responsável na organização<sup>12</sup>.

## IMPLANTAÇÃO

Inicia-se pela elaboração, por escrito, dos procedimentos, nos quais estarão definidos os planos de ação. Deverá estar definido o que vai ser feito, quem vai fazer, estabelecendo-se um cronograma das atividades. Deverá ser elaborado um cronograma dos investimentos estratégicos<sup>11</sup>.

Além disso, deverão ser listadas as conformidades inerentes ao serviço. Deve ser estabelecido um gerenciamento dos riscos. Devem ser definidas as estratégias para atender às necessidades dos clientes internos e externos.

A gestão por processos é fundamental para o sucesso da implantação do programa de qualidade na empresa.

## CONTROLE DO PROCESSO

Processo é um conjunto de atividades repetitivas e interdependentes que envolvem pessoas, equipamentos, procedimentos e informações que, quando executadas, transformam insumos em produtos ou serviços que agregam valor para um cliente.

O controle dos processos pode ser efetuado de diversas formas, com a utilização de várias ferramentas.

Citamos as ferramentas que optamos em nosso gerenciamento de processos:

- a) Ciclo PDCA (*Plan Do Check Act*).
- b) Controles pró-ativos: por meio da análise retrospectiva dos dados obtidos, permitindo uma ação preventiva diante de novos problemas.
- c) Controles reativos: por meio do método de análise e solução dos problemas no momento em que ocorrem.
- d) Controle de melhoria dos sistemas gerenciais.
- e) Tratamento das não-conformidades.

## CRIAÇÃO DE INDICADORES

Um dos princípios básicos da qualidade é a decisão baseada em fatos e dados. Os indicadores de uma empresa são medidas-síntese que fornecem informações relevantes sobre seu desempenho.

Donabedian (1986) conceitua três tipos de indicadores:

1. **Indicadores de estrutura** – área física; equipamentos; recursos humanos.

2. **Indicadores de processo** – como a atenção é feita.
3. **Indicadores de resultado** – nível de êxito conseguido, como, por exemplo, taxa de mortalidade; taxa de ingresso; evento-sentinelas; satisfação do cliente; indicadores traçadores; indicadores de dados agregados etc.

Cada empresa deve definir seus indicadores de maior relevância e interesse. Alguns deles são comuns a muitas delas, como, por exemplo, os indicadores de desempenho, de desperdício etc.

O grau de excelência de um serviço de saúde depende de sua capacidade de definir e obter indicadores que sejam válidos, confiáveis, mensuráveis, relevantes e custo-efetivos.

Todos os segmentos do serviço devem estar envolvidos na definição, obtenção e análise desses indicadores. Eles servirão para um melhor controle interno, permitirão que o serviço seja comparado com outras instituições da mesma área (*benchmarking*), propiciando maior transparência gerencial e avaliação externa<sup>13</sup>.

Em terapia renal substitutiva, são vários os indicadores que podem ser obtidos, tanto dos processos gerenciais quanto de resultados (na área clínica, por exemplo).

Ainda não se tem, até o momento, um padrão de indicadores para os serviços de diálise. Entretanto, cada serviço, como já foi citado, deve buscar construir seus próprios. É claro que indicadores clínicos acabarão sendo comuns a todos os serviços.

## ACREDITAÇÃO DO SERVIÇO

A acreditação é um processo voluntário, periódico e reservado. Garante a qualidade da assistência por meio de padrões estabelecidos, constitui um programa de educação continuada, buscando o nível de excelência em qualificação e segurança<sup>14</sup>.

A organização que adere ao processo de acreditação revela responsabilidade e comprometimento com a segurança, com a ética profissional, com o serviço prestado e com a garantia da qualidade do atendimento à população.

As justificativas para a acreditação de um serviço de saúde, segundo Pickering<sup>15</sup>, são várias: aumenta o impacto de programas de qualidade; traz grandes vantagens em seu período preparatório e no período pós-avaliação, devido à melhoria imposta na comunicação, no trabalho em equipe, na auto-avaliação e revisão interna; obriga as instituições a tomar decisões em áreas de difícil enfrentamento como a da disciplina médica, chamando esses profissionais para a responsabilidade organizacional; melhora o ânimo e o espírito de cooperação do pessoal, que percebe que está provendo assistência de alta qualidade; aumenta o nível dos debates sobre saúde, políticas de saúde; difunde conhecimentos sobre a prática clínica e sua administração<sup>16</sup>.

Todas essas vantagens e muitas outras, como, por exemplo, as de ordem financeira, representadas por fatos como redução de desperdício, otimização de recur-

sos, diminuição de re-trabalho, além da maior motivação e capacitação dos colaboradores, são, obviamente, muito desejáveis nos serviços de terapia renal substitutiva.

## ACREDITAÇÃO PELA ONA

Com a criação do Sistema Brasileiro de Acreditação, surgiu o manual brasileiro de acreditação, norteador das avaliações da Organização Nacional de Acreditação.

O manual de acreditação avalia seções e subseções, que são comuns a toda organização prestadora de serviço de saúde (OPSS) e seções e subseções específicas ao perfil da OPSS avaliada.

O manual de acreditação do tratamento renal substitutivo, em sua versão atual (2006), avalia oito seções e 31 subseções<sup>14</sup>.

As oito seções são: Liderança e Administração; Organização Profissional; Atenção ao Paciente/Cliente; Diagnóstico; Apoio Técnico; Abastecimento e Apoio Logístico; Infra-estrutura; Ensino e Pesquisa.

As subseções tratam do escopo específico do serviço, possuindo, todas, o mesmo grau de importância no processo de avaliação.

São elaborados padrões que orientarão a avaliação para a acreditação, que ocorrerá em três níveis, do mais simples ao mais complexo:

**Nível 1: Estrutura e segurança** – a instituição avaliada atende a requisitos formais, técnicos e de estrutura para a atividade a qual se destina, conforme a legislação vigente, com foco na segurança.

**Nível 2: Organização-processos** – a instituição avaliada gerencia os processos e suas interações; estabelece a sistemática de medição e avaliação dos processos; possui programa de educação e treinamento continuado, objetivando a melhoria dos processos.

**Nível 3: Excelência da gestão-resultados** – a instituição é avaliada de acordo com as estratégias por ela propostas, correlacionadas aos seus indicadores de desempenho dos processos, comparados a referências externas pertinentes. São avaliadas também as evidências favoráveis decorrentes das melhorias implementadas, frutos do processo de análise crítica da instituição.

Para cada nível, existem itens de orientação específicos de avaliação.

Os níveis de acreditação, portanto, são:

**Nível 1:** OPSS acreditada.

**Nível 2:** OPSS acreditada plena.

**Nível 3:** OPSS acreditada com excelência.

## VIABILIDADE DA GESTÃO DA QUALIDADE

No cenário atual da prestação de serviços na área de saúde, a adoção de políticas de qualidade pelas empresas do setor é uma necessidade óbvia.

Na área de terapia renal substitutiva, a gestão da qualidade aparece como uma iniciativa perfeitamente viável. Os custos de sua implantação são administráveis e acessíveis, desde que haja um planejamento adequado.

Os custos iniciais de adequação e estruturação exigidas pela nova filosofia serão recompensados a médio prazo, quando os resultados de um melhor desempenho começarem a aparecer. Os indicadores certamente serão positivos.

## CONCLUSÕES

A implementação de políticas de qualidade tem que partir da alta direção da empresa e essa visão tem que ser passada para toda a equipe. O processo da melhoria da qualidade supõe que a liderança da alta direção crie e compartilhe a missão e a visão da empresa, que fixe diretrizes e enfoque os valores da empresa, que defina bem os processos.

A alta direção também tem o papel de desencadear o processo de desenvolvimento das pessoas, estimulando a participação e a criatividade de todos.

O grande desafio está em envolver e reconstruir as organizações sob um novo prisma, no qual as grandes tônicas serão: a cultura do “nós”, a responsabilidade em cadeia, o objetivo “falha zero”, a solução imediata dos problemas e o fazer certo desde o princípio.

A melhoria contínua deve ser uma idéia fixa, uma constante. Deve fazer parte do dia-a-dia da organização em todas as áreas, melhorando a imagem da empresa e demonstrando sua qualidade, seriedade, competência avanços tecnológicos, melhorando a satisfação dos clientes.

A implantação dessa filosofia nos serviços de terapia renal substitutiva só trará benefícios.

*Não percamos de vista os fatores mais importantes para o êxito: compromisso, paixão por fazer a diferença, visão para atingir mudanças e coragem para colocar as coisas em movimento.*

Lorraine Matusak

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Censos: dados sobre a doença renal crônica no Brasil*, 2007. <http://www.sbn.org.br/Censo/2006/censoSBN2006.ppt> (acessado em novembro/2007).
2. Sesso R (ed). *Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção*, 2006. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc\\_prof.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc_prof.htm) (acessado em novembro/2007).
3. Abreu PF, Sesso RCC, Ramos LR (eds). Aspectos renais no idoso. *J Bras Nefrol* 1998; 20: 158-165.
4. Grupo Multissetorial de Doença Renal Crônica. *Perfil da doença renal crônica o desafio brasileiro*, 2007. <http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf> (acessado em novembro/2007).
5. World Health Organization Statistical Information System. *World Health Statistics*, 2007. <http://www.who.int/whosis/whostat/2007/en/index.html> (acessado em 25/11/2007).
6. Organization for Co-operation and Development. *Health at a glance. OECD indicators*, 2005. <http://www.oecd.org/dataoecd/49/34/35618945.pdf> (acessado em 25/11/2007).
7. Corrêa OACA. Compreendendo o modelo de gestão da qualidade na busca da excelência. *Banas Qualidade Excelência em Saúde* 2007; 1: 10.
8. <http://www.ona.org.br>



9. Cordeiro CM (ed). *Gerência geral de regulação econômica e monitoramento de mercado*. [www.anvisa.gov.br/monitora/evntos/seminario\\_protecao/hemodialise.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/evntos/seminario_protecao/hemodialise.pdf) (acessado em novembro/2007).
10. Mezomo JC (ed). *Gestão da Qualidade na Saúde – Princípios Básicos*. : Manole: Barueri, 2001: pp 123, 126, 167.
11. Costa EA (ed). *Gestão Estratégica*. Saraiva: São Paulo, 2006, pp 33-161.
12. Bruce A (ed). *Como Motivar sua Equipe*. Sextante: Rio de Janeiro, 2006, pp 41.
13. Carvalho MA. *Programas de garantia da qualidade em serviços de saúde. Fórum permanente e interdisciplinar de saúde*, 2003. <http://www.cori.unicamp.br/foruns/saude/saude2.php#3> (acessado em 25 novembro de 2007).
14. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Acreditação em terapia renal substitutiva. Qualidade e acreditação das organizações prestadoras de serviços de nefrologia e terapia renal substitutiva*. <http://www.sbn.org.br/aulas/LuizLucarelli.ppt> (acessado em novembro de 2007).
15. Pickering E. Novos métodos na acreditação de hospitais. In Novaes HM, Paganini JM (eds). *Garantia de Qualidade: Acreditação de Hospitais para América Latina e o Caribe*. Federação Brasileira de Hospitais: Washington, 1992. (Série Silos, 13).
16. Bittar OJNV. Gestão de processos e certificação para qualidade em saúde. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 357-363.

# 2

## HUMANIZAÇÃO DO ATENDIMENTO EM NEFROLOGIA

Ana Amélia Martinez Fayer  
Rosemeire Aparecida Nascimento  
Regina Célia R. Moraes Abdulkader



### INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica terminal é o resultado da perda progressiva, lenta e irreversível da função renal. Seu tratamento consiste em manter o paciente cronicamente em diálise ou realizar um transplante que possibilita seu retorno a uma vida saudável<sup>1</sup>. Do ponto de vista objetivo, é ótimo existir tratamento para que as pessoas não morram de insuficiência renal crônica terminal. Mas se objetivamente é uma saída, subjetivamente marca a vivência de uma perda, pois coloca o paciente diante de uma mudança brusca em sua vida.

A maioria dos pacientes não apresenta sinais e sintomas que o alertem para o problema até que tenham perdido grande parte da sua função renal e, portanto, não há registro cognitivo da presença do adoecimento, pois para esses pacientes os rins funcionam normalmente. Isso implica importante questão no psiquismo. O fato de as doenças renais não produzirem sintomatologia visível ou acarretarem dor física faz com que o indivíduo não identifique a insuficiência renal crônica terminal como uma presença real em seu corpo. Portanto, mesmo diante da fala do médico e dos exames aos quais são submetidos, a maioria dos pacientes aguarda uma evidência no corpo para nomear-se "doente", alimentando a fantasia de que a doença não está evoluindo ou que haverá cura.

É no momento em que um acesso para a diálise (fistula ou cateter) se torna necessário, que a insuficiência renal crônica terminal ganha um novo estatuto para o indivíduo. O acesso para a diálise, a marca real no corpo, produz a vivência da perda. Se antes o paciente era acompanhado em ambulatório, necessitando de medicamentos e dieta, na diálise sua vida passa a depender de uma tecnologia externa. O indivíduo, além

de ser colocado diante da não-escolha (ou diálise ou morre), também é podado na sua relação de prazer mais básico: liberdade de comer e beber. O tempo de elaboração da perda decorrente do adoecimento e início do tratamento, que podemos considerar como um período de luto, dependerá das características pessoais do indivíduo e poderá sofrer influências positivas e negativas decorrentes da relação com a equipe de saúde.

Tanto a literatura médica quanto a do campo da psicologia apontam que o tratamento da insuficiência renal crônica terminal proporciona bem-estar físico e prolongamento da vida e, entretanto, não garante aspectos qualitativos de vida, principalmente o tratamento dialítico. Os pacientes renais crônicos dependentes de tratamento dialítico vivenciam transformações corporais visíveis a todos, inúmeras perdas e mudanças psicossociais que se traduzem em sentimentos de incapacidade, diminuição do interesse e prazer nas atividades habituais, deterioração sociofamiliar e modificação da auto-imagem<sup>2-4</sup>. Ser portador de insuficiência renal crônica terminal impõe restrições que passam a fazer parte do dia-a-dia. Assim, o paciente renal crônico tem que assimilar e elaborar o impacto do diagnóstico, os efeitos físicos do próprio tratamento, a vivência da doença em si e as conseqüentes repercussões psicológicas. A forma como cada um enfrentará seu próprio adoecimento dependerá da relação singular que estabelecerá com a doença e o tratamento.

Nesse sentido, existem pacientes que conseguem se adaptar de forma satisfatória, não apresentando dificuldades na nova rotina diária, no entanto, outros não aderem à terapêutica adequadamente, colocando-se em situação de risco ou de agravamento do quadro de saúde, pois mesmo diante das melhores tecnologias ou

medicamentos, o sucesso do tratamento estará diretamente relacionado à condição de o paciente aderir ou não a esse.

A compreensão dos fatores envolvidos em tal problemática de não-adesão ao tratamento, bem como a construção de estratégias de intervenção continuam sendo um desafio para as equipes que atuam em nefrologia. Assim, essas procuram avançar na direção de integrar seu trabalho, a partir do reconhecimento do paciente como um ser biopsicossocial.

Se antes a assistência ao paciente se espelhava no modelo multidisciplinar, em que cada profissional atuava de forma mais isolada, propondo soluções para problemas parciais e, portanto, com uma leitura dissociada do paciente, atualmente o modelo assistencial interdisciplinar amplia a possibilidade de intervenção e, à medida que, ao mesmo tempo, preserva as especificidades de cada campo de saber, os integra para construir soluções para os problemas presentes no atendimento ao paciente, como, por exemplo, os de adesão ao tratamento<sup>5</sup>.

Se por um lado as equipes de saúde, de forma geral, reconhecem a necessidade da constante reflexão sobre seus modelos de atendimento ao paciente e do sofrimento vivenciados a partir do adoecimento e tratamento, o mesmo não ocorre em relação aos problemas enfrentados pelos trabalhadores da saúde, e de seus sofrimentos, decorrentes dessa relação de trabalho.

Na prática assistencial aos pacientes nefropatas, características importantes contribuem para essa questão. O desenvolvimento lento das doenças renais ou mesmo os tratamentos substitutivos da função renal (diálise e transplante renal) levam ao estabelecimento de uma relação de longa duração entre o paciente e a equipe de saúde. Embora todo tratamento seja fundamentalmente praticado de forma objetiva, a convivência freqüente expõe os membros da equipe em suas subjetividades, pelas expectativas relativas ao tratamento dos seus pacientes ou às características pessoais desses, o que transpassará, em algum nível, a relação equipe de saúde-paciente. É um fator importante de reconhecimento e intervenção.

As reflexões sobre as questões implicadas nos tratamentos de saúde, tanto do lugar do paciente quanto do lugar da equipe, são algumas das diretrizes que norteiam as políticas de humanização tão presentes no campo da saúde na atualidade e desafiadoras para as equipes que trabalham em nefrologia.

Ao mesmo tempo que experimentam notável desenvolvimento tecnológico, as práticas de saúde vêm enfrentando, já há alguns anos, uma sensível crise de legitimação. Não é senão como resposta a isso que se torna compreensível o surgimento recente no campo da saúde de diversas propostas para sua reconstrução, sob novas ou renovadas conformações, tais como integralidade, promoção de saúde, humanização etc.<sup>6</sup>.

## HUMANIZAÇÃO

Embora existam controvérsias acerca do conceito de humanização em saúde, a literatura é unânime em defi-

nir tal conceito como a prática que propõe a melhoria das condições de trabalho e da qualidade de atendimento prestado, considerando os aspectos subjetivos, históricos e socioculturais dos pacientes e dos profissionais. Assim, humanização é um conceito muito mais amplo do que meramente a presença ou ausência de doença, como se pode observar nos pensamentos de Ayres e Deslandes.

De acordo com Ayres, "humanizar, para além das suas implicações para a formulação das políticas de saúde, para a gestão de novos serviços, para a formação e supervisão técnica e ética dos profissionais, significa também transformar as ações assistenciais propriamente ditas"<sup>6</sup>.

Já Deslandes afirma que "geralmente se emprega a noção de humanização para a forma de assistência que valorize a qualidade do cuidado do ponto de vista técnico, associada ao reconhecimento dos direitos do paciente, de sua subjetividade e referências culturais. Implica ainda a valorização do profissional e do diálogo intra e entre equipes"<sup>7</sup>.

Ressaltando a questão do respeito ao ser humano como um ser único, que possui características peculiares, subjetivas e que necessita de atenção especial, Alamy<sup>8</sup> alerta sobre a necessidade de os trabalhadores da saúde envolvidos com a questão da humanização considerarem e valorizarem todas as singularidades que estão envolvidas no bem-estar do paciente, de quem o assiste, e também de seus familiares, viabilizando a todos o acesso à saúde física e mental, evitando conflitos motivados pelas inadequações material e emocional.

Diante dessas constatações, muitas têm sido as propostas de alteração no quadro da assistência hospitalar no Brasil. A temática da humanização vem ganhando espaço nas discussões, intervenções, reformulações, que abarcam os serviços de saúde, devido à necessidade de melhorar o cuidado com aquele que sofre, com a qualidade do tratamento de saúde, objetivando a melhora da qualidade de vida e tornando o espaço hospitalar mais humano.

## PRÁTICAS DE HUMANIZAÇÃO NOS PROGRAMAS DE DIÁLISE E NAS ENFERMARIAS DE NEFROLOGIA

É consenso que existe a necessidade de implantação de programas de humanização nas instituições de saúde. Especificamente em relação à humanização em serviços de nefrologia e diálise, os trabalhos até agora publicados têm abordado o tema sob diferentes aspectos: práticas de educação continuada em unidades de hemodiálise, intervenções grupais, integração do paciente com a equipe interdisciplinar e intra-equipe e cuidado aos cuidadores (familiares) e aos profissionais de saúde.

Essa diversidade temática pode ser apresentada em três eixos: qualidade de vida, trabalho em equipe interdisciplinar e cuidado ao trabalhador da saúde. Consideramos que sejam esses os temas centrais para a melhoria da relação do paciente com seu processo de adoecimen-

to, pois percorrem as relações do paciente-doença, paciente-instituição, paciente-equipe de saúde, entre outras, aspectos que devem ser contemplados pelos programas de humanização.

## ATIVIDADES QUE VISAM À QUALIDADE DE VIDA

Atualmente, observa-se que, além da procura por melhoria técnica do tratamento da insuficiência renal crônica terminal, há grande preocupação com o fato de essa melhoria aumentar a sobrevida do paciente sem, no entanto, possibilitar-lhe o retorno à vida em termos qualitativos e humanitários. Ou seja, se reconhece que uma outra meta deve ser atingida: dar não somente vida aos pacientes renais crônicos, mas vida com qualidade<sup>9</sup>.

Como já apontava Gomes<sup>10</sup> e Trentini *et al*<sup>11</sup>, a importância de uma terapêutica que vise à melhoria da qualidade de vida dos pacientes renais crônicos tem que ampliar suas condições de adaptação, de modo que a permanência no tratamento dialítico seja mais do que a extensão cronológica da sua vida.

Visando encontrar procedimentos relevantes que servissem de embasamento para a qualidade da assistência à saúde, Andrade *et al*<sup>12</sup> estudaram o eventual aumento da sobrevida em diálise associado aos avanços tecnológicos implantados na segunda metade da década de 1990. Concluíram que a sobrevida está diretamente relacionada a uma melhor abordagem terapêutica apesar de todo o refinamento tecnológico utilizado no cuidado ao paciente. Ou seja, deve-se despende mais tempo no contato com o paciente nas avaliações clínicas, no detalhamento e na frequência dessas avaliações e no esclarecimento ao enfermo sobre sua doença.

Estudo realizado por Cintra<sup>13</sup> mapeou as perdas vivenciadas pelos pacientes renais crônicos e identificou que as atividades cotidianas corporais e recreativas foram as mais afetadas. Houve correlação negativa entre o tempo em que o paciente está em tratamento dialítico e o prejuízo das atividades cotidianas: trabalho, atividades domésticas e atividades práticas. A autora propõe que a amenização das perdas seja feita por meio da implantação de programas humanizantes como, por exemplo, investimentos em educação e reabilitação.

Na mesma direção, Borges<sup>14</sup> abre um diálogo em torno das questões de humanização do atendimento em saúde e das dificuldades do adoecimento e do tratamento. Essa autora organizou grupos semanais que tinham como objetivo descrever os sentimentos produzidos acerca do tratamento hemodialítico. Esses grupos possibilitaram a visualização das dificuldades que os pacientes vivenciam, como exemplo: o medo de não poder trabalhar, a necessidade de atenção intensiva e contínua da equipe, a convivência com a fístula e a necessidade do controle hídrico e da dieta. Os grupos puderam abrir espaço para que as dúvidas aparecessem e, principalmente, constatar que muitas vezes essas dúvidas e dificuldades, supostamente iniciais, permaneciam ao longo do tratamento.

Oliveira<sup>15</sup> faz uma contribuição importante no que se refere à construção e à validação de um instrumento, baseado na Escala de Necessidades proposta por Maslow<sup>16</sup>, que possibilita determinar crenças e valores associados à qualidade de vida e às relações interpessoais do indivíduo portador de insuficiência renal crônica terminal. O estudo de 70 indivíduos em hemodiálise evidenciou que a avaliação dos valores de qualidade de vida está diretamente relacionada com o estabelecimento e a qualidade das relações interpessoais. Quem também estudou a importância das relações nas práticas de humanização foi Diniz<sup>17</sup>, priorizando os trabalhos em grupo que possibilitam o suporte para que os pacientes possam reparar perdas decorrentes da doença, desenvolvendo capacidades, habilidades e auxiliando nas escolhas de vida.

## TRABALHO EM EQUIPE INTERDISCIPLINAR

As ações de saúde e as próprias ações humanizadoras fazem parte do conjunto de relações que se estabelecem nas instituições hospitalares e são reflexo da complexidade da tarefa assistencial. Nas ações humanizadoras, deve-se levar em conta, entre outros aspectos: o contexto hospitalar; as necessidades pessoais, sociais e familiares do paciente e as necessidades de quem o assiste dentro da instituição.

Portanto, são necessárias ações que permitam reorientar a ação do cuidado a partir do reconhecimento que a responsabilidade pelo tratamento cabe tanto à equipe de saúde quanto ao próprio paciente, restituindo ao paciente seu direito de opinar sobre o tratamento e responsabilizar-se por ele. Os resultados relatados por Dias<sup>18</sup> exemplificam bem essa questão: pacientes renais crônicos que não aderem à tríade diálise, dieta e medicamentos atribuem somente aos profissionais e aos recursos técnicos científicos a responsabilidade pela melhoria de sua condição orgânica, ou seja, não se colocam também como responsáveis. Esse comportamento é em parte explicado por Mezzomo:

A competência é requisito pressuposto e exigido de todos por todos. Na prática, porém, o paciente não se satisfaz apenas com a competência profissional (...), o que se verifica, se avalia e se aprecia ou detesta é a forma de atendimento, a maneira como as ações técnicas são praticadas<sup>19</sup>.

A deficiência do processo de comunicação entre profissionais e usuários repercute de forma negativa no cuidado prestado, pois o processo do cuidado precisa ocorrer por meio do estabelecimento de uma relação de troca de informações. É fundamental o aprendizado e o aprimoramento dos aspectos interpessoais da tarefa assistencial, isto é, ouvir as queixas e encontrar, junto com o paciente, estratégias que facilitem a compreensão da doença e a adaptação a modificações que porventura tenha que fazer por conta do seu problema<sup>20</sup>.

A utilização, pelo profissional da saúde, de uma linguagem acessível, no que se refere à comunicação com os pacientes, previne complicações e não-aderência ao



tratamento, pois de nada adianta simplesmente dizer: "não pode fazer" sem que o paciente consiga entender o racional do "não fazer". Em relação ao paciente renal crônico, há necessidade de explicar o que um excesso na ingestão de líquidos ou de certos alimentos causa no seu organismo, justificando assim a proibição. Para isso o profissional deve abandonar os termos técnicos e valer-se da linguagem comum e de métodos participativos, pois quem participa de um empreendimento sente co-responsável por ele<sup>11</sup>.

Refletindo sobre as maneiras de facilitar a comunicação entre profissional e paciente, acreditando na transformação da prática profissional de modo ético e consciente, Fonseca<sup>21</sup>, Machado<sup>22</sup> e Santiago *et al*<sup>23</sup> desenvolveram projetos buscando sensibilizar os trabalhadores de enfermagem quanto ao sofrimento vivenciado pelos pacientes em diálise e a partir disso levar esses profissionais a criar ações educativas junto aos pacientes renais crônicos e o conseqüente cuidado humanizado.

Outra via de humanização citada por Nejeleschi *et al*<sup>24</sup> refere-se às atividades lúdico-educativas realizadas pela equipe interdisciplinar junto aos pacientes renais crônicos. Essas atividades diminuíram o número de queixas de dor, de intercorrências diversas e da ansiedade durante as sessões de diálise. Houve também maior interação paciente-equipe, maior tolerância quanto à duração da sessão de diálise e melhor aceitação do tratamento como um todo. Esses resultados foram conseqüência do vislumbre de outras formas de ver a vida e a própria doença.

Tomando o trabalho de grupo como possibilidade de intervenção pela via da palavra, Abdulkader *et al*<sup>25</sup>, na enfermagem de um serviço de nefrologia, realizam semanalmente um grupo interdisciplinar (assistência social, medicina, nutrição e psicologia) destinado aos pacientes internados para auxiliá-los em suas dúvidas relacionadas a sua doença e tratamento, bem como em relação aos sentimentos que surgem durante o período de internação. Esse modelo de grupo permite que o paciente, ao falar, possa elaborar e interiorizar tanto suas próprias vivências quanto a dos outros pacientes, criando soluções próprias e a responsabilização pelo próprio corpo. É um espaço, entre outras possibilidades, para expressar medos e angústias.

Como afirma Nascimento<sup>26</sup>, o hospital apesar de cientificamente demarcado como o lugar da prática médica, não deixa de ser também o lugar onde os indivíduos procuram ajuda para se curar. Assim, o termo "curar" também adquire outra conotação, que não mais a utilizada pela Medicina, mas aquela arraigada às crenças pessoais e às próprias teorias quanto à origem da doença. "Se a anatomia é o destino, quem comanda esse destino é a palavra. Sem ela sequer nos daríamos conta de nossa própria morte. É pela palavra que nos tornamos mortais"<sup>27</sup>.

## CUIDADO AO TRABALHADOR DA SAÚDE

O trabalho de um profissional, qualquer que seja sua atividade, depende tanto da sua qualidade técnica como

da qualidade das suas relações interpessoais. No entanto, sua qualidade é avaliada principalmente quanto a conhecimentos e habilidades técnicas. Essas qualidades com freqüência se sobrepõem a qualquer outra capacitação, isto é, a objetividade como critério de qualidade exclui do profissional da saúde a subjetividade tão importante para um "cuidador" de pacientes<sup>28</sup>. O trabalhador da saúde é, assim, considerado o representante do discurso da ciência, reproduzidor de técnicas e procedimentos que visam à restituição dos estados orgânicos considerados ideais. Conseqüentemente, é exigida da equipe de saúde uma avalanche de sentimentos e funções consideradas, *a priori*, "normais", pois fazem parte do seu trabalho, mesmo quando se encontra despreparada, desprotegida e vulnerável emocionalmente.

Ao mesmo tempo que os profissionais têm que se responsabilizar por suas ações e pelos resultados obtidos, devem ter capacidade e discernimento para proporcionar aos pacientes um cuidado humanizado<sup>29</sup>. Assim, as exigências impostas à equipe de saúde não se limitam apenas às questões de ordem técnica ou teórica, o lado humano é constantemente solicitado. Lidar com a dor, com a tristeza, com o adoecimento do corpo, com a morte constitui a rotina diária desses profissionais. Diante dessas constatações, a compreensão da necessidade da busca da saúde do profissional, que tem no seu cotidiano a tarefa de cuidar e restabelecer a saúde do outro, deve ser entendida como um dos aspectos significativos para a melhoria das práticas de humanização.

Embora cuidar do profissional de saúde seja um aspecto extremamente importante, tem sido pouco estudado nos programas de nefrologia, dado que pouco material sobre o assunto foi encontrado. Acreditamos que exista a necessidade do desenvolvimento de práticas de cuidado aos trabalhadores que cuidam de pacientes renais crônicos, pois a relação entre a equipe de saúde e os pacientes é permeada por sentimentos, emoções e uma proximidade, devido ao convívio quase diário. Isto faz com que a equipe acredite saber sobre as necessidades dos pacientes, estabelecendo-se uma relação de trocas, na qual o indivíduo busca um cuidado que não inclui somente a técnica, mas uma atenção às questões subjetivas. Nesse sentido, essa relação constrói-se em uma rede subjetiva e imaginária e, portanto, será passível de situações conflituosas.

Além do mais, há que se considerar que os profissionais que trabalham em unidades de diálise têm a responsabilidade de proporcionar uma diálise sem riscos para paciente, o que implica manter controles rigorosos dos materiais e equipamentos. Tudo isso os coloca em um alto grau de exigência pessoal e profissional, pois "pessoas comprometidas e preparadas não favorecem riscos para os clientes em programa de hemodiálise", como aponta Cianciarullo *et al*<sup>30</sup>.

Dentre os poucos trabalhos encontrados sobre o assunto, o de Silva e Henriques<sup>31</sup> mostrou que a percepção dos inúmeros desgastes, físicos, sociais e emocionais que os profissionais de uma clínica de diálise sofri-

am devido ao ambiente desafiador em que trabalhavam criou momentos de reflexão para motivar relacionamentos mais saudáveis e melhorar a qualidade no ambiente de trabalho. Esses autores obtiveram como resultado um imediato desaceleramento das atividades, bem como um ambiente “menos pesado” tanto para equipe quanto para os pacientes, e concluíram que os profissionais de saúde que cuidam de pacientes em diálise foram ensinados a curar, a salvar vidas, mas diariamente se defrontam com a possibilidade de somente prolongar a vida, por isso a importância e a necessidade de existir um espaço de fala e escuta, como apoio às reações emocionais e possibilidade de alívio das tensões na vida e no trabalho.

Observando as relações interpessoais entre a equipe de saúde e o portador de doença renal em hemodiálise, Marisco<sup>32</sup> desenvolveu, tanto com os pacientes quanto com os profissionais, brincadeiras de cunho educativo com a finalidade de proporcionar maior segurança em relação ao tratamento, reduzir a ansiedade e melhorar a percepção das capacidades, limitações e diferenças de cada um em relação aos demais. Por meio da realização dessas atividades foi possível a troca de experiências entre equipe de saúde e pacientes, o compartilhar das dificuldades e limitações da assistência prestada e o acolhimento das emoções.

Outro estudo significativo surgiu do interesse de Costa *et al*<sup>33</sup> em compreender o comportamento dos profissionais de enfermagem de uma clínica de hemodiálise de faltar com frequência ao trabalho. Os autores observaram que as causas de absenteísmo desses profissionais estavam relacionadas às exigências da própria rotina de trabalho, ao cansaço físico e emocional e à falta de comprometimento com os outros membros da equipe, e propuseram estratégias para incentivar e estimular a equipe de saúde.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Refletindo sobre os trabalhos expostos anteriormente, verificamos que o aparato científico e tecnológico que dispomos até agora não são suficientes para oferecer ao paciente renal crônico terminal um cuidado dito “humanizado”. A dinâmica do indivíduo solicita intervenções além de informações e orientações, incluindo como possibilidade a subjetividade tanto daquele que cuida quanto daquele que sofre, e acolhendo o imprevisível, o incontrolável, o diferente e o singular.

Embora haja uma multiplicidade de concepções acerca do conceito de humanização e amplitude das práticas definidas como humanizadoras, é necessária uma maior flexibilidade e sensibilidade, para poder fortalecer o comportamento ético, articulado ao cuidado técnico-científico já conhecido. É preciso ter em mente a necessidade de estabelecer intercâmbio entre as experiências dos programas de atendimento mais humanizado, para que se viabilize o crescimento dos trabalhos de humanização desenvolvidos no sistema hospitalar.

As práticas de saúde que consideram o processo de humanização como uma via eficaz de sustentação do trabalho devem colocar em pauta a subjetividade, isto é, a experiência singular de um indivíduo, convocando o paciente a falar e/ou expressar seu sofrimento, a fim de restituir-lhe a experiência sobre seu adoecimento e sobre seu corpo, para que possa criar novas formas de lidar com sua própria angústia, algo absolutamente diferente da falsa promessa de eliminá-la.

Assim, a humanização hospitalar é uma tarefa nunca terminada, devido à dupla insistência: discurso, objetivo e singularidade do indivíduo. O acelerado processo de desenvolvimento tecnológico no âmbito da saúde dificulta ainda mais a melhoria do relacionamento entre trabalhadores da saúde e pacientes e o atendimento humanizado.

Por fim, para que os conceitos referentes à humanização e à saúde não se banalizem, é necessário que haja uma constante reflexão sobre os sentidos das práticas humanizantes, entendendo-as como produtos intersubjetivos, técnicos e políticos que agem sobre os pacientes e os profissionais de saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romão JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 1-3.
2. Lima AFC. *O significado da hemodiálise para o paciente renal crônico: a busca por uma melhor qualidade de vida*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.
3. Martins MRI, Cesarino CB. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Latinoam Enfer* 2005; 13: 670-676.
4. Romão MAF. *Qualidade de vida dos pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise: avaliação da qualidade de vida*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.
5. Békei M, Caffaratti N, Freue JM, Notrica N. Grupos Interdisciplinares. In El grupo Balint (ed). *Hacia un Modelo Clínico-Situacional*, Paidós: Buenos Aires – Barcelona, 1982.
6. Ayres JR. Humanização da assistência hospitalar e o cuidado como categoria reconstrutiva. *Ciênc Saúde Col* 2004; 9: 1-22.
7. Deslandes SF. Análise do discurso oficial sobre a humanização da assistência hospitalar. *Ciênc Saúde Col* 2004; 9: 1-14.
8. Alamy S (ed). *Ensaio de Psicologia Hospitalar: A auscultação da Alma*, ed. Independente: Belo Horizonte, 2003.
9. Almeida AM. A importância da saúde mental na qualidade de vida e sobrevida do portador de insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 208-213.
10. Gomes CMA. Descrição da qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise. *Rev Méd Minas Gerais* 1997; 7: 60-4.
11. Trentini M, Corradi EM, Araldi MAR, Tigrinho FC. Qualidade de vida de pessoas dependentes de hemodiálise considerando alguns aspectos físicos, sociais e emocionais. *Rev Texto Contexto Enfer* 2004; 13: 74-82.
12. Andrade LCM, Cabriel DP, Martin LC *et al*. Sobrevida em hemodiálise no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp: comparação entre a primeira e a segunda metade da década de 90. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 1-7.
13. Cintra MRI. *Avaliação da qualidade de vida e das atividades cotidianas comprometidas do paciente renal crônico em tratamento hemodialítico*. Dissertação de Mestrado, Instituto Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2004.

14. Borges SLSC. *Dificuldades do adoecimento e do tratamento: sentidos produzidos com pessoas portadoras de insuficiência renal crônica em um grupo de apoio*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.
15. Oliveira AS. *Crenças e afetos relacionados a algumas condições para a qualidade de vida e insuficiência renal crônica. Subsídio para uma abordagem psicossocial*. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.
16. Maslow A (ed). *Introdução a Psicologia do Ser*, Livraria Eldorado: Rio de Janeiro, 1978.
17. Diniz DHMP. *Descrição da dinâmica de personalidade de crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica, em tratamento dialítico*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
18. Dias MSA. *O cuidado na perspectiva da pessoa portadora de insuficiência renal crônica*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2001.
19. Mezzomo A (ed). *Fundamentos da Humanização Hospitalar: Uma Visão Multiprofissional*, Loyola: São Paulo, 2003.
20. Martins MCFN (ed). *Humanização das Relações Assistenciais: A Formação do Profissional de Saúde*, Casa do Psicólogo: São Paulo, 2001.
21. Fonseca JQ. *A experiência de adaptação para a qualidade de vida em hemodíalise*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2004.
22. Machado LRC. *A dialética da vida cotidiana de doentes com insuficiência renal crônica: entre o inevitável e o casual*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
23. Santiago JP, Santos OL, Barbosa JC *et al*. Projeto de educação continuada: “qualidade assistencial em serviço de diálise”. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 178.
24. Nejelschi SAL, Salles FCCMB, Oliveira MCAB *et al*. Experiência de atividades de entretenimento com pacientes renais crônicos em programa de hemodíalise. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 184.
25. Abdulkader RCRM, Nascimento R, Barreto PM, Fernandes E. Grupo interdisciplinar para pacientes internados em uma enfermaria de nefrologia: experiência de 18 meses. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 209.
26. Nascimento RA. *Doença, hospital e morte: possibilidades de interlocução entre a clínica psicanalítica e a medicina*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.
27. Garcia-Roza LA. *Acaso e Repetição em Psicandlise: Uma Introdução à Teoria das Pulsões*, Jorge Zahar: Rio de Janeiro, 1987.
28. Moretto MLT (ed). *O Que Pode um Analista no Hospital?* Casa do Psicólogo: São Paulo, 2002.
29. Dyniewicz AM, Zanella E, Kobus LSG. Narrativa de uma cliente com insuficiência renal crônica: a história oral como estratégia de pesquisa. *Rev Eletrôn Enfer* 2004; 6: 199-212.
30. Cianciarullo TI (ed). *A Hemodíalise em Questão: Opção pela Qualidade Assistencial*, Ícone: São Paulo, 1998.
31. Silva MDM, Henriques SHS. Olhando o cuidador: a escuta psicológica para a enfermagem. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 105.
32. Marisco NS. *Novas possibilidades de humanização na hemodíalise: o cliente e a equipe de enfermagem na construção do mais-ser*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.
33. Costa JE, Kost TM, Polins GRB *et al*. Absenteísmo da equipe de enfermagem em uma clínica de nefrologia do interior paulista. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 109.

# TERAPIA ALTERNATIVA COM CÉLULAS-TRONCO NAS DOENÇAS RENAIIS

Patricia Semedo  
Pamella H. M. Wang  
Niels Olsen Saraiva Câmara



## INTRODUÇÃO

O rim é um órgão complexo envolvido com a eliminação de toxinas, secreção de hormônios, controle da pressão arterial, eritropoese, manutenção do pH sanguíneo e balanço hidroeletrolítico. Os rins podem ser alvos de diferentes danos mediados pelo sistema imunológico, os quais podem evoluir em diferentes síndromes, sendo as principais: síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, glomerulonefrite rapidamente progressiva e insuficiência renal. Visto que os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese das doenças renais mediadas pelo sistema imune não são ainda totalmente conhecidos, essas doenças acabam sendo tratadas de maneira sistemática, o que pode favorecer sua cronicidade e o agravamento do quadro clínico. Apesar dos grandes esforços terapêuticos e farmacológicos, as doenças renais ainda possuem altas taxas de morbimortalidade, com elevado custo socioeconômico. Diante dessa perspectiva, novas formas para tratá-las tornam-se necessárias. Por isso é que vem crescendo a terapia celular com células-tronco aplicada às doenças renais.

Essa perspectiva de utilização das células-tronco advém de suas características biológicas especiais. As células-tronco são células residentes do próprio organismo cuja finalidade é manter a homeostase do tecido após a lesão. Os ensaios terapêuticos baseiam-se então nessa capacidade de regeneração inerente das células-tronco. Administradas em diversos modelos animais, elas vêm demonstrando capacidade de melhorar a função e a estrutura lesada. Entretanto, resposta às perguntas: qual a via de reparo por elas utilizadas, como as células-tronco regeneram um tecido lesado ou ainda por que elas são ativadas após a lesão ainda estão sendo pesquisadas.

Além dessa característica própria das células-tronco, outro atrativo é que elas tornam a terapia gênica

mais viável. Entenda-se por terapia gênica a possibilidade de inserir dentro do órgão lesado determinados genes de moléculas/enzimas, que passem a ser expressos e que levem ao reparo ou retardo da lesão. Hoje, são conhecidas diversas moléculas envolvidas diretamente na progressão das doenças renais. Até então, a terapia gênica era realizada através de vírus ou plasmídeos, porém, com a utilização de células-tronco, ela se torna mais palpável devido às características das células-tronco. Estas características são:

- isolamento e manutenção fácil: considerando-se células-tronco adultas;
- transdução possível: as células-tronco podem ser transduzidas por vírus para a inserção do gene de interesse;
- plasticidade: as células-tronco têm o potencial de se diferenciar de acordo com o estímulo externo;
- ausência de rejeição imunológica: as células-tronco não são reconhecidas pelo sistema imune;
- alta atividade metabólica e eficiente maquinaria para a secreção de proteínas.

As células-tronco despontam então como possibilidade terapêutica e um melhor entendimento de sua imunobiologia torna-se necessário. Neste capítulo abordaremos sobre o que são as células-tronco e seus tipos, e posteriormente sobre algumas experiências que vem sendo realizadas com a administração de células-tronco em diversos modelos de doenças, focando nas renais.

## CÉLULAS-TRONCO

### DEFINIÇÃO

Células-tronco são consideradas células primitivas e indiferenciadas, que possuem a capacidade de gerar uma nova célula semelhante a ela (auto-renovação) e ainda



têm a capacidade de se diferenciar, gerando assim outra célula (Fig. 3.1)<sup>1</sup>. A essa geração de células, ora semelhantes a elas ora diferenciadas (progenitoras), dá-se o nome de divisão assimétrica. Toda vez que uma célula se divide, por mitose, ela dá origem a duas células-filhas semelhantes a ela. Em um processo de divisão assimétrica, como ocorre com as células-tronco, temos uma separação citoplasmática diferenciada gerando uma célula idêntica à original, que se expandirá clonogenicamente, e outra célula progenitora comprometida com uma linhagem específica. A divisão assimétrica também ocorre no desenvolvimento do zigoto, em suas primeiras divisões.

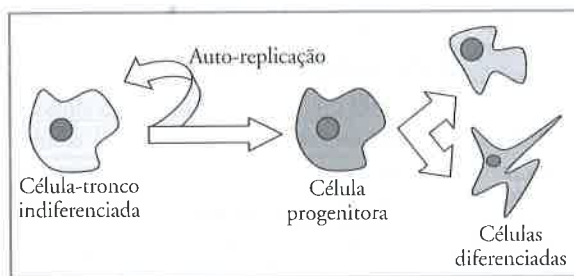


Figura 3.1 – Definição de célula-tronco.

Existem dois tipos de células-tronco: as embrionárias e as adultas. O que as difere é a capacidade de gerar células diferenciadas. Em princípio, células-tronco embrionárias têm maior capacidade de gerar diferentes células do que a célula-tronco adulta. Surgem então o conceito de potencialidade das células-tronco. Elas podem ser:

**Totipotentes** – são as células-tronco que podem dar origem a um novo organismo, como é o caso de células do zigoto.

**Pluripotentes** – são as células que podem dar origem às células dos três folhetos germinativos, como as células-tronco embrionárias.

**Multipotentes** – já possuem um certo grau de especialização, que lhes permite apenas gerar células de um folheto germinativo, como as células-tronco adultas mesenquimais (da medula óssea).

**Unipotente ou progenitora** – são células que produzem um único tipo celular que mantém a capacidade de auto-replicação, o que a distingue de uma célula não-tronco, como as células-tronco adultas residentes em órgãos<sup>1</sup>.

As células-tronco embrionárias são oriundas de blastocistos de embriões, da massa interna de células, e mantidas em cultura sob determinadas condições (Fig. 3.2). Espontaneamente, as células-tronco embrionárias podem diferenciar-se e dar origem a diversos tecidos em uma placa de cultura em laboratório, recoberta por uma camada de fibroblastos, por exemplo. É essa capacidade que permite que um embrião se transforme em um organismo pluricelular. Como controlar essa diferenciação e manter a pluripotência dessas células é o que os cientistas estão estudando. Mas são ainda por

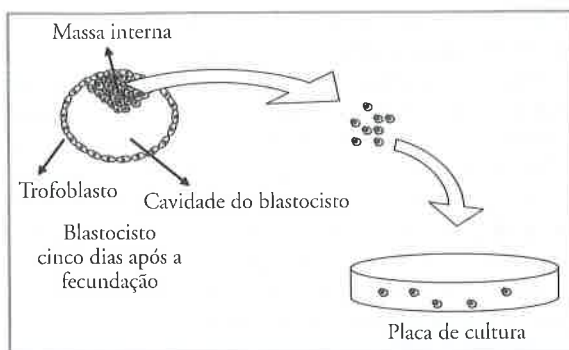


Figura 3.2 – Cultivo de células-tronco embrionárias.

meio desses estudos que possivelmente a pergunta mais intrigante da medicina possa ser respondida: como uma única célula pode dar origem a um organismo tão complexo, como o ser humano?

Já as células-tronco adultas são encontradas em diversos tecidos, como medula óssea, tecido adiposo, fígado, rim, placenta, cordão umbilical, entre outros. Provavelmente, todos os tecidos contêm células-tronco, sendo elas as responsáveis por seu crescimento e regeneração.

Dentre as células-tronco adultas, as mais estudadas são aquelas residentes na medula óssea. Existem dois tipos de células-tronco adultas: as células-tronco hematopoéticas e as células-tronco mesenquimais. Desde os anos 50, as células-tronco hematopoéticas vêm sendo empregadas de forma terapêutica, como no transplante de medula óssea em pacientes com leucemia aguda e leucemia mielóide crônica, com excelentes resultados. Atualmente, doenças auto-imunes são o alvo para o tratamento com células-tronco hematopoéticas. Doenças auto-imunes são decorrentes de um desbalanço imunológico e perda da tolerância que leva o sistema imune a atacar o tecido do próprio (*self*) organismo. Drogas imunossupressoras e imunomodulatórias geram bons resultados terapêuticos, porém alguns pacientes desenvolvem resistência. É nesse momento que a reconstituição da medula óssea se torna necessária. Nesse procedimento almeja-se erradicar as células auto-reativas do sistema imune, restaurando-o. Em ensaios clínicos, os resultados são encorajadores. Há ensaios sendo realizados em esclerose múltipla, esclerose sistêmica, artrite reumatóide, artrite juvenil idiopática e lúpus eritematoso sistêmico<sup>2</sup>. Voltarelli *et al*<sup>3</sup> analisaram o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), que é caracterizada pelo ataque do sistema imune às células  $\beta$ -pancreáticas. Nesse ensaio clínico, os pacientes com DM1, que receberam o transplante de células-tronco hematopoéticas, a função das células  $\beta$  apresentaram-se aumentadas em todos os pacientes (exceto 1) e houve indução de independência de insulina na maioria dos pacientes.

As células-tronco mesenquimais foram isoladas inicialmente em 1976 por Friedenstein *et al*<sup>4</sup>, e desde então vêm ganhando enorme destaque na literatura médica por sua versatilidade. Inicialmente, elas foram denominadas de fibroblatos-unidades formadores de colônias

(CFU-F), depois com os trabalhos de Pittenger *et al*<sup>5</sup>, de célula-tronco multipotente, e mais recentemente uma corrente na literatura advoga o uso de célula estromal multipotente. Vários estudos com doenças coronárias demonstram essa versatilidade<sup>5,6</sup>. O fácil isolamento de células-tronco mesenquimais e sua rápida expansão em cultura as tornam as mais utilizadas. Uma vez isoladas da medula óssea e mantidas em cultura, elas são caracterizadas quanto a sua capacidade de diferenciação e quanto aos marcadores de superfície celular. As células-tronco mesenquimais quando mantidas em meio de cultura, contendo determinados reagentes, podem tornar-se adipócitos, osteócitos e condrócitos. Ou seja, elas se diferenciaram em outras células – uma de suas definições. Uma característica importante das células-tronco mesenquimais é sua origem a partir de um progenitor, o hemagioblasto. Delas originam-se os perícitos, as células vasculares lisas e os fibroblastos. Tais fatos podem justificar o recente dado publicado por da Silva Meirelles *et al*<sup>7</sup>, em que as células-tronco mesenquimais poderiam ser encontradas em praticamente todos os órgãos vascularizados no organismo. Outra característica que define as células-tronco mesenquimais são alguns marcadores de superfície, os CD (*cluster of differentiation*). Elas se apresentam positivas para CD44, CD73, CD105 (endoglina), entre outras, e negativa para os marcadores CD45, CD34 e CD14, o que as distingue de linfócitos, células hematopoéticas e monócitos, respectivamente. O painel de marcadores positivos e negativos é extenso<sup>5,6</sup> (Tabela 3.1).

Padronizando a nomenclatura, o Comitê de Células-Tronco Mesenquimais e dos Tecidos da Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT) definiu as células-tronco mesenquimais em:

1. devem ser aderentes ao plástico quando mantidas em cultura;
2. devem expressar CD105, CD73 e CD90 e não expressar os marcadores CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79 $\alpha$  ou CD19 e HLA-DR;
3. devem diferenciar-se em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vitro*<sup>7</sup>.

A aplicação terapêutica de células-tronco adultas é mais atraente, uma vez que seu emprego não possui problemas ético-religiosos e não leva à rejeição imunológica, pois transplantes alogênicos são possíveis de ser realizados. Entretanto, é válido lembrar que doenças genéticas não são corrigidas no transplante autólogo de células-tronco adultas. As células-tronco podem auxiliar na regeneração de uma lesão, mas não curam doenças infecciosas, genéticas ou ambientais.

## NICHO

A capacidade de diferenciação das células-tronco adultas é mais limitada do que a das embrionárias, porém estudos vêm demonstrando que elas são plásticas, ou seja, podem ser moduladas de acordo com o microambiente em que elas se encontram, portanto, dependem do nicho. Hoje, estudar as condições e a composição do nicho tornou-se necessário. Durante o desenvolvimen-

Tabela 3.1 – Marcadores de superfície das células-tronco mesenquimais.

Marcadores de linhagem		
CD45–	CD34–	CD31–
CD11b–	CD19–	Stro-1+
Glicoforina A–	SSEA-4+	
Receptores de quimiocinas		
CXCR1–	CCR1+	CCR7+
CXCR2–	CCR2–	CCR8–
CXCR3–	CCR3–	CCR9+
CXCR4–/+	CCR4–	CXCR1–
CXCR5+	CCR5–	CXCR11+
CXCR6+	CCR6–	
Receptores de fatores de crescimento		
TGF $\beta$ s+	EGF+	FGF+
CD105+	IGF1+	VEGF+
PDGF+	NGF+	
Receptores de citocinas		
IL-1R+	IL-6R+	IFN $\gamma$ + = positivo para interferon gama
IL-3R+	IL-7R+	TNFR1+ = positivo para receptor de fator de necrose tumoral
IL-4R+	IL-15R+	TNFR2+ = positivo para receptor de fator de necrose tumoral
Proteínas de adesão		
CD44+	ICAM-2+	CD29+
VCAM-1+	ICAM-3+	b-2 integrina+ = positivo para beta-2 integrina
PECAM-1+	MUC18+	b-4 integrina+ = positivo para beta-4 integrina
NCAM-1+	CD90+	L-selectina+ = positivo para L-selectina
HCAM-1+	LFA3+	CD24+ = positivo para CD24
CD166+	a-4 integrina+ = positivo para alfa-4 integrina	
ICAM-1+	a-5 integrina+ = positivo para alfa-5 integrina	
Proteínas relacionadas ao sistema imune		
MHC I low	CD86–	TLR9–
MHC II–	CD40–	B7H1+/-
CD80–	TLR2+	

Fonte: Stagg<sup>8</sup>.

to humano, as células-tronco estabelecem-se em regiões específicas – nichos – que as sustentam e as regulam quanto à proliferação. Enquanto as células-tronco mantêm-se no nicho, elas permanecem quiescentes. As células presentes no nicho geram um abrigo para as cé-

lulas-tronco, impedindo que elas sofram diferenciação, estímulos apoptóticos ou qualquer outro estímulo que possam diferenciá-las. Além disso, o nicho previne a excessiva produção de células-tronco que poderia resultar em câncer<sup>9</sup>.

Uma série de pesquisas que vêm sendo feitas nos últimos anos demonstrou que diversos tipos de células-tronco, de insetos a humanos, realmente dependem do nicho em que vivem. Hoje se sabe que células já diferenciadas podem regredir ao estágio de células-tronco se recolocadas no nicho adequado. Há evidências de que sinais moleculares trocados entre as células-tronco e outras células residentes no nicho são os principais fatores que as controlam. Estudos com células-tronco hematopoéticas em animais *knockouts* demonstraram diversas moléculas envolvidas nessa relação células-tronco-célula do nicho. O nicho das células-tronco hematopoéticas são as células presentes na medula óssea, especificamente osteoblastos, e a superfície endosteal. Por exemplo, animais sem CBF1 $\alpha$  (*core binding factor 1*) ou RUNX2, um dos primeiros fatores de transcrição específicos de osteoblastos, apresentaram hematopoese comprometida, assim como mau desenvolvimento da medula óssea<sup>10</sup>.

Provavelmente cada órgão possui seu nicho de células-tronco. No caso do rim, o nicho encontra-se na papila renal. Como as células-tronco possuem baixa proliferação, é possível encontrá-las após um pulso de BrdU (nucleotídeo de bromodeoxiuridina) realizado nos fetos dos animais e rastrear as células marcadas com BrdU em animais adultos. Quando analisado o rim, havia células BrdU positivas concentradas na região da papila renal. E ainda, quando o rim foi submetido a uma lesão de isquemia, essas células-tronco começaram a se dividir e, portanto, o número de células BrdU positivas começou a decair<sup>11</sup>.

### MECANISMO DE AÇÃO

Diversos são os estudos em modelos animais nos quais vem sendo realizada a terapia com as células-tronco: esclerose lateral amiotrófica, infarto agudo do miocárdio, lesões de isquemia e reperfusão renais e cerebrais,

entre outros. Desses, o que se observa em geral é que as células-tronco, em quadro agudo, realmente tem papel regenerativo e reparador, geralmente restabelecendo a função do órgão lesado. Porém, qual o mecanismo envolvido nesse reparo ainda não se sabe (Fig. 3.3).

A idéia inicial era de que, como as células-tronco podem se diferenciar e gerar uma célula diferenciada, em uma região lesada, tais células iriam se diferenciar e dar origem às células do tecido lesado. Mas, freqüentemente, as células-tronco reparam os tecidos lesados sem evidência de fusão ou diferenciação<sup>12</sup>. Em um modelo de diabetes, induzido por estreptozotocina, em camundongos imunodeficientes, células-tronco mesenquimais humanas foram administradas. Nestes animais, houve redução da glicemia e aumento da insulina no sangue. Entretanto, a insulina circulante não era humana, mas sim murina. Poucas células humanas foram encontradas no pâncreas e no glomérulo renal dos ratos diabéticos<sup>13</sup>. Pode-se sugerir que células-tronco possam secretar determinados fatores que estimulem não só as células do tecido lesado, como também podem estimular células-tronco do próprio tecido.

Apesar das melhoras funcionais após a administração das células-tronco mesenquimais na grande maioria dos modelos animais, há poucas evidências de enxertia dessas células ou mesmo de diferenciação. Por exemplo, após três semanas da administração de células-tronco mesenquimais humanas em um camundongo imunodeficiente com infarto do miocárdio, observou-se melhora da função cardíaca, porém pouco menos que cinco células humanas foram detectadas no coração do camundongo<sup>14</sup>.

As células-tronco migram ao órgão lesado através de fatores quimiotáticos. A região lesada produz uma série de quimiocinas, que são pequenas moléculas capazes de induzir migração celular. As células-tronco expressam uma série de receptores de quimiocinas em sua superfície, sendo então atraídas a região lesada. A quimiocina mais estudada nesse processo é a CXCL12, ou SDF-1 (*stromal cell-derived factor-1*) e seu receptor CXCR4, figura 3.4<sup>15,16</sup>. Outro grupo já demonstrou que há outra forma de a célula-tronco migrar: através da

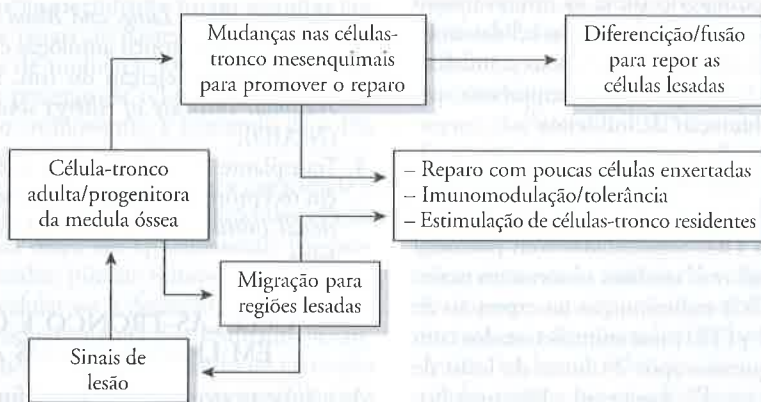


Figura 3.3 – Possíveis mecanismos de ação das células-tronco. Adaptado de Prockop<sup>12</sup>.



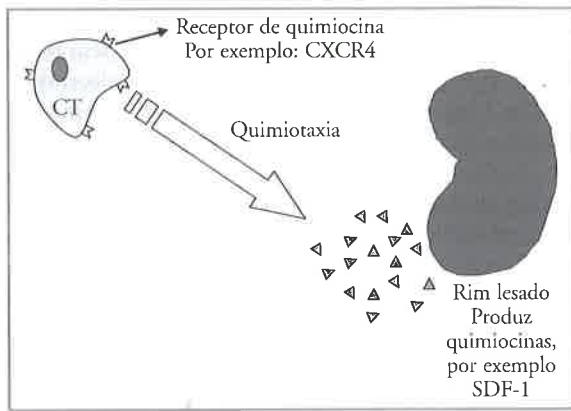


Figura 3.4 – Esquema de quimiotaxia das células-tronco para a região lesada. Adaptação de Togel *et al*<sup>5</sup>, Zhu *et al*<sup>6</sup>.

expressão de CD44 e seu ligante, o ácido hialurônico, que levam a essa capacidade migratória das células-tronco para a região lesada<sup>17,18</sup>.

Alguns trabalhos já vem demonstrando que as células-tronco possuem um papel imunomodulatório. As células-tronco mesenquimais podem suprimir a resposta imune, por meio da inibição da proliferação de células T, B, *natural killers* (NK) e células apresentadoras de antígenos. As células-tronco mesenquimais inibem a divisão de linfócitos T ativados, prevenindo sua entrada na fase S do ciclo celular e mediando irreversivelmente que o linfócito permaneça na fase GO/G1<sup>19</sup>. Outros autores analisaram o papel das células-tronco mesenquimais em linfócitos B. Estudos *in vitro* demonstraram que a proliferação de linfócitos B é inibida de forma dose-dependente, com o máximo de inibição na relação 1:1 entre células-tronco mesenquimais e linfócito B. As células-tronco mesenquimais levam à diminuição da expressão de IFN- $\gamma$  em linfócitos Th1 (*helper* 1) e aumento da expressão de IL-4 em linfócitos Th2. Provavelmente, fatores solúveis medeiam essa inibição<sup>20</sup>. Citocinas têm um papel importante na regulação da imunossupressão por células-tronco. TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) pode estimular em até 100 vezes a secreção de prostaglandinas imunossupressoras pelas células-tronco mesenquimais (PGE<sub>2</sub>)<sup>21</sup>. IFN- $\gamma$  também parece ter esse papel modulatório sobre as células-tronco mesenquimais: na presença dessa citocina, as células-tronco mesenquimais produzem prostaglandinas e indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) que depleta triptofano, que é essencial para a proliferação de linfócitos<sup>22</sup>.

Em modelos renais de isquemia e reperfusão, a administração de células-tronco mesenquimais melhorou a disfunção do órgão e foi associada a uma alta expressão de citocinas de padrão Th2, consideradas com potencial antiinflamatório<sup>23</sup>. Togel *et al* também observaram maior expressão de IL-10 (Th2) e diminuição na expressão de IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (Th1) nos animais tratados com células-tronco mesenquimais após 24 horas de lesão de isquemia e reperfusão renal<sup>24</sup>. Aggaward e Pittenger isolaram células do sistema imune e co-cultivaram com as células-tronco mesenquimais. Quando as células-tron-

co mesenquimais alogênicas foram co-cultivadas com células dendríticas maduras tipo 1 (DC1), houve menor secreção de TNF- $\alpha$ . Ainda, na presença de células-tronco mesenquimais, DC2 secretam mais IL-10; Th1, menos IFN- $\gamma$ ; e Th2, mais IL-4. Há aumento da população de células T regulatórias e as células-tronco mesenquimais diminuem a secreção de IFN- $\gamma$  das células NK<sup>21</sup>. Esses dados demonstram que a presença das células-tronco mesenquimais induz a um quadro de tolerância e modulação da resposta inflamatória.

As células-tronco mesenquimais não só diminuem a reatividade imunológica de uma variedade de células efetoras, como também escapam da rejeição. Elas não são alvo para linfócitos citotóxicos T CD8 *in vitro*<sup>25</sup>, não expressam MHC de classe II em sua superfície, nem moléculas co-estimulatórias, como B7.1, B7.2 e CD40, e expressam MHC classe I em pouca quantidade<sup>26</sup>.

A secreção de moléculas bioativas importantes para a diferenciação hematopoética pelas células-tronco mesenquimais não é surpreendente, uma vez que elas derivam do estroma da medula óssea necessária para a diferenciação das células-tronco hematopoéticas. Estudos recentes identificaram outros fatores de crescimento e citocinas secretadas pelas células-tronco mesenquimais, tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), quimiocina atrativa de monócitos (MCP-1), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e fator de crescimento insulina-símile (IGF-1)<sup>27,28</sup>.

Descobrir como as células-tronco agem pré e pós-lesão tornar-se de grande importância, não só para a aplicação terapêutica, mas também para entender a biologia dessas células. Hoje existem 1.612 ensaios clínicos envolvendo células-tronco em andamento nos Estados Unidos. Desses estudos, 138 envolvem-se com rim e suas doenças. A grande maioria desses estudos encontra-se em fase 2, recrutando pacientes. Alguns dos ensaios são<sup>29</sup>:

1. Transplante de células-tronco periféricas ou da medula óssea para o tratamento de pacientes com tumor renal metastático, realizado no *National Cancer Institute* (NCI).
2. Transplante de rim e de células-tronco que eliminam a necessidade de drogas imunossupressoras, realizado no *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI).
3. Uso de células-tronco autólogas e de alemtuzumab na prevenção da rejeição do rim, sendo realizado no *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID).
4. Transplante de medula óssea para induzir tolerância em receptores de transplantes renais, realizado no *National Institutes of Health* (NIH), *Department of Defense*.

## CÉLULAS-TRONCO E O REPARO EM LESÕES RENAIS AGUDAS

As células-tronco têm um papel fundamental na renovação tecidual. Alguns tecidos são caracterizados por perda contínua de células (*turnover* celular), como, por

exemplo, o sistema hematopoético, o intestino e a pele. Nesse caso, as células-tronco são responsáveis pela reposição celular para a manutenção da homeostase tecidual. Outros órgãos, como os rins e os pulmões, têm capacidade reduzida de *turnover*, mas apresentam características proliferativas após uma lesão<sup>30</sup>. Alguns reparos teciduais envolvem recrutamento, proliferação e diferenciação de células-tronco epiteliais, mas ainda não se sabe se isso ocorre no rim<sup>31</sup>.

No rim, o *turnover* basal das células tubulares é extremamente baixo e aparentemente derivado da divisão de células tubulares epiteliais terminalmente diferenciadas<sup>32</sup>. Após uma lesão, esse *turnover* aumenta e tradicionalmente se acreditava que células epiteliais sobreviventes se adaptavam à perda de células vizinhas através de dediferenciação e proliferação e substituíam as células que morreram. Devido a essa alta capacidade proliferativa dos rins lesados, foi atribuída que as próprias células tubulares eram a fonte do reparo renal<sup>30</sup>.

Entretanto, atualmente, estudos sobre o papel das células derivadas da medula óssea têm desafiado esse modelo de dediferenciação seguido por proliferação e rediferenciação das células tubulares preexistentes após lesão. Assim, estudos recentes têm questionado se as próprias células-tronco derivadas da medula óssea participariam do reparo de um dano renal agudo.

#### CÉLULAS DERIVADAS DA MEDULA ÓSSEA E REPARO RENAL AGUDO

O atual interesse de células-tronco mesenquimais para o tratamento de lesões agudas renais cresceu em parte devido às observações de que células derivadas da medula óssea poderiam se desenvolver em hepatócitos<sup>32,33</sup>. Essa descoberta, mais tarde observada em humanos<sup>34</sup>, levou a uma intensa pesquisa sobre a plasticidade das células-tronco derivadas da medula óssea. Evidências da sobrevivência dessas células também foram observadas em outros tecidos, como pulmão, trato gastrointestinal e pele. Um interessante estudo demonstrou que uma única célula-tronco hematopoética era capaz de reconstituir as células hematopoéticas de animais irradiados letalmente e também poderia povoar tecidos não-hematopoéticos, como pulmão, fígado, trato gastrointestinal e pele<sup>35</sup>.

Esses resultados surpreendentes foram seguidos por estudos de biópsias renais de pacientes homens transplantados com rins de mulheres. Dois grupos mostraram nos enxertos a presença de células tubulares epiteliais positivas para o cromossomo Y (variando de < 1% até 20% das células examinadas)<sup>36-38</sup>.

Estudos de seguimento reavaliaram a capacidade e a relevância fisiológica da transdiferenciação das células derivadas da medula óssea em epitélio renal. Foi proposto que os resultados iniciais observados poderiam ser devido à fusão celular ou à detecção artificial. A incapacidade de reproduzir alguns dos resultados levantou algumas dúvidas<sup>39,40</sup>. Assim, o método de marcação e detecção de células-tronco derivadas da medula óssea é extremamente crítico. Marcadores de linhagens fluorescentes verde, tais como GFP (*green-fluorescent protein*),

comumente utilizado em trabalhos científicos nessa área, também podem resultar em marcações superestimadas devido à alta fluorescência intrínseca do rim lesado. Assim, para a detecção das células-tronco no rim danificado são necessários marcadores e técnicas de alta resolução, tais como imagens tridimensionais ou técnicas de microscopia confocal. Mais ainda, a interpretação dos resultados pode ser atrapalhada pela passagem de leucócitos ao interstício renal lesionado, uma vez que o núcleo leucocitário pode ser confundido com o núcleo das células epiteliais sem alta resolução. Além disso, ainda é muito difícil seguir o destino celular *in vivo*, especialmente nos tecidos lesados<sup>41,42</sup>.

Estudos recentes de camundongos com transplantes de medula óssea com diversos marcadores de linhagem indicaram que as células derivadas da medula óssea raramente contribuem para a linhagem epitelial renal sob condições fisiológicas (no máximo em 0,1%, mas provavelmente menos)<sup>24,43,44</sup>.

A importância da fusão celular como uma possível explicação dos resultados iniciais é enfatizada por um estudo recente que mostrou de 20 a 50% de fusão celular entre células-tronco derivadas da medula óssea e células tubulares epiteliais em um modelo em camundongo<sup>45</sup>. Entretanto, o mecanismo e a importância dessa fusão celular sob condições normais ainda necessitam de mais estudos.

#### TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS PROTEGE CONTRA DANO RENAL AGUDO

Mesmo que existam raras evidências de que células endógenas derivadas da medula óssea ou que células-tronco mesenquimais administradas exogenamente substituem diretamente o epitélio renal a uma extensão significativa para o reparo, diversas evidências indicam que a administração exógena de células-tronco mesenquimais induz ao reparo renal.

A injeção intravenosa da fração de linhagem negativa (Lin<sup>-</sup> Sca<sup>+</sup> kit<sup>+</sup> Thy1<sup>lo</sup> para roedores e CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup>, para humanos) da medula óssea (parte contendo células-tronco mesenquimais) antes da lesão diminui o aumento inicial de níveis de BUN (*blood urea nitrogen*) após lesão de isquemia e reperusão renal<sup>46</sup>, enquanto a injeção da medula óssea total não tem nenhum efeito protetor<sup>43</sup>. Em um modelo experimental de lesão aguda induzida por cisplatina, a administração de células-tronco mesenquimais reverteu quase completamente o aumento dos níveis de BUN, enquanto a injeção de células-tronco hematopoéticas não teve nenhum efeito<sup>47</sup>. Essa mesma proteção das células-tronco mesenquimais foi encontrada em modelos de nefropatia induzida por glicerol<sup>48</sup> e lesão de isquemia e reperusão<sup>23,24,44</sup>. Interessantemente, a infusão de células-tronco mesenquimais pode aumentar e regenerar tecidos isquêmicos, mesmo se administradas 24 horas após a lesão<sup>24,49,50</sup>. Assim, há boas evidências de que a administração de células-tronco mesenquimais pode proteger contra danos agudos renais e acelerar a fase de recuperação, tanto em modelos tóxicos como isquêmicos, em roedores.



## MIGRAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS PARA O RIM

Os mecanismos pelos quais as células-tronco mesenquimais promovem o reparo renal ainda não são claros, mas um importante aspecto dos seus efeitos terapêuticos é a capacidade de migrar para os órgãos lesionados. Após a administração exógena de células-tronco mesenquimais marcadas com dextrano-ferro a ratos submetidos a isquemia e reperfusão renal, imagens de ressonância magnética localizaram essas células principalmente no córtex renal. Essas células permaneceram associadas aos rins até três dias após a isquemia e reperfusão renal e histologicamente elas foram localizadas em capilares glomerulares<sup>49</sup>.

Em uma análise mais detalhada, células-tronco mesenquimais marcadas com compostos fluorescentes foram localizadas por microscopia de dois-fótons no glomérulo e em capilares peritubulares após 10 minutos de injeção intra-arterial em ratos submetidos a isquemia e reperfusão renal<sup>24</sup>. A importância relativa da migração das células-tronco mesenquimais ao glomérulo *versus* aos capilares peritubulares não é bem esclarecida. As células-tronco mesenquimais têm sido detectadas em ambos os compartimentos tanto em modelos de lesões agudas como crônicas<sup>51</sup>. Ambas as localizações podem ser eficazes. As células-tronco mesenquimais peritubulares podem sinalizar aos túbulos epiteliais adjacentes e as glomerulares podem potencialmente secretar fatores que são filtrados para o lúmen tubular, onde poderão se ligar e diretamente regular e/ou facilitar a proliferação de células epiteliais danificadas.

Outra questão não esclarecida é se as células-tronco mesenquimais ligadas à microvasculatura renal são capazes de migrar ao interstício renal. Nenhuma evidência direta apóia essa possibilidade, mas ela ainda não foi estudada rigorosamente.

O SDF-1 (*stroma cell-derived factor-1*) é expresso em túbulos distais e superexpresso após lesões renais<sup>15</sup>. A expressão do CXCR4 também é superexpressa pela hipóxia. Além disso, pré-incubação de células-tronco mesenquimais em meio hipóxico parece aumentar sua capacidade de migração e integração tecidual *in vivo*<sup>52</sup>.

Outro promissor candidato como regulador da migração é o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*, PDGF), um fator conhecido por ser secretado pela parte basolateral de células epiteliais humanas<sup>53</sup>. Células-tronco mesenquimais cultivadas expressam receptores de PDGF e potencialmente migram em resposta ao PDGF exógeno. Essa resposta migratória é aumentada pela pré-incubação de células-tronco mesenquimais com o fator de necrose tumoral (TNF)<sup>54</sup>.

Um outro recente candidato descrito como regulador da migração das células-tronco mesenquimais é o CD44, que é expresso em células-tronco mesenquimais e necessário para a localização renal de células-tronco mesenquimais injetadas após lesão renal induzida por glicerol. O ligante para o CD44, o ácido hialurônico, é superexpresso nos rins após a lesão. As células-tronco

mesenquimais CD44 negativas apresentam migração reduzida aos rins lesionados, assim como menor proteção contra a lesão<sup>17</sup>. A elucidação precisa dos mecanismos controladores da migração das células-tronco mesenquimais aos rins lesados pode ter importantes consequências clínicas, uma vez que a entrega eficaz dessas células aos tecidos danificados é crucial para a eficácia terapêutica.

## SERÁ QUE A PROTEÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS EXÓGENAS DEVE-SE A SUA CAPACIDADE DE TRANSDIFERENCIAÇÃO?

Evidências demonstram que células-tronco mesenquimais exógenas podem migrar e sobreviver junto a túbulos lesado e propõe-se que os efeitos protetores são consequentes da habilidade de transdiferenciação dessas células<sup>47,54</sup>. Yokoo *et al* injetaram diretamente células-tronco mesenquimais exógenas em rins em desenvolvimento e após subsequente cultivo dos embriões e órgãos observaram sua incorporação no glomérulo, túbulos e interstício, reforçando a possibilidade de diferenciação direta<sup>55</sup>. Por outro lado, outros estudos mostraram pouca ou nenhuma incorporação de células-tronco mesenquimais exógenas nos tecidos lesados<sup>24,43,44,55</sup>. Algumas dessas divergências podem ser explicadas pelos diferentes modelos de lesão e protocolos usados<sup>54</sup>. Entretanto, as questões previamente levantadas a respeito da marcação de células-tronco derivadas da medula óssea também são aplicáveis aos estudos de administração das células-tronco mesenquimais. A natureza do marcador da célula-tronco mesenquimal, a análise cuidadosa tridimensional microscópica e a possibilidade de fusão celular devem ser consideradas. Em um estudo, Herrera *et al* mostraram menor incorporação das células-tronco mesenquimais exógenas (~ 2,5%) que as observadas anteriormente (~20%), usando o mesmo modelo de lesão renal induzida por glicerol, mas um diferente método de fluorescência para a marcação da migração das células-tronco mesenquimais<sup>17</sup>.

A grande maioria dos resultados indica que os efeitos de reparo das células-tronco mesenquimais exógenas não são explicados pela re-povoação direta dos túbulos. O tempo da proliferação das células renais epiteliais parece ser muito rápido para ser justificado pela transdiferenciação de células extra-renais em células epiteliais<sup>56</sup>. Na maioria dos estudos, os efeitos protetores das células-tronco mesenquimais injetadas foram observados em 24 a 48 horas. Quando a análise cuidadosa da linhagem celular foi realizada, o número de célula-tronco mesenquimal ou células-tronco derivadas da medula óssea que originaram células epiteliais foram tão baixas (0,1% ou menos) que elas não poderiam ter contribuído funcionalmente para o reparo do néfron por diferenciação<sup>57</sup>.

Vogetseder *et al* argumentaram que, em rins não-lesados, a pequena quantidade de proliferação epitelial presente ocorre devido à divisão de células diferenciadas terminais<sup>58,59</sup>. Lin *et al* apresentaram evidências pre-

liminares de que pelo menos um número de células tubulares epiteliais marcadas geneticamente prolifera após uma lesão<sup>50</sup>. Ambas as observações sugerem que células reparadoras na lesão renal têm origem dentro do próprio rim.

Resumindo, há um consenso crescente de que células-tronco derivadas da medula óssea endógenas e que células-tronco mesenquimais exógenas possam raramente se diferenciar em células epiteliais renais, e que a fusão celular possa explicar alguns dos resultados interpretados como substituição direta das células epiteliais. Considerando que o processo de transdiferenciação é muito raro, esse provavelmente não apresenta importância fisiológica ao reparo tecidual.

Será que a proteção das células-tronco mesenquimais exógenas envolve mecanismos parácrinos e/ou endócrinos?

Se as células-tronco mesenquimais não re-populam diretamente os túbulos, então mecanismos parácrinos ou endócrinos devem explicar os efeitos terapêuticos encontrados após o uso dessas células.

Dada a devida importância da inflamação na fisiopatologia de lesões agudas renais<sup>61</sup>, é de extrema importância considerar as propriedades imunomodulatórias das células-tronco mesenquimais e o papel delas na reoproteção<sup>58</sup>. Como discutido anteriormente, as células-tronco mesenquimais são imunologicamente privilegiadas. Reforçando esses dados, altos níveis de citocinas antiinflamatórias foram encontrados em extratos renais de animais tratados com células-tronco mesenquimais após isquemia e reperfusão renal<sup>23</sup>. Estímulos pró-inflamatórios tais como IFN- $\gamma$  aumentam os efeitos imunossupressores das células-tronco mesenquimais, incluindo proteção da citólise mediada por células NK, secreção aumentada do fator de crescimento de hepatócito (*hepatocyte growth factor*, HGF) e TGF- $\beta$  e indução aumentada de IDO<sup>62,63</sup>.

Alguns estudos começaram a investigar os fatores parácrinos secretados pelas células-tronco mesenquimais que possam explicar os efeitos benéficos em lesões agudas renais. Togel *et al* encontraram níveis significantes de VEGF, HGF e IGF-1 em meio de condicionado de célula-tronco mesenquimal, capaz de aumentar a proliferação e diferenciação endotelial<sup>64</sup>. Quando células-tronco mesenquimais foram infundidas imediatamente antes da isquemia e reperfusão renal, essas células rapidamente migraram para a circulação da microvasculatura renal e diminuíram a apoptose celular nas regiões contendo célula-tronco mesenquimal<sup>64</sup>. Se esses efeitos terapêuticos podem ser totalmente dependentes da capacidade das células-tronco mesenquimais de migrarem ao tecido lesionado e secretarem mediadores tróficos, por exemplo, para entregar fatores de crescimento ainda é uma questão em aberto. Algumas dúvidas sobre a relevância da migração foram levantadas por um recente estudo em que a injeção intraperitoneal de célula-tronco mesenquimal também conferiu proteção contra isquemia renal, mesmo sem a migração destas células aos rins lesados<sup>50</sup>.

## CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS ENDÓGENAS TAMBÉM PODEM ESTAR ENVOLVIDAS NO REPARO RENAL

A observação de que a administração das células-tronco mesenquimais exógenas protege contra lesões renais levantaram questões se as próprias células-tronco mesenquimais endógenas, provenientes da medula óssea, poderiam ser recrutadas e participarem do processo de reparo. Foi idealizado que células-tronco mesenquimais endógenas podem circular no mesmo sentido que as células-tronco hematopoéticas. Alguns estudos demonstraram que células similares a células-tronco mesenquimais podem ser purificadas do sangue periférico, mesmo que em números muito baixos<sup>22</sup>. Se células-tronco mesenquimais endógenas podem ser recrutadas do seu nicho da medula óssea e migrarem aos sítios de lesão ainda não está resolvido. Apesar de ser claro que células-tronco derivadas da medula óssea, predominantemente células inflamatórias, migram para o interstício de rins lesados, não se sabe se algumas dessas células são células-tronco mesenquimais. A análise genética de camundongos quiméricos comprovou a passagem de células derivadas da medula óssea ao interstício de rins lesados<sup>22,44</sup>, mas não conseguiu afirmar se essas células incluíam células-tronco mesenquimais<sup>65</sup>. É interessante notar que a proporção das células-tronco mesenquimais em comparação com não-células-tronco mesenquimais na medula óssea é muito baixa (0,01% ou menos), então é muito provável que a grande maioria das células derivadas da medula óssea nos rins lesionados são células inflamatórias, tais como monócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos.

Uma possibilidade alternativa à migração de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea é a ativação da população das endógenas preexistentes nos rins. Gupta *et al* isolaram uma população de células de rins adultos de roedores que expressavam marcadores de célula-tronco mesenquimal (CD90 E CD44) e Oct4, mas não citoqueratina, tinham capacidade de se auto-renovarem em cultura e eram incorporadas no epitélio renal<sup>66</sup>. Esses autores denominaram essas células de progenitoras renais multipotentes e sugeriram que eram possíveis candidatas para células-tronco de origem renal. Nos rins humanos, Bussolati *et al* isolaram uma população de células CD133+ encontradas no interstício e em células tubulares<sup>67</sup>. Essas células não expressam marcadores hematopoéticos, mas expressam marcadores mesenquimais (CD29, CD90, CD44 e CD73). Quando essas células foram injetadas subcutaneamente em matrigel em camundongos SCID, elas se desenvolveram em estruturas tubulares que expressavam marcadores de túbulos proximal e distal. Quando cultivadas com VEGF, elas passaram a expressar marcadores endoteliais, e quando essas células diferenciadas foram injetadas por via subcutânea em matrigel, elas passaram a formar vasos que se conectavam aos vasos endógenos dos camundongos. Mais ainda, quando essas células foram injetadas em camundongos com lesões agudas renais induzidas por glicerol, elas migraram aos rins e integra-

ram-se aos túbulos proximais e distais. Sagrinati *et al* isolaram uma população de células epiteliais parietais CD133+ e CD24+ no rim adulto humano que *in vitro* expressavam marcadores de células tubulares proximais e distais, células osteogênicas, adipócitos e neurônios<sup>68</sup>. Finalmente, Plotkin e Goligorsky isolaram uma linhagem clonal multipotente do rim e demonstraram que essas células podiam diferenciar-se em fibroblastos produtores de eritropoetina em culturas hipóxicas<sup>69</sup>. Essas células migravam para locais peritubulares e intersticiais, mas não para zonas tubulares, após injeção em rins pós-isquêmicos. Apesar de não ser claro o tipo de células isoladas por cada grupo, uma intrigante interpretação desses resultados é que células-tronco mesenquimais rim-específicas existem. Se essas células participam do reparo renal, tanto indiretamente ou por meio da diferenciação epitelial, ainda não se sabe. Ainda se pensa que as células-tronco mesenquimais de origem renal possam contribuir para alguns dos efeitos adversos a longo prazo pós-lesão, tais como fibrose intersticial por meio da ativação de fibroblastos e/ou diferenciação em fibroblastos.

#### ESTUDOS CLÍNICOS DE CÉLULAS-TRONCO PARA LESÕES AGUDAS RENAIIS

Terapias com células-tronco derivadas da medula óssea para diversas doenças já estão sendo testadas em humanos. A maioria das tentativas vem sendo realizada no campo de infarto do miocárdio. Diversos estudos de fases I e II vêm demonstrando melhoras modestas tanto em parâmetros fisiológicos quanto anatômicos após entrega intracoronária de várias populações de células derivadas da medula óssea, incluindo as células-tronco mesenquimais<sup>69</sup>.

Chamadas para grandes estudos randomizados de terapia celular estão sendo realizadas<sup>70</sup>, e o primeiro estudo de fase I de célula-tronco mesenquimal e lesão aguda renal está programado para começar brevemente. Esse estudo de segurança utilizará pacientes com cirurgias cardíacas com alto risco de desenvolverem insuficiência renal aguda. Pacientes que estão programados para cirurgias de *bypass* de artéria coronária ou cirurgia de válvula (*on-pump coronary artery bypass grafting or valve surgery*) e que possuem fatores de risco renais tais como doença renal preexistente, diabetes, idade maior que 60 anos e cirurgias repetidas serão utilizados. Como o transplante autólogo de célula-tronco mesenquimal necessita de expansão *in vitro*, a maioria das cirurgias será eletiva, mas uma vertente do estudo envolverá a administração de células-tronco mesenquimais alogênicas aos pacientes com emergências cirúrgicas<sup>71</sup>.

Com o desenvolvimento de biomarcadores para a detecção precoce de insuficiência renal aguda (72-74), é possível que possamos um dia identificar pacientes em estágios iniciais dessa doença, selecionar células-tronco mesenquimais e infundi-las até 24 horas após o diagnóstico. Até recentemente, as células-tronco mesenquimais apresentam um histórico de segurança muito bom. Ao contrário de células-tronco embrionárias, as células-

tronco mesenquimais não formam teratomas em animais quando injetadas *in vivo*, e nenhum importante efeito adverso foi atribuído à injeção desse tipo de célula. Assim, um pouco de informações a longo prazo sobre as consequências da administração das células-tronco mesenquimais já está disponível.

Em recente estudo, Kunter *et al* injetaram por via intra-renal células-tronco mesenquimais em ratos em um modelo de glomerulonefrite<sup>51</sup>. Apesar de encontrarem um efeito terapêutico benéfico no dia 60, aproximadamente 20% dos glomérulos dos ratos tratados continham grandes adipócitos derivados da má diferenciação das células-tronco mesenquimais, com uma pronunciada fibrose nesses locais. A má diferenciação ectópica osteogênica das células-tronco mesenquimais também foi observada em um modelo de lesão cardíaca de crioblação (*cardiac cryoablation injury model*)<sup>75</sup>.

Uma possível explicação para essas observações de Kunter *et al* refere-se ao alto número de células-tronco mesenquimais injetadas. Eles injetaram  $2 \times 10^6$  células-tronco mesenquimais na artéria renal dos ratos, enquanto Westenfelder *et al* injetaram  $1 \times 10^5$  células na aorta supra-renal de camundongos. Mesmo após a normalização do tamanho renal, Kunter *et al* injetaram significativamente mais células-tronco mesenquimais e a alta concentração celular resultante pôde predispor para um padrão de diferenciação.

#### CÉLULAS-TRONCO EM INSUFICIÊNCIAS RENAIIS CRÔNICAS

Insuficiência renal crônica é uma síndrome metabólica causada pela perda progressiva da capacidade excretória renal, decorrente da diminuição da taxa de filtração. Glomerulonefrite, nefropatia tubulointersticial, necrose cortical renal, hipertensão arterial, processos renais obstrutivos, diabetes, lúpus eritematoso disseminado, entre outras, são as causas mais comuns de insuficiência renal crônica. A persistência de um quadro lesivo faz com que a inflamação, o remodelamento tecidual e o processo de reparo ocorram simultaneamente.

O reparo é uma reação normal em tecidos após a lesão. O processo de regeneração consiste do remodelamento da membrana basal e de um processo inflamatório que permitam o tecido lesado voltar às condições normais. Entretanto, quando esse processo ocorre continuamente, a inflamação crônica e o reparo podem causar acúmulo excessivo de componentes da matriz extracelular. Mediadores pró-fibróticos, como IL-13 e TGF- $\beta$ , amplificam esse processo, assim como o desbalanço entre metaloproteinasas e seus inibidores, que levam ao acúmulo de colágeno<sup>76,77</sup>.

Ainda há pouca informação sobre o papel das células-tronco em modelos renais crônicos.

Sabe-se que o colágeno IV é o principal componente da membrana basal glomerular. A síndrome de Alport decorre de mutações no colágeno IV. Sendo assim, pesquisadores fizeram um animal *knockout* para colágeno IV cadeia A3 (Col4A3-/-), criando assim um



modelo animal para a síndrome de Alport. Nesses animais Col4A3<sup>-/-</sup>, o transplante de medula óssea de animais normais resultou em melhora nos parâmetros histológicos e funcionais, com redução significativa dos níveis de proteinúria, levando a uma restauração parcial da expressão de colágeno IV cadeia alfa-3, concomitantemente com a expressão de colágeno IV cadeia alfa-4 e 5, melhorando a estrutura glomerular<sup>78</sup>.

Um outro grupo administrou semanalmente células-tronco mesenquimais no mesmo modelo da síndrome de Alport (Col4A3<sup>-/-</sup>) e os dados indicaram que houve um reparo na membrana basal defeituosa, além de prevenir a perda dos capilares peritubulares e reduzir os marcadores de fibrose, embora melhora dos parâmetros funcionais não tenha sido obtida, como melhora na função renal, na proteinúria e na sobrevivência dos animais<sup>79</sup>.

Em outros órgãos sólidos, o número de trabalhos experimentais é maior. Em modelos crônicos de lesão cardíaca, a administração do meio condicionado das células-tronco mesenquimais fez diminuir a fibrose, indicando o efeito parácrino das células-tronco mesenquimais. Houve diminuição da expressão de colágenos I e III e diminuição da proliferação de fibroblastos cardíacos quando mantidos em cultura com o meio condicionado<sup>80</sup>.

A administração de células-tronco mesenquimais em modelo crônico de lesão hepática também resultou em menor expressão de colágeno e melhora dos parâmetros funcionais com elevação dos níveis de albumina sérica e diminuição dos níveis de ALT sérico (alanina aminotransferase). Os autores sugerem que tal melhora decorra da *engraftment* das células-tronco mesenquimais na região lesada, levando a uma mudança no microambiente do tecido hepático fibrosado. Com sua capacidade de modular diversas respostas, as células-tronco mesenquimais poderiam ainda modular as células-tronco hematopoéticas que, quando ativadas, são as maiores fontes de secreção de colágeno e desregulam a expressão de metaloproteínas<sup>81</sup>. Buscando analisar o mecanismo responsável por tal proteção, Parekkadan *et al* realizaram ensaio de co-cultura entre células-tronco mesenquimais e células residentes do fígado, a célula hepática estrelada. Quando submetidas à co-cultura indireta, células hepáticas estreladas ativadas e células-tronco mesenquimais levam a menor depósito de colágeno e menor proliferação, assim como induzem a morte por apoptose das células hepáticas estreladas ativadas, indicando, portanto, que células-tronco mesenquimais pode modular a célula hepática por uma via parácrina<sup>82</sup>.

Modelos de fibrose pulmonar também foram analisados e novamente houve redução no depósito de colágeno e diminuição do quadro inflamatório<sup>83</sup>. Ainda, outro grupo analisou que é importante a medula óssea estar íntegra, uma vez que a mielossupressão tornou os animais mais suscetíveis à lesão. Além disso, eles analisaram que após a administração de células-tronco mesenquimais em modelos crônicos pulmonares, elas não só assumiram o fenótipo de células pulmonares, mas

também resultaram em proteção via diminuição do quadro inflamatório, levando à expressão de fatores de crescimento regenerativos<sup>84</sup>.

Porém, esses achados devem ser tomados com cautela. Ainda muito deve ser estudado. Como explicado anteriormente, o tratamento com célula-tronco mesenquimal em modelo renal de glomeronefrite foi associado à presença de vesículas adiposas no glomérulo<sup>51</sup>. O efeito danoso da administração de célula-tronco mesenquimal também foi observado em modelos renais de fibrose intersticial, por meio da administração de adriamicina aos animais. Houve maior detecção de fibroblastos no interstício renal dos animais tratados com célula-tronco mesenquimal, quando comparados com o controle<sup>85</sup>. Ainda, Broekema *et al* observaram o aumento de miofibroblastos originados das células-tronco mesenquimais, que podem contribuir para a fibrose. Eles reconstituíram a medula óssea de um animal com célula de medula óssea humana transgênica (que expressa fosfatase alcalina), para auxiliar em sua localização. Realizaram a isquemia renal em ratos reconstituídos com tal célula-tronco mesenquimal humana e analisaram os rins temporalmente, até 28 dias. Observaram pico de célula-tronco mesenquimal e miofibroblasto após sete dias, com posterior decréscimo. E, ainda, muitos dos miofibroblastos originaram-se das células-tronco mesenquimais reconstituídas, pois co-localizavam com a fosfatase alcalina, apresentando-se funcionais e produtoras de colágeno I. Entretanto, esses miofibroblastos não expressavam TGF- $\beta$ , diferentemente dos miofibroblastos intersticiais. Pode-se inferir que os miofibroblastos presentes em processo fibrótico são oriundos tanto do interstício renal quanto da medula óssea, e que ainda são os miofibroblastos da medula óssea os responsáveis pela produção da matriz extracelular<sup>86</sup>. Assim, o tratamento com células-tronco mesenquimais exógena poderia seguir o mesmo padrão, tornando-se miofibroblastos.

## CONCLUSÃO

- Células-tronco são células que mantêm a homeostase tecidual. Suas características imunobiológicas ainda estão sendo descobertas. Na lesão, células-tronco se proliferam e possuem propriedades imunossupressoras.
- A fácil obtenção, a rápida expansão e a ausência de rejeição imunológica tornam as células-tronco adultas atrativas para ensaios terapêuticos.
- As próprias células epiteliais renais apresentam um alto grau de proliferação após uma lesão aguda, mas baixa proliferação no estado basal.
- Células-derivadas da medula óssea podem incorporar-se no epitélio em reparo, mas esse evento é raro, podendo ser explicado pela fusão celular e não é o mecanismo primordial para a regeneração renal.
- As células-tronco mesenquimais são capazes de migrar aos rins lesados quando injetadas por via intravenosa logo após a lesão renal.
- As células-tronco mesenquimais podem acelerar o reparo funcional dos néfrons lesados, muito provavel-

mente por mecanismos parácrinos e endócrinos. A importância fisiológica e as consequências a longo prazo da transdiferenciação e/ou fusão com células epiteliais ainda não estão esclarecidas.

- O tratamento com célula-tronco mesenquimal em doenças crônicas ainda deve ser analisado com cautela. Apesar dos bons resultados já obtidos em outros órgãos sólidos, no rim a experiência ora resultou em má diferenciação das células-tronco ora em aumento da fibrose, por aumento dos miofibroblastos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stem cell information. The National Institutes of Health resource for stem cell research. <http://stemcells.nih.gov> (acessado em novembro de 2007).
2. Rosa SB, Voltarelli JC, Chies JAB, Pranke P. The use of stem cells for the treatment of autoimmune diseases. *Braz J Med Biol Res* 2007; **40**: 1579-1597.
3. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB *et al.* Autologous nonmyeloblastic hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; **297**: 1568-1576.
4. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976; **4**: 267-274.
5. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; **284**: 143-147.
6. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; **8**: 315-317.
7. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; **119**(Pt 11): 2204-2213.
8. Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: two sides to the coin. *Tissue Antigens* 2007; **69**: 1-9.
9. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; **311**: 1880-1885.
10. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006; **6**: 93-106.
11. Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH *et al.* The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004; **114**: 795-804.
12. Prockop DJ. "Stemness" does not explain the repair of many tissues by mesenchymal stem/multipotent stromal cells (MSCs). *Clin Pharmacol Ther* 2007; **82**: 241-243.
13. Lee RH, Sco MJ, Reger RL *et al.* Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**: 17438-17443.
14. Iso Y, Spees JL, Serrano C *et al.* Multipotent human stromal cells improve cardiac function after myocardial infarction in mice without long-term engraftment. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **354**: 700-706.
15. Tögel F, Isaac J, Hu Z *et al.* Renal SDF-1 signals mobilization and homing of CXCR4-positive cells to the kidney after ischemic injury. *Kidney Int* 2005; **67**: 1772-1784.
16. Zhu H, Mitsuhashi N, Klein A *et al.* The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix. *Stem Cells* 2006; **24**: 928-935.
17. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S *et al.* Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney Int* 2007; **72**: 430-441.
18. Kucia M, Reza R, Miekus K *et al.* Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells* 2005; **23**: 879-894.
19. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005; **105**: 2821-2827.
20. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B cell functions. *Blood* 2006; **107**: 367-372.
21. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; **105**: 1815-1822.
22. Krampera M, Cosmi L, Angelini R *et al.* Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; **24**: 386-398.
23. Smedo P, Wang PM, Andreucci TH *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate tissue damages triggered by renal ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc* 2007; **39**: 421-423.
24. Tögel F, Hu Z, Weiss K *et al.* Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; **289**: F31-F42.
25. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM *et al.* Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 2003; **75**: 389-397.
26. Klyushnenkova E, Mosca JD, Zernetkina V *et al.* T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. *J Biomed Sci* 2005; **12**: 47-57.
27. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol* 1996; **166**: 585-592.
28. Weimar IS, Miranda N, Muller EJ *et al.* Hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) is produced by human bone marrow stromal cells and promotes proliferation, adhesion and survival of human hematopoietic progenitor cells (CD34+). *Exp Hematol* 1998; **26**: 885-894.
29. Clinical Trials - Information on clinical trials and human research studies 2007. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (acessado em novembro de 2007).
30. Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**(Suppl 1): S55-S61.
31. Humphreys BD, Bonventre JV. The contribution of adult stem cells to renal repair. *Nephrol Ther* 2007; **3**: 3-10.
32. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD *et al.* Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; **284**: 1168-1170.
33. Theise ND, Badve S, Saxena R *et al.* Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology* 2000; **31**: 235-240.
34. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R *et al.* Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; **32**: 11-16.
35. Krause DS, Theise ND, Collector MI *et al.* Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; **105**: 369-377.
36. Poulsson R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K *et al.* Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol* 2001; **195**: 229-235.
37. Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D *et al.* A role for extrarenal cells in the regeneration following acute renal failure. *Kidney Int* 2002; **62**: 1285-1290.
38. Fang TC, Alison MR, Cook HT *et al.* Proliferation of bone marrow-derived cells contributes to regeneration after folic acid-induced acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1723-1732.
39. Krause D, Cantley LG. Bone marrow plasticity revisited: protection or differentiation in the kidney tubule? *J Clin Invest* 2005; **115**: 1705-1708.
40. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003; **102**: 3483-3493.
41. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H *et al.* Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; **428**: 664-668.
42. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL *et al.* Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; **428**: 668-673.



43. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115: 1756-1764.
44. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL *et al*. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1743-1755.
45. Held PK, Al-Dhalimy M, Willenbring H *et al*. In vivo genetic selection of renal proximal tubules. *Mol Ther* 2006; 13: 49-58.
46. Kale S, Karihaloo A, Clark PR *et al*. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2003; 112: 42-49.
47. Morigi M, Imberti B, Zoja C *et al*. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1794-1804.
48. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S *et al*. Mesenchymal stem cells contribute to the renal repair of acute tubular epithelial injury. *Int J Mol Med* 2004; 14: 1035-1041.
49. Lange C, Togel F, Ittrich H *et al*. Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int* 2005; 68: 1613-1617.
50. Bi B, Schmitt R, Israilova M *et al*. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2486-2496.
51. Kunter U, Rong S, Boor P *et al*. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1754-1764.
52. Hung SC, Pochampally RR, Hsu SC *et al*. Short-term exposure of multipotent stromal cells to low oxygen increases their expression of CX3CR1 and CXCR4 and their engraftment in vivo. *PLoS ONE* 2007; 2: e416.
53. Burton CJ, Combe C, Walls J, Harris KP. Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2628-2633.
54. Ponte AL, Marais E, Gally N *et al*. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 2007; 25: 1737-1745.
55. Yokoo T, Ohashi T, Shen JS *et al*. Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3296-3300.
56. Duffield JS, Bonventre JV. Kidney tubular epithelium is restored without replacement with bone marrow-derived cells during repair after ischemic injury. *Kidney Int* 2005; 68: 1956-1961.
57. Broekema M, Harmsen MC, Koerts JA *et al*. Determinants of tubular bone marrow-derived cell engraftment after renal ischemia/reperfusion in rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2572-2581.
58. Vogtseider A, Karadeniz A, Kaissling B *et al*. Tubular cell proliferation in the healthy rat kidney. *Histochem Cell Biol* 2005; 124: 97-104.
59. Vogtseider A, Palan T, Bacic D *et al*. Proximal tubular epithelial cells are generated by division of differentiated cells in the healthy kidney. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C807-C813.
60. Lin F, Patel V, Li L *et al*. Direct evidence of renal regeneration from mature tubular epithelial cells in mice expressing tamoxifen-inducible epithelial specific cre recombinase (creERT2ksp) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: FSA-DS412.
61. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66: 480-485.
62. Meisel R, Zibert A, Laryea M *et al*. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004; 103: 4619-4621.
63. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H *et al*. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer cell proliferation, cytotoxicity and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2007; 111: 1327-1333.
64. Togel F, Weiss K, Yang Y *et al*. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1626-F1635.
65. Candel LG. Adult stem cells in the repair of the injured renal tubule. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 22-32.
66. Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski DK *et al*. Isolation and characterization of kidney-derived stem cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3028-3040.
67. Bussolati B, Bruno S, Grange C *et al*. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005; 166: 545-555.
68. Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B *et al*. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2443-2456.
69. Plotkin MD, Goligorsky MS. Mesenchymal cells from adult kidney support angiogenesis and differentiate into multiple interstitial cell types including erythropoietin-producing fibroblasts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F902-F912.
70. Drexler H, Meyer GP, Wollert KC. Bone-marrow-derived cell transfer after ST-elevation myocardial infarction: lessons from the BOOST trial. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(Suppl 1): S65-S68.
71. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM *et al*. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 989-997.
72. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2007; (in press).
73. Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 213-219.
74. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 463-493.
75. Breitbach M, Bostani T, Roell W *et al*. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood* 2007; 110: 1362-1369.
76. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594.
77. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 524-529.
78. Sugimoto H, Mundel TM, Sund M *et al*. Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7321-7326.
79. Ninichuk V, Gross O, Segerer S *et al*. Multipotent mesenchymal stem cells reduce interstitial fibrosis but do not delay progression of chronic kidney disease in collagen 4A3-deficient mice. *Kidney Int* 2006; 70: 121-129.
80. Ohnishi S, Sumiyoshi H, Kitamura S *et al*. Mesenchymal stem cells attenuate cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis through paracrine actions. *FEBS Lett* 2007; 581: 3961-3966.
81. Abdel Aziz MT, Atta HM, Mahfouz S *et al*. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on experimental liver fibrosis. *Clin Biochem* 2007; 40: 893-899.
82. Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z *et al*. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252.
83. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C *et al*. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8407-8411.
84. Rojas M, Xu J, Woods CR *et al*. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 145-512.
85. Li J, Deane JA, Campanale NV *et al*. The contribution of bone marrow-derived cells to the development of renal interstitial fibrosis. *Stem Cells* 2007; 25: 697-706.
86. Broekema M, Harmsen MC, van Luyn MJ *et al*. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the renal interstitial myofibroblast population and produce procollagen I after ischemia/reperfusion in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 165-75.



VARIAÇÃO DE TENSÃO ARTERIAL, TENSÃO DE OSMÓTICA E DOS ELETRÓLITOS PLASMÁTICOS  
COM A POSIÇÃO DO CORPO

## SEÇÃO 2

**Fisiologia Renal**



# VARIAÇÕES DA CREATININEMIA E DOS ELETRÓLITOS PLASMÁTICOS COM A POSIÇÃO DO CORPO

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzarolo Cruz

## INTRODUÇÃO

Insuficiência renal é definida como a diminuição na velocidade de filtração glomerular (GFR). A insuficiência renal pode ser aguda ou crônica, dependendo de sua duração.

Insuficiência renal aguda é definida como a deterioração rápida da função renal, em horas ou dias<sup>1</sup>.

Insuficiência renal crônica está associada à falência da GFR, de modo progressivo, caracterizada por incapacidade crescente dos rins em manter em níveis normais os produtos do metabolismo protéico, e outros, como a uréia, o hematócrito, o sódio, a água, o potássio, o equilíbrio acidobásico e a pressão arterial<sup>1</sup>.

A GFR é afetada por numerosos fatores, incluindo idade, gênero, tamanho do corpo, variáveis fisiológicas (como posição ortostática, desnutrição, exercício, dor, calor, adrenalina) e doenças<sup>2</sup>, podendo ser avaliada pelas técnicas de *clearance*, fórmulas, creatinina sérica ou velocidade de desaparecimento de radiotraçadores do sangue.

## HISTÓRICO

Em 1903<sup>apud</sup>3, Strauss e, em 1904, Urdal e Javal<sup>apud</sup>3 introduziram a determinação da uréia sangüínea como teste diagnóstico para doenças dos rins.

Em 1912, Ambard e Weil<sup>apud</sup>3 tentaram avaliar a função renal por meio de um teste, que denominaram "dinâmico", relacionando a quantidade de uréia excretada por unidade de tempo com sua quantidade no plasma. A fórmula que eles propuseram passou a ser conhecida como "fórmula de Ambard"<sup>4</sup>.

Em 1926, Rehberg demonstrou que a velocidade de excreção da creatinina endógena poderia ser utilizada para medir a velocidade de filtração<sup>5</sup>.

Addis<sup>6</sup>, em 1928, descreveu a função renal por meio de uma relação entre a quantidade de uréia excretada pela urina dividida pela sua concentração no sangue. Um ano após, McIntosh, Möller e Van Slyke<sup>7</sup> descreveram o conceito de *clearance* de uréia em detalhes. Em 1931, Jolliffe e Smith<sup>8</sup> estenderam esse conceito para o *clearance* de creatinina. Nesse mesmo ano, Ni e Rehberg<sup>9</sup> usaram o *clearance* de creatinina exógena em estudos da função renal na saúde e na doença.

## TÉCNICAS DE CLEARANCE

O "padrão-ouro" das medidas da GFR é o *clearance* de inulina. Entretanto, a sua execução mais trabalhosa, pois várias amostras de sangue e urina são coletadas em intervalos curtos, a necessidade de cateterizar a bexiga para evitar possíveis erros devido ao esvaziamento vesical incompleto e o preço da inulina importada fizeram com que esse método passasse a ser empregado só para fins de pesquisa. Esse fato estimulou a procura de marcadores alternativos de filtração glomerular que preenchessem determinadas regras (Quadro 4.1).

Inicialmente, o *clearance* de uréia era mais utilizado, mas pouco a pouco o *clearance* de creatinina foi eleito como o melhor<sup>2</sup>, sendo utilizado universalmente, porque seu valor se aproxima muito do apresentado pelo *clearance* de inulina, em parte devido a erros compensadores<sup>11</sup>. Ao contrário da inulina, a creatinina não é um marcador perfeito da filtração, pois ela também é secre-

**Quadro 4.1** – Principais características de um marcador endógeno ou exógeno ideal para medir a velocidade de filtração glomerular<sup>10</sup>.

Ter produção constante
Ser inofensivo
Ser conveniente
Ser rapidamente difusível no espaço extracelular
Não ser ligado a proteínas
Ser filtrado livremente
Não ter reabsorção tubular
Não ter degradação nem eliminação extra-renal
Ter dosagem acurada e reprodutível
Não interferir com outros componentes
Não alterar a velocidade de filtração glomerular

tada pelos túbulos proximais, e essa secreção pode ser bloqueada pela floridizina<sup>11,12</sup> e prejudicada por medicamentos de uso corriqueiro como cimetidina<sup>13</sup>, trimetoprima<sup>13</sup>, pirimetamina<sup>13</sup>, dapsona<sup>13</sup>, cortisona<sup>13</sup>, cefoxitina<sup>13</sup>, cefalosporina<sup>13</sup>, probenecida, metildopa, ácido acetilsalicílico ou por várias substâncias presentes na urina como acetona, aceto acetato<sup>13</sup>, ácido ascórbico<sup>13</sup>, ácido úrico<sup>13</sup>, asparaginas, glicose<sup>1</sup>, frutose<sup>13</sup>, ácido hipúrico, histidina, indol, levodopa, piruvato<sup>13</sup> e andrógenos.

Como a creatinina é excretada por filtração bem como por algum grau de secreção, seu *clearance* excede o *clearance* simultâneo de inulina em cerca de 20%. Entretanto, o plasma sanguíneo contém outras substâncias, além da creatinina, que interagem com os reagentes utilizados na determinação colorimétrica da creatinina. Como esses cromógenos, que não são creatinina, aparecem no plasma, mas não na urina, sua presença abaixa o valor obtido do *clearance* de creatinina por cerca de 20%; assim, esse fato compensa a avaliação excessiva do *clearance* devido à secreção de creatinina.

Os valores do *clearance* de creatinina do homem normal são cerca de 10% maiores que os valores da mulher normal, provavelmente devido a sua maior massa muscular e maior geração de creatinina. Geralmente, devido ao declínio concomitante da massa muscular e da geração de creatinina, os valores normais da creatinina sérica não aumentam com a idade, mesmo quando a GFR e o *clearance* de creatinina diminuem.

### FÓRMULAS PARA CÁLCULO DO CLEARANCE A PARTIR DA CREATININA SÉRICA

Sob certas circunstâncias é possível estimar o *clearance* de creatinina a partir da sua concentração do soro.

Uma das primeiras fórmulas foi proposta em 1971 por Jelliffe e Jelliffe<sup>14</sup>, melhorada dois anos após<sup>15</sup>:

$$\text{Ccr} = \frac{98 - 16 (\text{idade} - 20)/20}{\text{cr}}; \text{ multiplicar por } 0,9 \text{ se for do sexo feminino}$$

Onde: Ccr = *clearance* de creatinina em mL/min/1,73m<sup>2</sup>; cr = concentração sérica de creatinina em mg/dL.

Uma fórmula bastante simples é a equação de Cockcroft e Gault<sup>16</sup>, muito utilizada, inclusive por firmas que realizam exames de laboratório e que consta da Agenda do Nefrologista – SBN 2008, da Sociedade Brasileira de Nefrologia, e indicada pelo *European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis*<sup>17</sup>.

$$\text{Ccr} = (140 - \text{idade}) \times \text{p/Pcr} \times 72 \text{ (se homem)}$$

$$\text{Ccr} = (140 - \text{idade}) \times \text{p/Pcr} \times 72 \times 0,85 \text{ (se mulher)}$$

Ccr = *clearance* de creatinina em mililitros por minuto; idade = idade em anos; p = peso em quilogramas; Pcr = creatinina sérica em miligramas por decilitro.

Essa fórmula não leva em conta a diferença de produção de creatinina em indivíduos da mesma idade e sexo<sup>18</sup>, nem no mesmo indivíduo no decorrer do tempo<sup>18</sup>, superestima a GFR de indivíduos obesos ou muito edemaciados<sup>19</sup>, sendo menos precisa em diabéticos<sup>20</sup>.

Essa agenda traz também a fórmula de Schwartz<sup>21-23</sup> para crianças:

$$\text{GFR} = \frac{0,55 \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Outra fórmula mais complexa, mas aparentemente mais precisa, é a equação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) simplificada<sup>24,25</sup>, revista e recomendada pelo NKDEP (Programa de Educação Nacional de Doença Renal)<sup>26</sup>:

$$\text{GFR} = 170 \times \text{Pcr}^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{alb}^{0,318} \times 0,762 \text{ (se mulher) ou } \times 1,18 \text{ (se afro-americano).}$$

BUN = nitrogênio da uréia sanguínea em miligramas por decilitro ou uréia  $\times 7/15$ ; alb = albumina em gramas por decilitro.

### CREATININA SÉRICA

Popper e Mandel, em 1937<sup>27</sup>, foram os primeiros a considerar que a creatinina sérica seria um bom marcador da função renal. Os métodos de laboratório para medir a creatinina sérica são largamente disponíveis e de baixo custo, não havendo necessidade de preparação especial do paciente, sendo que os médicos clínicos estão familiarizados com a relação recíproca entre o *clearance* renal e o nível sérico da creatinina<sup>10</sup>.

A creatinina não se liga às proteínas do plasma e é filtrada livremente pelos glomérulos, porém ela também é secretada pelos túbulos de modo inconstante, quer no mesmo indivíduo, quer entre os indivíduos<sup>28</sup>.

Para todos os níveis do *clearance* de inulina há uma grande variedade de valores da creatinina sérica e esta pode permanecer nos limites normais apesar de os valores do *clearance* de inulina estarem tão baixos quanto de 20 a 40mL/min/1,73m<sup>2,29</sup>. Portanto, a creatinina sérica pode não ser um índice acurado da GFR, sendo que alguns investigadores consideram que o *clearance* de creatinina é uma medida da GFR menos confiável do que a creatinina sérica e por isso deveria ser abandonado<sup>10</sup>.

Na prática, a creatinina sérica é o método mais utilizado no seguimento do paciente com doença renal crônica (DRC), já que apresenta relação inversa à GFR.



O nível de creatinina sérica é relativamente estável, variando usualmente não mais que 8% de seu valor médio em 24 horas<sup>30</sup>, mas pode ser afetado pela ingestão de alimentos cozidos<sup>31</sup>.

## VELOCIDADE DE DESAPARECIMENTO DE RADIOTRAÇADORES DO SANGUE

Temos três modelos principais: <sup>125</sup>I-otalamato<sup>32</sup>, <sup>51</sup>Cr-EDTA<sup>32</sup> (EDTA = ácido etilenodiaminotetraacético) e <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>33</sup> (DTPA = ácido dietilenotriaminopentacético).

Dessa forma, o *clearance* renal é medido como um *clearance* plasmático, sem necessidade de dosagem urinária e das habituais perdas decorrentes de má coleta da urina. Baseia-se em fórmulas matemáticas que utilizam o declínio dos níveis plasmáticos em relação ao tempo. Esses modelos assumem que o volume de distribuição e a excreção renal são constantes durante o tempo de análise e que não há excreção extra-renal<sup>34</sup>.

Com o uso do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, a GFR é subestimada<sup>33</sup>, pois esse composto liga-se às proteínas do plasma, e com o uso do <sup>51</sup>Cr-EDTA acontece o oposto, sendo a GFR um pouco superestimada<sup>35</sup>. O <sup>125</sup>I-otalamato liga-se muito pouco com as proteínas da plasma e seu *clearance* é semelhante ao da inulina<sup>36</sup> e isento de riscos.

A medida do *clearance* plasmático também pode ser realizada sem a necessidade de se colher amostras plasmáticas, por meio do uso de uma gamacâmara posicionada sobre os rins. Nesse caso, os indicadores radiativos mais utilizados são: <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>125</sup>I-orto-iodo-hipurato ou <sup>99m</sup>Tc-mercaptoacetilglicina (MAG<sub>3</sub>)<sup>37</sup>.

## INFLUÊNCIA DA POSIÇÃO ORTOSTÁTICA IMÓVEL SOBRE A FUNÇÃO RENAL

Wendt *et al*<sup>38</sup>, em 1900, e Edel<sup>38</sup>, em 1901, na Alemanha, foram possivelmente os primeiros a observar que a mudança de posição deitada para a em pé diminuía marcadamente o volume urinário.

Van Slyke *et al*<sup>39</sup>, em 1932, concluíram que o *clearance* de uréia, realizado em indivíduos normais, não era muito diferente quando eles eram colocados na cama, durante um período de 2 horas de observação, ou estavam caminhando.

Smith<sup>40</sup>, em 1939, estudou a isquemia renal induzida por inclinar um indivíduo normal em cama especial que denominou *tilt-table* (cama de inclinação).

Ele observou que quando uma pessoa assume a posição ortostática o sangue tende a se acumular nas regiões situadas abaixo do coração, especialmente nos vasos capilares e venosos, quando o líquido deixa a árvore vascular em direção ao espaço intersticial, causando hemoconcentração. Ao caminhar, a contração dos músculos dos membros inferiores, ajudada pelas válvulas venosas, promovem o retorno do sangue para o coração direito.

Ele colocava uma pessoa em uma *tilt-table* com a cabeça para cima e promovia uma inclinação de até 80 graus, ocasionando estagnação venosa progressiva, seguida de diminuição do débito cardíaco, vasoconstrição por meio de receptores sinoaórticos, comprometimento da circulação cerebral, culminando com síncope. Efeito semelhante vimos, pessoalmente, pela televisão, na Inglaterra, quando alguns soldados da Rainha Elizabeth II desmaiaram, enquanto permaneciam em posição ortostática imóveis por longo tempo durante a troca da guarda.

Por esse motivo, resolvemos demonstrar que alterações posturais podem induzir aumentos agudos na creatinina sérica, bem como diminuições no *clearance* de creatinina, além de outras alterações da função renal, e estimar essas variações em normotensos e em hipertensos essenciais<sup>41</sup>.

## MÉTODOS

Foram estudados onze pacientes: oito com hipertensão essencial benigna, idade de 33 a 61 anos (grupo A), e três normotensos, sem doenças renais, idade de 34 a 47 anos (grupo B).

Os pacientes foram inicialmente colocados em repouso, deitados, durante 3 horas, após ingerirem dois copos d'água. A seguir foram colocados em posição ortostática, tão imóveis quanto fosse possível, durante 1 hora. Ao fim de cada período foi colhida a urina e amostras de sangue para os seguintes exames: avaliação plasmática de creatinina, sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio e fósforo; bicarbonato e pH no sangue. Foi também determinado o hematócrito e a atividade de renina plasmática. O volume urinário foi medido e na urina foram determinados, além do pH, do bicarbonato e dos eletrólitos já citados, a osmolalidade, a acidez titulável e o amônio.

Os dados foram analisados estatisticamente por meio de análise de variância com dois critérios hierárquicos e teste de Student (t) de dados pareados.

O nível de significância utilizado foi de 0,05 e os dados expressos em média ± EPM (erro-padrão da média).

## RESULTADOS

O mesmo teste foi repetido cinco vezes, com diferentes dietas e medicamentos, mas os dados que referimos aqui são os obtidos com os pacientes em dieta geral livre e sem nenhum tratamento.

### EXCREÇÃO HÍDRICA

Conforme observado na Alemanha, há mais de 200 anos<sup>38</sup>, houve redução significativa do volume urinário (mL/min) em todos os normotensos e hipertensos que passaram da posição deitada para a ortostática. Essa redução acompanhou-se de aumento significativo da osmolalidade urinária, mas não das osmolalidades plasmáticas, que praticamente não variaram.

## OSMOLALIDADE URINÁRIA

A osmolalidade urinária média aumentou significativamente nos hipertensos, de  $365 \pm 69$  para  $522 \pm 63$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O e não significativamente entre os normotensos, de  $169 \pm 2$  para  $487 \pm 100$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O ao assumirem a posição em pé em relação à posição deitada.

## CLEARANCE DE CREATININA E CREATININA PLASMÁTICA

No grupo A, o *clearance* de creatinina diminuiu em média 28,4%, variando de  $108,4 \pm 12,1$ , deitado e em repouso, para  $77,6 \pm 13,3$  mL/min, após permanecer 1 hora em pé.

No grupo B, o *clearance* de creatinina diminuiu em média 19,8%, variando de  $98,8 \pm 10,0$ , durante o repouso e deitado, para  $79,2 \pm 9,6$  mL/min, após 1 hora em pé.

A creatinina plasmática aumentou significativamente 10,2% no grupo A de  $0,89 \pm 0,08$  na posição deitada para  $0,98 \pm 0,08$  mg/dL na posição em pé.

A creatinina plasmática aumentou 6,2% no grupo B, não significativamente, de  $0,80 \pm 0,07$ , na posição deitada para  $0,85 \pm 0,02$  mg/dL, na posição em pé.

## HEMATÓCRITO

O hematócrito elevou-se 4,7% no grupo A e 9,3% no grupo B, quando os pacientes passaram da posição deitada para a em pé.

## ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA

A elevação da atividade de renina plasmática, induzida pelo ortostatismo, foi muito maior nos normotensos do que nos hipertensos, 112,8% e 11,5%, respectivamente.

## VARIAÇÕES DO SÓDIO

O ortostatismo induziu nos normais e nos hipertensos essenciais redução da excreção urinária média de sódio, sendo de 41,9% nos primeiros e de 56,9% nos segundos.

A posição ortostática porém não induziu variações das concentrações plasmáticas de sódio, quer nos hipertensos (+0,7%), quer nos normais (0%).

## VARIAÇÕES DO CLORO

A concentração urinária de cloro comportou-se semelhantemente à de sódio e não houve nenhuma variação da cloremia, quer nos hipertensos, quer nos normais.

## VARIAÇÕES DO POTÁSSIO

A excreção urinária média de potássio diminuiu 40,7% nos hipertensos e 38,5% entre os normais.

Não houve nenhuma variação da calemia nos dois grupos.

## VARIAÇÕES DO CÁLCIO

A excreção urinária de cálcio reduziu-se significativamente com a posição ortostática.

As calcemias praticamente não variaram, +2,2 e +2,3% nos grupos A e B.

## VARIAÇÕES DO MAGNÉSIO

Os valores médios da excreção urinária de magnésio diminuíram (-58,5% no grupo A e -21,9% no grupo B), sendo essa variação significativa apenas entre os hipertensos.

Não houve variação significativa da concentração plasmática de magnésio em hipertensos e normais (+0,75% no grupo A e +0,67% no grupo B).

## VARIAÇÕES DO FÓSFORO INORGÂNICO

A excreção urinária média de fósforo reduziu-se, não significativamente, em hipertensos e em normais, -4,1% e -24,4%, respectivamente.

A concentração plasmática de fósforo inorgânico pouco variou, mas apresentou tendência à elevação, +6,9% nos dois grupos.

## VARIAÇÕES DO EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO

### pH urinário

O pH urinário médio reduziu-se significativamente quando os hipertensos e os normais passaram da posição deitada para a ortostática, -9,4% nos hipertensos essenciais e -17,8% nos normotensos.

### Amônio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

O comportamento da excreção urinária de amônio foi muito variável, pois a amoniogênese necessita mais de uma hora para se instalar, com tendência inconstante de diminuição entre os hipertensos essenciais (média -26,2%) e o oposto entre os normais (média +136,4%).

### Acidez titulável (AT)

A excreção urinária de acidez titulável tendeu a aumentar, quer em hipertensos, quer em normotensos (em média +77,8% e +152,5%, respectivamente).

### Bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

A excreção urinária de bicarbonato foi pequena, na posição deitada, nos dois grupos, desaparecendo virtualmente da urina na posição ortostática.

As concentrações plasmáticas de bicarbonato apresentaram tendência à leve diminuição nos hipertensos e normotensos quando eles assumiram a posição em pé.

### pH do sangue venoso

O pH do sangue venoso tendeu a uma leve redução, não-significativa, ao ser assumida a posição ortostática entre os hipertensos. Nos normais, praticamente não houveram modificações, mas a média tendeu ligeiramente a crescer.

## Resumo

Ao contrário das variações da diurese, creatinina, *clearance* de creatinina, hematócrito, atividade de renina plasmática, Na, Cl, K, Ca, Mg, P, que foram concordantes em todos os pacientes, as variações do equilíbrio acidobásico foram inconstantes, com exceção do pH urinário, que sempre tendeu a cair ao ser assumida a posição ortostática.

## CONCLUSÃO

As alterações hemodinâmicas induzidas pelo ortostatismo reduzem o *clearance* de creatinina, elevam os valores da creatinina sérica, reduzem o volume urinário e promovem várias alterações nas substâncias excretadas pelos rins, sendo plenamente evidenciáveis em uma hora.

A principal conclusão prática dessa pesquisa é que, quando um paciente está no laboratório aguardando suas colheitas, deve permanecer em repouso relativo, no mínimo sentado e nunca em posição ortostática. A intensidade dessas alterações depende da capacidade de o paciente permanecer em pé imóvel por um período de tempo suficientemente longo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 22<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2004, pp 703, 707.
2. de Wardener HE (ed). *The Kidney. An Outline of Normal and Abnormal Structure and Function*, 4<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Edinburgh & London, 1973, pp 34-41, 101, 103-113.
3. Smith HW (ed). *Lectures on the Kidney*. University Extensive Division, University of Kansas: Lawrence, 1943, pp 65, 425-448.
4. Smith HW (ed). *The Kidney. Structure and Function in Health and Disease*. Oxford University Press: New York, 1951, pp 63-66, 432-435.
5. Rehberg PB. Studies on kidney function. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447-460.
6. Addis T. The renal lesions in Bright's disease. *Am J Med Sci* 1928; 176: 617-637.
7. McIntosh JF, Möller E, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. III. The influence of body size on urea output. *J Clin Invest* 1928; 4: 467-483.
8. Jolliffe N, Smith HW. The excretion of urea in the dog. II. The urea and creatinine clearance in cracker meal diet. *Am J Physiol* 1931; 99: 101-107.
9. Ni TG, Rehberg PB. On the influence of posture on kidney function. *J Physiol* 1931; 71: 331-339.
10. Silkens JR, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's The kidney*, 7<sup>th</sup> ed. WB Saunders Co: Philadelphia, 2004, vol II, pp 1107-1148.
11. Relman AS, Levinsky NG. Clinical examination of renal function. In: Strauss MB, Welt LG (eds). *Diseases of the Kidney*, Little, Brown: Boston, 1963, pp 80-122.
12. Shannon JA. The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest* 1935; 14: 403-410.
13. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, 5<sup>th</sup> ed, WB Saunders Co: Philadelphia, 1996, vol II, pp 1137-1174.
14. Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels. *Lancet* 1971; 2: 710.
15. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate (letter). *Ann Intern Med* 1973; 79: 604-605.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
17. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephron Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 7): 7-15.
18. Taylor GO, Bamgboye EA, Oyediran ABOO, Longe O. Serum creatinine and prediction formulae for creatinine clearance. *Afr J Med Sci* 1982; 11: 175-181.
19. Rolin III HA, Hall PM, Wei R. Inaccuracy of estimates creatinine clearance for prediction of iohalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 48-54.
20. Norden G, Björck S, Granerus G, Nyberg G. Estimation of renal function in diabetic nephropathy. Comparison of five methods. *Nephron* 1987; 47: 36-42.
21. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
22. Schwartz GJ. Does kL/PCr estimate GFR, or does GFR determine k? *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 512-515.
23. van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K *et al*. Estimation of glomerular filtration rate in children: which algorithm should be used? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1769-1775.
24. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-379.
25. Klahr S, Levey AS, Beck GJ *et al*. The effect of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
26. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1-S266.
27. Popper H, Mandel E. Filtrations – und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie. *Erg d inn Med u Kinderh* 1937; 53: 685-693.
28. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ *et al*. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989; 36(Suppl 27): S73-S80.
29. Hood B, Attman P, Ahlmén J, Jagenburg R. Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease. *Scand J Urol Nephrol* 1971; 5: 154-161.
30. Morgan DB, Dillon S, Payne RB. The assessment of glomerular function: creatinine clearance or plasma creatinine? *Postgrad Med J* 1978; 54: 302-310.
31. Jacobsen FK, Christensen CK, Morgensen CE *et al*. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *BMJ* 1979; 1: 1049-1050.
32. Pihl B. The single injection technique for determination of renal clearance. V. A comparison with the continuous infusion technique in the dog and in the man. *J Urol Nephrol* 1974; 8: 147-154.
33. Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL *et al*. Quality control of Tc-99m-DTPA for measurement of glomerular filtration: concise communication. *J Nucl Med* 1983; 24: 722-727.
34. Brochner-Mortensen J. Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clin Physiol* 1984; 5: 1-17.
35. Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G *et al*. Plasma clearance rate of <sup>51</sup>Cr-EDTA provides a precise and convenient technique for measurement of glomerular filtration rate in diabetic humans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 118-127.
36. Elwood CM, Sigman EM, Treger C. The measurement of glomerular filtration rate with <sup>125</sup>I-sodium-iothalamate (Conray). *Br J Radiol* 1967; 40: 581-583.
37. Blaufox MD, Aurell M, Bobeck B *et al*. Report of the Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. *J Nucl Med* 1996; 37: 1883-1890.
38. Edel P. "Cyklische" Albuminurie und neue Gesichtspunkte für die Bekämpfung von Albuminurien. *Munch Med Wchnschr* 1901; 48: 1833-1836, 1884-1887.
39. Van Slyke DD, Alving A, Rose WC. Studies of urea excretion. VII. The effects of posture and exercise on urea excretion. *J Clin Invest* 1932; 11: 1053-1064.
40. Smith HW. Physiology of renal circulation. *Harvey Lect* 1939-40; 35: 166-225.
41. Cruz J (ed). *Influência postural na excreção urinária hidroeletrólítica e ácido-básica, em hipertensos essenciais*, Tese de Livre-Docência de Nefrologia: Universidade de Mogi das Cruzes, 1977, pp 1-128.

# INTERPRETAÇÃO DO EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO DE ACORDO COM O MODELO DE STEWART-FIGGE

Bruno Eduardo Pedroso Balbo  
José Otto Reusing Júnior  
Sabrina de Castro Lorena



## INTRODUÇÃO

Em fisiologia humana, poucas variáveis são tão rigorosamente controladas como a concentração de íons hidrogênio no plasma e demais compartimentos corporais. Não é por acaso que o pH humano, na ausência de distúrbios metabólicos, raramente oscila fora do estreito limite compreendido entre 7,35 e 7,45.

Apesar de os estudos iniciais do equilíbrio acidobásico nos remeteram ao início do século XX, muita controvérsia ainda existe na literatura em relação aos mecanismos reguladores locais, regionais e sistêmicos, tal como do método ideal para sua interpretação<sup>1</sup>. Parte da polêmica deve-se ao fato de que muitos estudos, ao longo de anos, confundiram fatores de associação com fatores de causa e efeito. Além disso, alguns métodos de análise que se originaram desses estudos, por serem relativamente simples, foram sendo aplicados na prática clínica, ganharam popularidade e só recentemente foram questionados.

Para avaliação dos distúrbios do equilíbrio acidobásico, tradicionalmente são utilizados os métodos descritos por Henderson-Hasselbalch, associado ou não ao *standard base excess*. Entretanto, em 1981, Peter Stewart propôs um modelo que apresentava muitas diferenças em relação aos anteriores, mas procurava fazer uma abordagem mais abrangente e que explicasse os distúrbios mais complexos e pouco compreendidos pelos modelos tradicionais<sup>2</sup>.

Apesar das diversas maneiras de expressão do equilíbrio acidobásico, somente o conceito referente ao componente metabólico difere entre os métodos, o que na

verdade reflete maneiras diversas de entendimento dos mecanismos envolvidos na regulação do equilíbrio acidobásico.

Para a revisão de interpretação do modelo acidobásico de acordo com o modelo tradicional, qualitativo, ou de Henderson-Hasselbalch tal como para a revisão do conceito e aplicação do ânion *gap*, os autores recomendam a leitura da excelente revisão *Primer on clinical acid-base problem solving*<sup>3</sup>.

## HISTÓRICO

Em 1909, Henderson utilizou-se da “Teoria de Equilíbrio” para explicar o comportamento fisiológico das espécies carbonadas no organismo humano<sup>1</sup>. Embora ciente do poder tamponante das moléculas não-carbonadas, Henderson enfatizou o papel do bicarbonato quando descreveu a lei da ação das massas para as espécies carbonadas:

$$[H^+] = K_i \times [CO_2]/[HCO_3^-] \quad (\text{Equação 1})$$

Observações: Os colchetes [ ] representam a concentração de determinada substância. Nessa equação:  $[CO_2]$  é a concentração total de gás  $CO_2$  dissolvido e  $H_2CO_3$  no plasma,  $[H^+]$  e  $[HCO_3^-]$  são as concentrações de hidrogênio e bicarbonato no plasma, respectivamente, e  $K_i$  é a constante de equilíbrio para a reação.

Subseqüentemente, Hasselbalch e Gammeltoft redefiniram a *Equação 1*, criando o que anos depois seria conhecido popularmente como “Equação de Henderson-Hasselbalch”:



$$\text{pH} = \text{pK}_i + \log [\text{HCO}_3^-] / (\text{SCO}_2 \times \text{PCO}_2) \quad (\text{Equação } 2)$$

onde a concentração total de  $\text{CO}_2$  é expressa em termos de  $\text{SCO}_2$  (sendo  $S$  o coeficiente de solubilidade de  $\text{CO}_2$  no plasma) e  $\text{PCO}_2$  (sendo  $P$  a pressão parcial de  $\text{PCO}_2$  no plasma)<sup>4</sup>.

Em 1914, Van Slyke, no Instituto Rockefeller, ao estudar pacientes diabéticos, deu-se conta da utilidade clínica do trabalho de Henderson-Hasselbalch e propôs-se a desenvolver um método que tornasse factível a dosagem das variáveis envolvidas na equação. Em 1923, com o refinamento da técnica para a medida de pH através de eletrodos, Van Slyke pôde medir o pH e bicarbonato “à beira do leito” e, ao utilizar os novos dispositivos de medida, foi capaz de determinar o papel dos ácidos voláteis e não-voláteis no tamponamento de substâncias no organismo. Desse modo, pode estimar a quantidade de bicarbonato a ser administrado para potencialmente “corrigir” a acidose dos pacientes em coma diabético, que motivaram inicialmente seu estudo<sup>5,6</sup>.

Após os trabalhos iniciais de Van Slyke envolvendo bicarbonato, iniciou-se a procura de outros potenciais “tampões fisiológicos” e foi possível comprovar que as hemácias também atuavam como tampões, tornando o sangue melhor tampão que o plasma.

Continuando seus estudos com bicarbonato, Van Slyke, na década de 1920, optou por corrigir a concentração dosada de bicarbonato em seus pacientes tomando como “padrão” o pH de 7,4. Dessa maneira, corrigia indiretamente qualquer efeito do componente respiratório, ao quantificar o bicarbonato analiticamente “puro” e isento das alterações compensatórias, esperadas, naqueles com distúrbios ventilatórios<sup>6</sup>.

Em 1948, Singer e Hastings<sup>7</sup> introduziram o conceito de “base tamponante”, ou seja, a diferença entre a soma dos cátions e a dos ânions presentes em plasma ou sangue. Pelo princípio da eletroneutralidade, essa diferença é igual à soma dos ânions tamponantes ( $\text{HCO}_3^-$ ) e ânions derivados de proteínas ( $\text{P}^-$ ). Não demorou muito para Siggaard-Andersen<sup>8</sup>, ao reunir os trabalhos de seus antecessores, criar o conceito de “excesso de base” (BE, do inglês, *Base Excess*) ao medir a diferença da capacidade tamponante a partir do normal. Conseqüentemente, o termo BE passou a denominar o número de miliequivalentes (mEq) de ácido ou base necessário para titular 1 litro de sangue ao pH de 7,4 a 37°C, mantendo a  $\text{PCO}_2$  constante a 40mmHg. Por sua vez, ao corrigir o valor do BE corrigido para a quantidade de hemoglobina presente no sangue – que na prática atua como principal tampão intracelular das hemácias – Siggaard-Andersen também gerou o conceito de excesso de base padrão (sBE, do inglês, *Standard Base Excess*)<sup>8</sup>. Assim, ao assumir que os tampões não-voláteis continuam constantes, o sBE passou a medir o componente metabólico de maneira independente das alterações respiratórias e de maneira ainda mais refinada que o simples BE. E foi dessa maneira que ganhou popularidade, ao facilitar a interpretação no que chamaremos aqui de “modelo tradicional” de análise do equilíbrio acidobásico.

## MODELO TRADICIONAL (OU QUALITATIVO): UMA BREVE REVISÃO

No início da década de 1950, os avanços científicos e tecnológicos que permitiram a análise dos distúrbios acidobásicos popularizaram-se e, automaticamente, passaram a valorizar o papel do bicarbonato<sup>9</sup>. Além disso, nesta época, havia interesse entre os químicos de utilizar o conceito de ácido defendido por Brønsted-Lowry<sup>apud</sup>10, que definia ácido como qualquer substância capaz de doar hidrogênio.

O grande potencial clínico da medida de pH impulsionou os pesquisadores a definir quais substâncias no sangue determinariam sua dosagem. Previsivelmente, e de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch,  $[\text{HCO}_3^-]$  e  $\text{PCO}_2$  foram as substâncias inicialmente reconhecidas como “determinantes”. Entretanto, o próprio Siggaard-Andersen percebeu que  $[\text{HCO}_3^-]$  e  $\text{PCO}_2$  são variáveis interdependentes e que a equação de Henderson-Hasselbalch não discriminava totalmente o componente metabólico do respiratório. A partir desse momento, e introduzindo uma pequena modificação, as duas substâncias “independentemente” determinantes do pH passaram a ser a  $\text{PCO}_2$  e o BE, na forma de sBE. O conceito de variáveis “independentes”, amplamente difundido no modelo tradicional de análise acidobásica, apenas na década de 1980 ganharia seus primeiros opositores, com destaque para o trabalho pioneiro de Peter Stewart<sup>11,12</sup>.

Com as duas variáveis em mão,  $\text{PCO}_2$  e BE (ou mesmo  $[\text{HCO}_3^-]$ ), propagou-se o conceito de que ambas, na presença de distúrbios de pH, se ajustariam para manter o sistema em equilíbrio. Aliado a isso, teorias acerca do papel de cada sistema corporal foram surgindo, com ênfase nos sistemas renal e respiratório. Previsivelmente, houve intenso recrudescimento do termo “compensação”, inicialmente utilizado por Hasselbalch em 1915 para descrever a homeostase dos distúrbios acidobásicos (Quadro 5.1)<sup>4</sup>.

Quadro 5.1 – Resumo das características do modelo tradicional (adaptado de Corey)<sup>2</sup>.

Conceito de ácido e base	Ácidos são substâncias doadoras de $\text{H}^+$ e bases, aceptores de $\text{H}^+$ , de acordo com o conceito de Brønsted-Lowry <sup>apud</sup> 10
Determinantes do pH	A quantidade de $\text{H}^+$ adicionado ou removido no sangue determina o pH final
Determinantes secundários do pH	Membranas plasmáticas podem ser permeáveis a $\text{H}^+$ . Logo, reações intracelulares, tal como extracelulares, influenciam o pH
Tampões	A análise de tampões não-voláteis não é necessária para descrever o equilíbrio acidobásico
Análise quantitativa e qualitativa	É possível estimar a magnitude de um distúrbio acidobásico mesmo quando a causa subjacente continua desconhecida



## ÂNION GAP

O conceito do ânion *gap* constitui outra importante limitação do modelo tradicional de análise acidobásica, pela sua inabilidade em separar as várias causas de acidose metabólica. Ânion *gap* (AG) é derivado do princípio de eletroneutralidade e calculado através da fórmula:

$$AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \quad (\text{Equação 3})$$

Observação: alguns autores preferem não incluir a dosagem de potássio para a obtenção do AG.

O valor final do AG, freqüentemente positivo, reflete ânions presentes no plasma e que não foram contabilizados na equação acima, tais como proteínas (principalmente em indivíduos saudáveis), fosfato, sulfato e outros ânions não identificáveis.

De maneira geral, o modelo tradicional permitiu a classificação dos distúrbios acidobásicos em diferentes grupos e subgrupos. De um lado, as acidoses, respiratórias ou metabólicas, e de outro, as alcaloses. Com a aplicação do AG, popularizado por James Gamble<sup>apud 10</sup>, as acidoses puderam ser classificadas em acidoses com AG normal e com AG aumentado.

Alguns conceitos sobre a classificação de distúrbios acidobásicos devem ser lembrados. O distúrbio predominante é definido como primário. Por meio de simples regras aritméticas é possível avaliar a presença de distúrbios secundários. Além disso, alguns autores ainda advogam a pesquisa de distúrbios terciários pela aplicação de regras aritméticas simples, envolvendo a análise do delta do AG. Conseqüentemente, no contexto de distúrbios terciários, a coexistência de acidose com AG normal e aumentado é possível. Para mais detalhes, ver a excelente revisão sugerida pelos autores, visto que não é ênfase neste capítulo a descrição dos métodos de análise acidobásica no modelo tradicional<sup>3</sup>.

Até hoje a "abordagem bicarbonatocêntrica" continua popular e são muitas as razões para isso. A começar pela facilidade de se determinar qualitativamente distúrbios primários, secundários e mesmo terciários. E mais: o uso de sBE facilmente quantifica as alterações não-respiratórias do equilíbrio acidobásico. Entretanto, até a década de 1970, algumas questões ainda não haviam sido resolvidas. Como analisar os efeitos quantitativos de substâncias acidificantes como o ácido láctico? Como explicar a alcalose associada à diminuição de albumina? E a acidose associada à hiperfosfatemia? E a acidose associada à expansão volêmica com soro fisiológico, freqüentemente vista em pós-operatório?

## MODELO MODERNO (OU QUANTITATIVO OU DE STEWART-FIGGE)

No final da década de 1970 e início da década de 1980, Peter Stewart, fisiologista canadense, começou a revisar vários conceitos do que até então se sabia acerca de equilíbrio acidobásico. Considerava o modelo vigente como *...piecemeal, qualitative and confusing...* (tradução: fragmentado, qualitativo e confuso)<sup>11</sup>. Seu trabalho, conse-

qüentemente, direcionou-se a reconstruir o modelo de análise acidobásica, propor novas teorias, fortalecer relações de causa e efeito e refinar os aspectos quantitativos.

Stewart começou seu trabalho revisando os conceitos e as limitações da abordagem tradicional. Apesar do sucesso na prática clínica, esse modelo apresentava algumas falhas em situações fisiológicas e, apesar de quantificar o distúrbio acidobásico ao utilizar o sBE, falhava novamente ao não permitir entendimento do mecanismo do distúrbio acidobásico analisado.

Seu mais importante trabalho, publicado em 1983, *Química acidobásica quantitativa moderna*, reúne as principais características de seu modelo, sumarizadas no quadro 5.2.

Quadro 5.2 – Principais características do modelo desenvolvido por Peter Stewart<sup>12</sup>.

Conceito de ácido e base	Ácidos são substâncias que aumentam a concentração de H <sup>+</sup> em uma solução, definição muito semelhante à utilizada por Arrhenius, em 1880 <sup>apud 10</sup>
Determinantes do pH, variáveis dependentes	A quantidade de H <sup>+</sup> adicionado ou removido em um sistema fisiológico não é relevante para o pH final, uma vez que a [H <sup>+</sup> ] é uma variável dependente de outras variáveis, as quais Stewart denominou de <i>independentes</i>
Determinantes do pH, variáveis independentes	O plasma humano consiste de íons plenamente dissociados ("íons fortes", como sódio, potássio, cloreto e lactato), íons parcialmente dissociados ("íons fracos", como albumina e fosfato) e tampões voláteis (como algumas espécies carbonadas)
Tampões	A análise de tampões não-voláteis torna-se imprescindível para descrever o equilíbrio acidobásico
Papel dos ácidos fracos	Ácidos fracos podem ser descritos como ácidos pseudo-monopróticos, ou HA
Papel das membranas plasmáticas	Membranas plasmáticas podem ser permeáveis a íons fortes, os quais constituem a variável <i>independente</i> da "diferença entre os íons fortes" ou SID, do inglês <i>Strong Ion Difference</i> . Conseqüentemente, o transporte de íons fortes através das membranas pode influenciar o pH

A abrangência do modelo desenvolvido por Stewart permitia a aplicação em qualquer solução fisiológica. Entretanto, em sintonia com o trabalho clínico desenvolvido, o plasma foi a solução de escolha.

A partir dos conceitos acima enumerados, Stewart desenvolveu seis equações, as quais foram baseadas nas leis de ação das massas, da conservação das massas e da conservação das cargas. Combinadas, essas seis equações originaram a clássica equação polinomial de quarta ordem, batizada de "equação de Stewart", cujas formas completa e simplificada podemos observar no quadro 5.3.

Quadro 5.3 – Principais equações desenvolvidas por Stewart (adaptado de Corey)<sup>2</sup>.

Título da equação	Equação	Comentários
Equilíbrio de dissociação da água	$[H^+] \times [OH^-] = K'_w$	Equação 4. Onde $K'_w$ é a constante de auto-ionização da água
Equação de neutralidade elétrica	$[SID] + [H^+] = [HCO_3^-] + [A^-] + [CO_3^{2-}] + [OH^-]$ <i>Simplificação:</i> $[SID] = [HCO_3^-] + [A^-]$	<p>Equação 5A. Onde SID refere-se à “diferença entre os íons fortes” (<math>[Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [lactato]</math>) e <math>[A^-]</math> é a concentração de ácidos fracos dissociados (principalmente albumina e fosfato)</p> <p>Equação 5B. A “simplificação” proposta refere-se à exclusão dos termos <math>[H^+]</math>, <math>[CO_3^{2-}]</math>, <math>[OH^-]</math></p>
Equilíbrio de dissociação de ácidos fracos	$[H^+] \times [A^-] = K_a \times [HA]$	Equação 6. Onde $K_a$ é a constante de dissociação de ácidos fracos para HA
Conservação de massa para “A”	$[A_{Tot}] = [HA] + [A^-]$	Equação 7. Onde $[A_{Tot}]$ é a concentração total de ácidos fracos
Equilíbrio de formação do íon bicarbonato	$[H^+] \times [HCO_3^-] = K_f \times S \times PCO_2$	Equação 8. Onde $K_f$ é a constante de equilíbrio da equação de Henderson-Hasselbalch e S é a solubilidade de $CO_2$ no plasma, P
Equilíbrio de formação do íon carbonato	$[H^+] \times [CO_3^{2-}] = K_3 \times [HCO_3^-]$	Equação 9. Onde $K_3$ é a constante de dissociação de equilíbrio de bicarbonato
“Equação de Stewart”	$a[H^+]^4 + b[H^+]^3 + c[H^+]^2 + d[H^+] + e = 0$ <i>Simplificação:</i> $pH = \frac{PK_f + \log [SID] - K_a [A_{Tot}]/K_a + 10^{-pH}}{SPCO_2}$	Equação 10. A “Equação de Stewart” origina-se da combinação das equações acima (4, 5, 6, 7, 8, e 9). Onde: $a = 1$ ; $b = [SID] + K_a$ ; $c = \{[K_a \times ([SID] - [A_{Tot}]) - K'_w - K_f \times S \times PCO_2]\}$ ; $d = -[K_a \times (K'_w + K_f \times S \times PCO_2) - K_3 \times K_f \times S \times PCO_2]$ ; $e = -K_a K_3 K_f S PCO_2$ A simplificação proposta assemelha-se à Equação 2

Como podemos observar pelo quadro 5.3, a “equação de Stewart” correlaciona o pH a três variáveis independentes – [SID],  $[A_{Tot}]$  e  $PCO_2$  – e cinco valores constantes –  $K_a$ ,  $K'_w$ ,  $K_3$ ,  $K_f$  e  $SCO_2$ . Todas as outras variáveis, tal como  $[H^+]$  e  $[HCO_3^-]$  são variáveis dependentes.

O entendimento do conceito de variável dependente torna-se extremamente importante quando comparamos a abordagem moderna com a tradicional, pois, aqui, testemunhamos a pouca relevância do bicarbonato no pH resultante, outrora tão valorizado. Por outro lado, presenciamos a ascensão de três importantes variáveis independentes que, diretamente, como previsto pelo modelo, influenciam a dissociação da água, por meio da modificação da constante  $K'_w$ .

Segue-se uma breve análise sobre cada uma das variáveis independentes descrita por Stewart:

### SID – DIFERENÇA ENTRE OS ÍONS FORTES, DO INGLÊS STRONG ION DIFFERENCE<sup>2,13,14</sup>

Para entender o conceito de SID desenvolvido por Stewart, uma pergunta deve ser respondida: como classificar um ácido como forte ou fraco?

Stewart começou seu trabalho com algumas observações. A primeira delas foi perceber que o ácido láctico é considerado pelos químicos um ácido fraco quando comparado com outros ácidos no laboratório. Stewart também notou que o fato de o ácido ser forte ou fraco,

na verdade, relacionava-se ao meio em que ele se encontrava. Voltando ao exemplo do ácido láctico, quando o pH do meio é igual a 7,4 (ou seja, pH fisiológico), ele apresenta dissociação superior a 99,9% e, conseqüentemente, para os fisiologistas, pode ser considerado como ácido forte. Já que os ácidos podem ser fortes ou fracos, a depender do meio, em termos químicos define-se ácido fraco aquele cujo meio apresenta variação de pH não superior a 1 unidade de seu pKa (onde: pKa refere-se ao pH no qual o ácido “a” apresenta dissociação de 50%). Assim, para um pH de 7,4, um ácido com pKa de 6,4 estaria 90% dissociado. Uma variação de pH em 2 unidades a partir do pKa do mesmo ácido resultaria em dissociação de 99,9%. Finalmente, em termos fisiológicos, ou seja, com um pH de 7,4, passemos a considerar um ácido como fraco se ele apresenta pKa maior que 5,4 a 37°C, ou forte, se seu pKa é menor que 5,4 (ou seja, variação de pH em 2 unidades a partir do pKa da substância). Com esse ponto de vista, acetato e gluconato podem ser definidos como ânions fortes.

Avaliando agora as bases, Stewart definiu que elas seriam qualquer substância capaz de diminuir a concentração de  $H^+$  em um meio. Amônia é sabidamente uma base e possui pKb (constante de dissociação de base) de 9,00 a 37°C, quando então forma amônio,  $NH_4^+$ . Abaixo do pH de 7,0, amônio pode ser considerado como cátion forte, dentro do conceito defendido por Stewart. Fisiologicamente, o principal papel do

amônio é prover um cátion que não seja sódio nem potássio, para manter a eletroneutralidade dos íons cloreto na urina. Isso permite a excreção de cloreto sem perda de sódio. Na presença de acidose, o aumento da excreção de amônia permitirá aumentar o valor do SID, a qual atuará como mecanismo regulador, limitando a acidose.

Em resumo, elementos como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Cl}^-$  existem nos fluidos corporais como entidades completamente ionizadas. Stewart descreveu todos os compostos que assim se comportam como "íons fortes". Como o SID refere-se à diferença entre os íons fortes, seu cálculo deriva-se da expressão:

$$\text{SID} = [\text{cátions fortes}] - [\text{ânions fortes}] \quad (\text{Equação 11})$$

Com essa fórmula, podemos concluir que a unidade do SID será em mEq/L e que seu valor, considerando o ligeiro predomínio de cátions fortes no plasma, será positivo, em torno de 40-42mEq/L. Entretanto, duas formas de estimação do SID devem ser consideradas: a aparente e a efetiva.

A SID aparente pode ser calculada a partir da fórmula:

$$\text{SID}_a = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{lactato}] - [\text{outros ânions fortes}] \quad (\text{Equação 12})$$

Onde:  $\text{SID}_a$  refere-se ao SID aparente.

Nesse ponto, um importante conceito é que, no plasma normal, o SID aparente é igual ao efetivo. O cálculo do SID efetiva, obtido por Figge *et al.*, em muito contribuiu para o modelo de Stewart, ao permitir a análise do SIG, do inglês, *Strong Ion Gap*.

O reconhecimento da importância da albumina como ácido fraco, no plasma, só veio tardiamente, por meio do grupo liderado por Figge, na início da década de 1990<sup>12,13</sup>.

Figge analisou 16 diferentes grupos imidazólicos na molécula de albumina e determinou constantes de dissociação para cada um deles<sup>15</sup>. A conclusão de que a albumina é a fonte dominante de ácido fraco no plasma foi alcançada ao comparar os resultados com um modelo do solução composto apenas por albumina e com as 16 constantes de dissociação. Esses dados permitiram a Figge desenvolver equações capazes de determinar o efeito aniônico da albumina<sup>16</sup>. Posteriormente, o mesmo modelo também pode calcular o efeito aniônico do fosfato. Assim, ao combinar matematicamente o efeito aniônico da albumina com o do fosfato, Figge pôde calcular o SID efetiva e contribuir decisivamente para o "refinamento" do modelo de Stewart, como podemos verificar na equação:

$$[\text{SID}] = (1.000 \times 2,46 \times 10^{-11} \times \text{PCO}_2 / 10^{-\text{pH}}) + [\text{albumina}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{fosfato}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469) \quad (\text{Equação 13})$$

Onde: a [albumina] é expressa em g/dL, e a [fosfato], em mmol/L. Quando o pH é igual a 7,4, a equação acima resume-se a:

$$[\text{A}^-] = 2,8 [\text{albumina g/dL}] + 0,6 [\text{fosfato mg/dL}] \quad (\text{Equação 14})$$

Onde:  $[\text{A}^-]$  refere-se à concentração de ácidos fracos no plasma.

## CONCENTRAÇÃO TOTAL DE ÁCIDOS FRACOS, $[\text{A}_{\text{Tot}}]$

Embora os tampões não-carbonados no plasma sejam compostos por vários eletrólitos, Stewart não teve problemas ao simplificar esses elementos em ácidos monopróticos, HA, derivados da concentração total de ácidos fracos,  $[\text{A}_{\text{Tot}}]$ . Em humanos, a  $[\text{A}_{\text{Tot}}]$  normal não está bem definida, mas oscila em torno de 12 a 24mEq/L. Na prática,  $[\text{A}_{\text{Tot}}]$  é usualmente calculada a partir da concentração total de proteína, onde  $[\text{A}_{\text{Tot}}] = k$  [proteína total em g/dL]. Apesar de o valor de k variar na literatura, utilizaremos como padrão o valor mais comumente relatado, de 2,43.

## PRESSÃO PARCIAL DE $\text{CO}_2$ , $\text{PCO}_2$

A terceira variável independente de Stewart,  $\text{CO}_2$ , é a mesma encontrada no modelo tradicional.

## IMPLICAÇÕES DA TEORIA DE STEWART

### SID E A DIFERENÇA DE pH ENTRE DIFERENTES COMPARTIMENTOS

Um dos pontos mais importantes do trabalho original de Stewart foi a constatação de que o movimento de íons hidrogênio entre soluções, através de canais iônicos ou bombas, não afeta a concentração local de íons hidrogênio. Se considerarmos uma membrana separando dois compartimentos fluidos, para cada compartimento o valor da  $[\text{H}^+]$  dependerá unicamente do valor das variáveis independentes. A adição ou remoção de moléculas de hidrogênio nesses compartimentos não é capaz de alterar a concentração das variáveis independentes e, conseqüentemente, a  $[\text{H}^+]$  continuará inalterada à custa de mudanças na constante de dissociação da água, a qual reverterá qualquer flutuação na  $[\text{H}^+]$ .

Já que a adição ou subtração de íons hidrogênicos não modifica o pH final, como o corpo humano mantém diferentes valores de pH em compartimentos fluidos corporais adjacentes separados por membrana? Se o modelo de Stewart estiver correto, o corpo humano apenas poderia manter diferentes potenciais hidrogeniônicos através da manipulação das variáveis independentes nesses compartimentos. Das três variáveis citadas, poderíamos excluir o  $\text{CO}_2$ , pois, como sabemos, ele se difunde livremente através das membranas corporais. Proteínas, entretanto, não cruzam membranas corporais intactas. Fosfato, por sua vez, tem papel mais importante na homeostase do cálcio do que propriamente na regulação do equilíbrio acidobásico. Conseqüentemente, a manipulação da diferença entre os íons fortes torna-se o mecanismo para gerar diferenças de pH em compartimentos diferentes.



A seguir, um resumo dos mecanismos específicos que regulam o SID entre os diferentes compartimentos corporais (adaptado de Sirker *et al*)<sup>17</sup>.

**Controle acidobásico pelos rins** – os rins são os mais importantes reguladores do SID. A concentração de íons fortes no plasma pode ser alterada através do que é absorvido do filtrado glomerular ou do que é secretado do plasma para o lúmen tubular. Entretanto, oscilações na  $[Na^+]$  prestam-se prioritariamente ao controle do volume intravascular, sendo então o sódio candidato inadequado ao controle acidobásico intercompartimental. Em relação ao potássio, sabemos que sua concentração precisa ser rigorosamente controlada para garantir funcionamento preciso do sistema nervoso e cardiovascular e, por isso, também não poderia servir como peça-chave para o controle acidobásico. Por exclusão, o  $Cl^-$  parece ser o candidato natural à regulação do pH entre compartimentos, por não apresentar interferência com os outros processos de homeostase.

A partir dessas considerações, tomemos como exemplo a compensação para acidose respiratória. A excreção de  $H^+$  na urina, de acordo com o modelo de Stewart, por si só, não é importante. Entretanto, a excreção do  $Cl^-$  na urina permitirá aumento do SID e, conseqüentemente, auxiliará no retorno do pH ao normal. A importância da amônia na teoria de Stewart é que o amônio, como cátion fraco, permitirá a excreção do ânion cloreto sem perda de outros cátions fortes. Na correção da alcalose, a reabsorção de cloreto adicional através das células tubulares permitirá a redução do SID no plasma e, conseqüentemente, diminuirá o pH plasmático.

**Trato gastrointestinal** – no estômago, há um movimento importante de íons  $Cl^-$  do plasma para dentro das células parietais e, então, para o lúmen do estômago. Esse processo acentua-se após refeições e resulta na redução do SID do suco gástrico, e aumento do SID plasmático (pois não há cátion forte envolvido nesse processo), o que se reflete na conhecida “maré alcalina” pós-prandial. Normalmente, há correção dessa “maré alcalina” através do movimento de cloreto no sentido oposto. Quando há perda de fluido gástrico pelo corpo, a alcalose se desenvolve, pois o  $Cl^-$ , que é removido do plasma, não retorna em igual proporção, gerando um aumento do SID.

O pâncreas secreta fluido relativamente pobre em  $Cl^-$  e com SID alto (muito positivo). Para que isso seja possível, o plasma que retorna ao pâncreas apresentará SID baixo, o que auxiliará na correção da “maré alcalina”.

**Eritrócitos** – para manter a eletroneutralidade, os eritrócitos realizam uma troca entre bicarbonato (proveniente do metabolismo do  $CO_2$ ) e cloreto, que sabidamente defende o pH do plasma contra uma diminuição esperada, pelo aumento do dióxido de carbono. Esse movimento de cloreto, entre compartimentos, é capaz de aumentar o SID plasmático e, conseqüentemente, auxiliar o retorno do pH ao normal.

## REVISANDO O PAPEL DO ÍON CLORETO NA REGULAÇÃO DOS DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

O modelo desenvolvido por Stewart abalou o valor anteriormente dado ao bicarbonato na interpretação dos distúrbios acidobásicos. Compreender esse modelo implica entender o papel do íon cloreto, que despontou como um dos importantes determinantes da diferença entre os íons fortes. Assim, o papel do cloreto em enfermidades como acidose tubular renal, pseudo-aldosteronismo tipo II, fibrose cística e síndrome de Bartter, por exemplo, foi revisto.

Mutações dos genes que codificam o co-transportador  $Na^+HCO_3^-$  (NBC-1), a subunidade B1 da  $H^+$ -trifosfato de adenosina (ATPase) e a enzima que troca  $Cl^-$ - $[HCO_3^-]$  (AE1) são causas de acidose tubular renal<sup>18</sup>. No modelo tradicional, a acidose metabólica resultante é atribuída à excreção diminuída de ácido. No modelo de Stewart, a acidose é causada pela hiperclorêmia, com retenção de cloreto pelo túbulo renal.

Mutações nos genes WNK1 e WNK2 são associadas com pseudo-hipoaldosteronismo tipo II (PHA II). Recentemente, Choate *et al* relacionaram essas mutações com alto fluxo transtubular de cloreto<sup>19</sup>. Essa observação sugere que a acidose do PHA II pode ser causada pela alta reabsorção de cloreto, conforme previsto pelo modelo de Stewart.

Pacientes com fibrose cística podem desenvolver alcalose metabólica hipoclorêmica. A explicação, pelo modelo de Stewart, baseia-se na mutação do CFTR – *cystic fibrosis transmembrane regulator* (do inglês, regulador transmembrana da fibrose cística) – que funciona basicamente como canal de cloreto e acarreta a diminuição desse íon no organismo<sup>20</sup>.

A síndrome de Bartter, caracterizada por alcalose e baixa reabsorção distal de cloreto, pode ser causada por diferentes mutações, todas interferindo com a manipulação do cloreto, como a do gene que codifica o co-transportador  $Na^+K^+2Cl^-$ , também conhecido como NKCC2, o canal de potássio ROMK ou mesmo o próprio canal de cloreto, CLCNKB<sup>21,22</sup>. No modelo tradicional, alcalose metabólica nessa desordem é atribuída à contração de volume, também chamada de “alcalose de contração”. No modelo de Stewart, a alcalose é causada pela hipoclorêmia e a perda de cloreto ocorre pela urina e/ou pela pele.

## UMA NOVA VISÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS POR VIA INTRAVENOSA

A abordagem quantitativa, ou moderna, permitiu melhor entendimento das propriedades acidobásicas dos fluidos por via intravenosa<sup>23</sup>.

Um erro conceitual freqüente, mesmo entre médicos experientes, é que a propriedade acidobásica de um fluido qualquer é determinada pelo seu pH. Alguns autores chegaram até a defender o uso de fluidos por via intravenosa “com pH balanceado” em situações como circulação extracorpórea<sup>24</sup>.

É reconhecido o fato de que fluidos com pH muito elevado, ou muito diminuído, após rápida administração, têm a capacidade de mudar o pH do plasma. Entretanto, esse fenômeno é de curta duração e ocorre antes do equilíbrio. Dessa forma, a infusão de uma substância qualquer causa efeitos acidobásicos, pois o SID e a  $[A_{Tot}]$  do plasma entrarão em equilíbrio com o SID e a  $[A_{Tot}]$  do fluido administrado. Logicamente, o estímulo será maior quando grandes volumes são administrados, tal como para a correção de hipovolemia, hemodiluição aguda normovolêmica e circulação extracorpórea em cirurgias cardiopulmonares.

O mais importante conceito, entretanto, é que fluidos com pH aparentemente díspares podem apresentar efeito acidobásico semelhante após a administração no plasma. Para exemplificar, as propriedades acidobásicas do soro fisiológico puro (NaCl a 0,9% a 25°C e com pH 7,0) são idênticas às daquelas do soro fisiológico equilibrado com CO<sub>2</sub> atmosférico (NaCl a 0,9% a 25°C e com pH 5,6)<sup>24</sup>.

A concentração *total* de CO<sub>2</sub> em determinado fluido merece uma análise à parte. Primeiro, porque não tem nenhum efeito na SID e  $[A_{Tot}]$  do fluido extracelular e, conseqüentemente, não interfere com o pH final após o equilíbrio entre o meio e o fluido administrado. Em outras palavras, não é a presença de bicarbonato nos fluidos a serem administrados que reverte a acidose metabólica. Na verdade, é o SID elevado (1.000mEq/L para 1mol/L de NaHCO<sub>3</sub>) e a ausência de  $[A_{Tot}]$ . Apenas em situações muito específicas (e pouco freqüentes) a concentração total de CO<sub>2</sub> pode determinar mudanças de pH: quando a administração do fluido é muito rápida gerando maior PCO<sub>2</sub>, e quando ele não consegue ser prontamente eliminado pela ventilação pulmonar<sup>25</sup>.

Os principais fluidos para administração por via intravenosa são os cristalóides e os colóides. De acordo com a teoria de Stewart, cristalóides não contêm  $[A_{Tot}]$  e, conseqüentemente, são capazes de diluir a  $[A_{Tot}]$  do plasma, causando alcalose. Simultaneamente, o SID do meio infundido equilibra-se com o SID do cristalóide. Caso ocorra aumento do SID, os efeitos da diluição da  $[A_{Tot}]$  serão acentuados. Caso ocorra diminuição do SID, os efeitos dilucionais da  $[A_{Tot}]$  serão amenizados.

Diversos casos de acidose metabólica após infusão de soro fisiológico em grande quantidade têm sido relatados na literatura e erroneamente tachados de "acidose dilucional"<sup>26</sup>. O mecanismo não é a diluição do bicarbonato, como originalmente se supunha. Pela abordagem de Stewart, o bicarbonato é variável dependente. O ponto mais importante é que o SID do soro fisiológico é zero (simplesmente porque a concentração de sódio é igual à de cloreto). Após grande infusão de soro fisiológico, apesar da diminuição sérica da  $[A_{Tot}]$ , prevalece em número a diminuição do SID do plasma (secundário à infusão de cloreto). Assim, em termos quantitativos, a pequena elevação do pH à custa da diminuição da  $[A_{Tot}]$  em muito é ultrapassada pela diminuição do pH devido à importante diminuição do SID. Deve-

se lembrar que outros fluidos comumente usados também apresentam SID igual a zero, como soro glicosado a 5%, e solução de NaCl hipotônicas ou hipertônicas. De maneira interessante, soluções hipertônicas com SID igual a zero têm maior capacidade de acidificar o meio. Nesse caso, a redução do SID extracelular é magnificada pelo efeito dilucional, pois a água é transferida do espaço intracelular para o meio extracelular por osmose<sup>27</sup>.

Para evitar distúrbios acidobásicos induzidos por cristalóides, o SID do plasma deve diminuir de maneira proporcional à queda da  $[A_{Tot}]$ . Conseqüentemente, cristalóides "balanceados" ideais devem ter SID menor que o plasma, mas maior que zero. Experimentalmente, esse valor é igual a 24mEq/L<sup>28</sup>. Em outras palavras, o soro fisiológico pode ser balanceado ao se substituir 24mEq/L de Cl com OH<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ou CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>. Para evitar o equilíbrio com a PCO<sub>2</sub> atmosférica, teoricamente, essas soluções deveriam ser armazenadas em frascos de vidro. Entretanto, por serem pouco práticos e acrescentarem custos, uma maneira de resolver o problema é acrescentar L-lactato, acetato ou mesmo citrato.

Em relação aos colóides, seguem-se os mesmos princípios aplicados aos cristalóides. Entretanto, a própria molécula do colóide pode ser um ácido fraco, tal como albumina e preparações de gelatina, acrescentando, assim, valor da concentração de  $[A_{Tot}]$ . Dessa forma, a alcalose dilucional é reduzida ou eliminada quando esses fluidos são infundidos. Entretanto, os valores de SID nessas substâncias freqüentemente são maiores que zero. Por exemplo, albumina humana a 20% apresenta SID igual a 12mEq/L (decorrente da diferença entre o sódio e o cloreto na formulação). Assim, de maneira geral, a tendência da infusão de albumina em causar acidose metabólica é relativamente semelhante à do soro fisiológico<sup>29</sup>.

Em suma, os princípios propostos por Stewart transformaram nossa habilidade em entender e prever os efeitos acidobásicos de fluidos para infusão. Como resultado, cada vez mais têm-se individualizado a precificação de fluido para as diferentes situações encontradas na clínica, em termos de distúrbios acidobásicos<sup>24</sup>.

## NOVA MANEIRA DE CLASSIFICAR OS DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

No modelo tradicional, distúrbios respiratórios são mediados pelo CO<sub>2</sub>, enquanto distúrbios metabólicos são causados pela produção ou remoção de H<sup>+</sup>. Na teoria de Stewart, distúrbios respiratórios também são mediados pela concentração de CO<sub>2</sub>. Entretanto, as três variáveis independentes – [SID],  $[A_{Tot}]$  e PCO<sub>2</sub> – determinam a concentração de H<sup>+</sup> e explicam os seis distúrbios acidobásicos primários. Fisiologicamente, órgãos como os rins e os intestinos contribuem para o SID, enquanto o fígado determina principalmente a  $[A_{Tot}]$ , e os pulmões, a concentração de PCO<sub>2</sub>.

Logo, a acidose resulta do aumento de PCO<sub>2</sub>,  $[A_{Tot}]$ , ou diminuição do SID. A acidose metabólica pode ser causada também por superprodução de ácidos orgânicos (por exemplo, ácido láctico, cetoácidos, ácido fórmico,



salicilato, sulfato), perda de cátions (por exemplo, diarreia), retenção de cloreto (acidose tubular renal), administração de ânions exógenos (envenenamento). Tudo isso resulta na diminuição do SID. A alcalose resulta da diminuição de  $PCO_2$ ,  $[A_{Tot}]$ , ou no aumento do SID. A alcalose metabólica em pacientes com vômitos incoercíveis, por exemplo, pode ser causada por perda excessiva de cloreto, resultando em SID elevado.

O quadro 5.4 sumariza a classificação dos distúrbios metabólicos baseado no modelo de Stewart. Não incluímos a classificação dos distúrbios respiratórios, já que não existe diferença em relação ao modelo tradicional.

**Quadro 5.4** – Classificação dos distúrbios metabólicos de acordo com o modelo de Stewart (adaptado de Corey<sup>2</sup>).

Alcalose metabólica	Acidose metabólica
$[A_{Tot}]$ : albumina, fosfato	$[A_{Tot}]$ : albumina, fosfato
Por diminuição da albumina sérica	Por administração exógena de albumina (necessária de altíssimas doses ou erro de administração)
Síndrome nefrótica	
Cirrose hepática etc.	
Por diminuição do fosfato sérico	Por aumento do fosfato sérico
SID elevado	SID diminuído e SIG elevado
• Perda de cloreto	Cetoácidos, ácido láctico, ácido salicílico, ácido fórmico, metanol
Vômitos	SID diminuído e SIG normal
Drenagem gástrica	Acidose tubular renal
Diuréticos	Nutrição parenteral total
Diarréia	Resinas de troca aniônica
Hiperaldosteronismo	Diarréia
Síndrome de Cushing	Perdas pancreáticas (por exemplo, fistula de alto débito)
Síndrome de Liddle	
Síndrome de Bartter	
Corticóide exógeno	
• Oferta de sódio	
Solução de Ringer	
Nutrição parenteral	
Transfusões sanguíneas	

## STRONG ION GAP – OU HIATO ENTRE OS ÍONS FORTES

O SIG, do inglês, *Strong Ion Gap*, surgiu como uma das mais importantes ferramentas derivadas do modelo de Stewart para a interpretação dos distúrbios acidobásicos. O SIG é uma estimativa de íons não medidos, muito similar ao popular ânion gap (AG).

Por meio da combinação de várias equações aqui utilizadas, é possível relacionar matematicamente o SIG com o AG. A equação 3 mostra como calcular o AG. Ao combinarmos as equações 3, 5B e 12 (respectivamente, equação para cálculo do AG, cálculo do SID “simplificada” e cálculo do SID aparente), obtemos:

$$SIG = AG - [A^-] \quad (\text{Equação 15})$$

Onde  $[A^-] = 2,8$  (albumina em g/dL) + 0,6 (fosfato em mg/dL) em pH igual a 7,4.

Diferentemente do AG, o SIG é normalmente próximo a zero. Análogo à interpretação convencional do AG, entretanto, a acidose metabólica associada a SIG elevado é causada por ânions não-medidos, enquanto acidose metabólica com SIG praticamente igual a zero é usualmente decorrente da retenção de cloreto.

A relação entre SIG e AG tem sido abordada em alguns estudos. Kellum *et al* estudaram pacientes com sepse e pacientes com insuficiência hepática, internados em UTI. Como previsto, a relação entre o SIG e o AG torna-se mais forte após a correção do AG a partir da albumina e fosfato do paciente<sup>30</sup>. Nem todos os estudos apresentaram, entretanto, resultados semelhantes, pois a mesma relação entre SIG e AG não foi tão forte no estudo conduzido por Gilfix *et al*<sup>31</sup>.

A utilização do SIG tem sido especialmente útil na detecção de ânions não-medidos de determinados grupos de pacientes, principalmente aqueles criticamente enfermos, em UTI, hipoalbuminêmicos e com pH “normal”<sup>32,33</sup> (Quadro 5.5).

**Quadro 5.5** – Comparação entre o modelo tradicional e o moderno (adaptado de Corey)<sup>2</sup>.

Variáveis	Modelo tradicional	Modelo de Stewart
Ácidos e bases	De acordo com Brønsted-Lowry	De acordo com Arrhenius
Mede a magnitude	Sim	Sim
Explica o mecanismo	Não <sup>a</sup>	Sim
Classifica a desordem	Sim	Sim
Variáveis independentes	BE, Bic, $PCO_2$	[SID], $[A_{Tot}]$ e $PCO_2$
Tampões intracelulares	Sim	Não
Tampões não-carbonados	Não	Sim
Vantagens	Modelo “familiar” e relativamente simples	Mais complexo, mas compreensível
Desvantagens	Requer “ferramentas adicionais” como o ânion gap	Definições não-padronizadas de ácidos e bases

BE = *base excess*; Bic = bicarbonato.

<sup>a</sup> A menos que o AG seja usado.

## CASO CLÍNICO

Homem de 31 anos, negro, chega ao pronto-socorro (PS) apresentando quadro de taquipnéia, sonolência e febre. Urina com cetonúria positiva; radiografia de tórax mostrando consolidação pulmonar.

Antecedente de diabetes tipo 1, com uso irregular de insulina.

Dessa forma, o diagnóstico de cetoacidose diabética é realizado conforme exames apresentados na tabela 5.1.

Nas primeiras 30 horas, esse paciente recebeu 15 litros de soro fisiológico, 350mEq de potássio, 100mEq de bicarbonato, 450 unidades de insulina regular, além de fósforo, magnésio e glicose. Evoluiu com choque séptico e insuficiência renal aguda não-oligúrica e necessitou de ventilação mecânica a partir do segundo dia.

## DISCUSSÃO

Na primeira coluna constatamos uma acidose metabólica grave (pH 6,87), e sabemos que o distúrbio primário é metabólico pelo BE (*base excess*) bastante negativo. A PCO<sub>2</sub> baixa indica que há compensação respiratória (PCO<sub>2</sub> esperada: 10 a 14mEq/L).

Ainda na primeira e segunda colunas, a elevação do AG corr. demonstra que a acidose é secundária à presença de ânions não-mensuráveis, provavelmente compostos de cetoácidos, conforme análise do caso clínico.

Segundo a abordagem de Stewart, há acidose metabólica quando o SID é menor que 40. Nesse caso, o SID (SIDe – efetivo) é 14,4mEq/L, confirmando a acidose metabólica. Porém, observamos que o SIG está elevado (20,2mEq/L), o que também representa os cetoácidos não-mensurados.

O tratamento com insulina e soro fisiológico em grande quantidade fez com que os cetoácidos fossem metabolizados e transformou a acidose metabólica em hiperclorêmica. O SIDa caiu para 14mEq/L no segundo dia, à custa da elevação do cloro e redução do sódio. Parte da acidose que observamos na terceira coluna poderia ter sido minimizada se a solução utilizada para expansão tivesse um SID mais elevado (ou com menos cloro), por exemplo: Ringer-lactato.

No quinto dia, há outros ânions não-mensuráveis (SIG 5,6mEq/L), os quais podem ser aqueles retidos pela insuficiência renal e sepsis.

Observamos ainda o efeito da hipoalbuminemia também no quinto dia, minimizando a acidose e aumentando em 4,9mEq/L o BE.

Observações:

1. AG corr. = ânion *gap* corrigido; AG corr. = AG + 2,5 [4 – albumina (g/dL)] valor de referência: 8 a 12mEq/L.
2. SIDa = (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> + Ca<sup>2+</sup> + Mg<sup>2+</sup>) – (Cl<sup>-</sup> + lactato<sup>-</sup>).

Tabela 5.1 – Exames para o diagnóstico de cetoacidose diabética.

	PS	Admissão UTI	2º dia	3º dia	5º dia
pH	6,87	6,95	7,03	7,36	7,32
PO <sub>2</sub> (mmHg)	123,0	–	–	118,0	135,0
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	14,2	19,5	24,0	19,5	41,9
Bicarbonato (mmol/L)	2,6	4,2	6,4	10,9	21,2
Na (mEq/L)	128,0	131,0	127,0	139,0	144,0
Potássio (mEq/L)	3,2	4,4	4,2	3,2	3,4
Cloro (mEq/L)	97,0	101,0	119,0	120,0	113,0
Cálcio (mg/dL)	9,0	8,2	8,2	7,7	8,1
Magnésio (mg/dL)	–	2,0	2,0	2,0	2,0
Fósforo inorgânico (mg/dL)	2,5	2,5	0,8	1,0	3,5
Albumina (g/dL)	4,9	4,0	3,2	2,4	2,6
Creatinina (mg/dL)	1,3	0,9	1,06	2,05	2,48
Lactato (mg/dL)	17,0	13,0	20,0	31,0	18,0
Hemoglobina (g/dL)	16,6	15,4	14,5	11,7	10,1
Glicose (mg/dL)	383,0	310,0	243,0	129,0	79,0
SIDa (mEq/L)	34,6	36,6	14,0	22,4	36,1
SIDe (mEq/L)	14,4	14,6	14,2	18,1	30,5
SIG (mEq/L)	20,2	21,9	-0,2	4,2	5,6
AG corr. (mEq/L)	31,7	25,8	8,0	14,5	16,9
sBE (mEq/L)	-27,6	-24,9	-22,0	-13,2	-4,5
BECl (mEq/L)	-4,1	-5,9	-29,2	-18,8	-7,8
BEalb (mEq/L)	-1,4	+0,4	+2,2	+4,9	+4,2
BE <sub>nm</sub> (mEq/L)	-18,5	-16,7	+8,8	+1,0	-1,8

SIDa = SID aparente; SIDe = SID efetivo.

Nessa equação, todos os íons são expressos em mEq/L e somente as porções ionizadas de cálcio e magnésio são consideradas.

3.  $SIDE = 2,46 \times 10^{-8} \times PCO_2 / 10^{-pH} + [alb (g/dL)] \times (0,123 \times pH 0,631) + (Pi (mmol/L) \times (pH 0,469))$ .
4.  $SIG = SIDA - SIDE$ .
5. BECl, BEalb e BEnm referem-se a quanto do BE correspondem o cloro, a albumina e os íons não-mensuráveis, respectivamente.
6. Optamos por não corrigir os valores de sódio de acordo com a elevação da glicose plasmática.
7. Para calcular as variáveis, utilizamos uma planilha do programa Excel, obtida na *internet*<sup>33</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henderson JL. Das Gleichgewicht zwischen Basen Und Sauren im Tierischen Organismus. *Ergebn Physiol* 1909; 8: 254-282.
2. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777-787.
3. Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. *Dis Mon* 2004; 50: 122-162.
4. Hasselbalch KA, Gammeltoft A. Die Neutralitätsregulation des gradiven Organismus. *Biochem Z* 1915; 68: 206.
5. Van Slyke DD. A survey of the history of the acid-base field. In Winters RW (ed.). *The Body Fluids in Pediatrics*. Boston: Little Brown and Company, 1973; pp 3-22.
6. Van Slyke DD: Studies of acidosis: II. A method of the determination of carbon dioxide and carbonates in solution. *J Biol Chem* 1917; 30: 347-368.
7. Singer RB, Hastings B. An improved clinical method for the stimulation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 1948; 27: 223-230.
8. Siggaard-Andersen O. Blood acid-base alignment normogram. Scales for pH, PCO<sub>2</sub>, Base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate and plasma total CO<sub>2</sub>. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 211-217.
9. Jorgensen K, Astrup P. Standard bicarbonate, its clinical significance and a new method for its determination. *Scand J Clin Lab Invest* 1957; 9: 122-132.
10. Gamble Jr JL. Evolutions of acid-basic concept (1917-1984). *Physiologist* 1984; 27: 375-379.
11. Stewart PA (ed). How to understand acid-base: a quantitative acid-base primer for biology and medicine. Elsevier: New York, 1981.
12. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-1461.
13. Story DA, Kellum JA. Acid-base balance revisited: Stewart and strong ions. *Semin Anesthesia* 2005; 24: 9-16.
14. Wooten EW. Science review: quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care* 2004; 8: 448-452.
15. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 453-467.
16. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 713-719.
17. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the traditional and the modern approaches. *Anesthesia* 2002; 57: 348-356.
18. Rodríguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1121-1136.
19. Choate KA, Kahle KT, Wilson FH *et al*. WNK1, a kinase mutated in inherited hypertension with hyperkalemia, localized to diverse Cl<sup>-</sup> transporting epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 663-668.
20. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cytic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 352-355.
21. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316-332.
22. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 889-923.
23. Lilley A. The selection of priming fluids for cardiopulmonary bypass in the UK and Ireland. *Perfusion* 2002; 17: 315-319.
24. Morgan TJ. Review: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: Part III – effects of fluid administration. *Crit Care* 2005; 9: 204-211.
25. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *Am J Kidney Dis* 2003; 38: 703-727.
26. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0,9% saline. *Anesthesiology* 1999; 90: 1247-1249.
27. Makoff DL, da Silva JA, Rosebaum BJ *et al*. Hypertonic expansion: acid-base and electrolyte changes. *Am J Physiol* 1970; 218: 1201-1207.
28. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystallloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during *in vitro* haemodilution. *Crit Care Med* 2002; 30: 157-160.
29. Liskaser F, Story DA. The acid-base physiology of colloid solutions. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 440-442.
30. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong Ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 1995; 10: 51-55.
31. Gilfix BM, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 1993; 8: 187-197.
32. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807-1810.
33. [www.ccm.upmc.edu/education/resources/phorum\\_ref.html](http://www.ccm.upmc.edu/education/resources/phorum_ref.html)

# 6

## RIM DO IDOSO

Eduardo Rubens F. Távora

Fernando M. Lucas Junior



### INTRODUÇÃO

Um indivíduo idoso, ou senil, ou velho, é definido arbitrariamente como aquele com 65 anos de idade ou mais. O envelhecimento traduz a última fase da vida, e nas sociedades ocidentais, ao contrário das orientais, é um estigma usualmente pejorativo. Essa fase é variável, mas não há relato de um ser humano que tenha vivido mais de 122 anos. A média de vida dos humanos tem, contudo, aumentado progressivamente, chegando hoje no Brasil a 69 anos nos homens e 72 anos nas mulheres.

O envelhecimento do organismo caracteriza-se por uma perda estrutural-funcional lenta e progressiva, com características próprias, mas freqüentemente associada a outras morbidades comuns nessa fase da vida, tais como arteriosclerose, hipertensão arterial etc.

As causas da senilidade não são totalmente conhecidas, prevalecendo atualmente a idéia de que fatores genéticos e do meio ambiente se associem. Dentre os primeiros, os genes nocivos (aqueles cuja ação se faz sentir depois da idade reprodutiva, portanto transmissíveis de uma geração para a seguinte) são os vilões, dado que se não transmitidos seriam obviamente anulados. Dentre os fatores não-genéticos, a formação excessiva de radicais livres e a baixa dos níveis de melatonina (um hormônio da pineal) parecem ser mais importantes que os genéticos<sup>1</sup>.

A correção desses fatores adquiridos tem permitido maior longevidade média do ser humano, como referido acima, em todas as sociedades. Sob o ângulo teleológico, contudo, tal resultado não necessariamente deve ser festejado sem antes considerar a qualidade de vida obtida, e a quantidade de meios disponíveis para propiciá-la, dado que esse estoque de recursos é cada vez mais ameaçado pela intervenção deletéria do ser humano sobre o ambiente em que vive.

Neste capítulo, abordaremos uma parte específica do envelhecimento, a dos rins, identificada pelo rótulo "rim do idoso".

### ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

A perda renal é denunciada pela redução do peso dos rins, que cai de cerca de 250g no jovem para perto de 190g em um idoso de 80 anos de idade. Os substratos histopatológicos dessas alterações são a esclerose glomerular (e subsequente reabsorção) de cerca de um terço dos glomérulos pela sétima década. A massa tubular é também afetada, sendo substituída por tecido conjuntivo, e o aparecimento de divertículos é um fenômeno progressivo, em especial nos túbulos distais. Ocorre aumento do tecido conjuntivo também no interstício, mas só o tubular. As alterações nas artérias são esclerosantes, causando perda de elasticidade e alguma diminuição da luz. Essas alterações estruturais nos vasos não necessariamente, contudo, refletem-se em alterações funcionais. Nas arteríolas, ao contrário, a hialinização (principal lesão observada) pode ter repercussões funcionais<sup>2</sup>.

### ALTERAÇÕES FUNCIONAIS

O fluxo sanguíneo renal diminui progressivamente com o envelhecimento, à custa dessa estenose estrutural-funcional das arteríolas. A redução do fluxo sanguíneo renal é, contudo, menor que a do ritmo de filtração glomerular, resultando em maior fração de filtração.

O ritmo de filtração glomerular, como referido acima, cai progressivamente com o passar dos anos, estimando-se que o faça em um ritmo aproximado de 1mL/min/ano. Em um estudo<sup>3</sup>, o ritmo de queda foi de 1,2mL/min/ano, partindo de um inicial de 140mL/min/1,73m<sup>2</sup> aos 29 anos (média) e chegando a 77mL/min/1,73m<sup>2</sup> aos 79 anos (média). Nesse mesmo estudo, um achado interessante foi o de que em um terço desses pacientes (não-portadores de nefro/uropatias e não tratados com diuréticos/anti-hipertensivos) não ocorreu queda do ritmo de filtração glomerular, mostrando que essa diminuição *não* é uma conseqüência inevitável do envelhecimento, e seria decorrente dessas co-morbida-



des. O grupo maior (dois terços) foi classificado como de envelhecimento "usual", em oposição ao menor (1/3) chamado de envelhecimento "bem-sucedido".

**Função tubular global** – é também reduzida paralelamente à função glomerular. No entanto, alterações específicas da função tubular são mais relevantes clinicamente. Assim, o rim do idoso é um "perdedor de sal", sendo essa característica devida à baixa atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aos níveis circulantes elevados do peptídeo natriurético atrial e à diurese osmótica (salina) por néfrons sobreviventes. O corolário clínico dessas observações é que nesses pacientes a restrição grave de sal pode resultar em hipovolemia e hipotensão ortostática, à qual eles já são normalmente propensos em razão da função barorreceptora comprometida. Outra anomalia tubular é a tendência do rim senil em reter  $K^+$  devido à baixa atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona mencionada acima, o que pode resultar em hiperpotassemia se o paciente receber sobrecarga de  $K^+$  via dieta, medicamentos contendo potássio ou capazes de interferir com sua excreção renal – espironolactona, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e anti-inflamatórios não-esteróides. Em consequência, o uso dessas drogas nos idosos deve ser monitorizado freqüentemente pela dosagem plasmática de  $K^+$ . A incapacidade de concentração máxima urinária é outra anomalia do rim do idoso. O defeito provavelmente decorre da hipotonicidade medular, consequente a distúrbios nos mecanismos intrínsecos renais de concentração, os quais, aliados à hipodipsia e à baixa ingestão de líquidos, tornam o idoso predisposto à desidratação e hipernatremia. O rim do idoso também exibe redução na capacidade de diluição da urina, resultante, por seu lado, de distúrbios nos mecanismos de diluição que, associados à reduzida sensibilidade dos osmorreceptores, predispoem o velho à hiponatremia por retenção de  $H_2O$ . A capacidade de excretar uma sobrecarga ácida é igualmente reduzida, sobretudo em razão da menor excreção de  $NH_4^+$  (amônio) correlacionada com a diminuição do ritmo de filtração glomerular (medida da massa de néfrons). Conseqüentemente, o idoso é predisposto ao desenvolvimento de acidose metabólica e à sua recuperação mais lenta quando estabelecida.

### ALTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

O estudo dessas alterações no idoso é importante tanto para a prescrição como para a caracterização dos efeitos colaterais das drogas administradas. Os níveis sanguíneos e teciduais obtidos dependem da absorção, da distribuição e da eliminação (excreção ou metabolismo) do medicamento, os quais podem ser alterados pelo envelhecimento.

A absorção gastrointestinal é usualmente diminuída em razão do líquido gástrico mais alcalino (para drogas

ácidas), esvaziamento gástrico retardado, menor número de vilosidades mucosas e fluxo sanguíneo esplâncnico reduzido. O volume de distribuição aumenta devido a dois fatores: aumento da relação gordura/peso corporal (para drogas lipossolúveis) e redução da ligação protéica (aumenta a concentração da fração livre); a distribuição diminui, contudo, para as drogas hidrossolúveis, dada a redução da água corporal total. Finalmente, tanto a eliminação hepática quanto a renal estão usualmente reduzidas, por diminuição do fluxo sanguíneo hepático, do ritmo de filtração glomerular e da secreção tubular, respectivamente. Um fator adicional é a interação entre drogas (os idosos usualmente usam muitas drogas), alterando sua farmacocinética.

As conseqüências clínicas dessas alterações farmacológicas têm sido estudadas em alguns grupos de drogas. Assim, a oferta de furosemida aos rins é diminuída em 50%, fazendo com que a dose tenha que ser dobrada nos idosos, mas com cuidado, dada a possibilidade de hipovolemia; os anti-hipertensivos (por exemplo, amlodipina) apresentam seus níveis sanguíneos elevados, razão para que suas doses iniciais devam ser baixas, com aumento progressivo; os antibióticos de eliminação renal (por exemplo, aminoglicosídeos) devem ter as doses reduzidas de acordo com o ritmo de filtração glomerular, como apontado nas tabelas específicas; por fim, o alopurinol deve ter as doses reduzidas em 30 a 50%<sup>4</sup>.

### CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS

Alguns recursos diagnósticos na avaliação do idoso merecem destaque, como referido adiante.

#### CREATININA PLASMÁTICA VERSUS RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Tanto no jovem como no idoso, a creatinina varia inversamente com o ritmo de filtração glomerular, mas de maneira não-linear, como demonstrado pela hipérbole que relaciona os dois parâmetros. Assim, creatinina dentro da faixa normal não garante que o ritmo de filtração glomerular seja normal, especialmente no idoso. Na prática diária, o ritmo de filtração glomerular deve ser aferido pelo *clearance* de creatinina, calculado via fórmulas disponíveis, e não pelo *clearance* medido à maneira convencional, usando urina de 24 horas. No entanto, há exceções<sup>5</sup>, entre elas pacientes com idade superior a 80 anos.

#### SINAL DE OSLER NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Na medida da pressão arterial no idoso, pode haver superestimulação da pressão em virtude da calcificação da artéria, que dificulta sua compressibilidade pelo manguito. Essa pseudo-hipertensão pode ser diagnosticada pela insuflação do manguito acima da pressão arterial sistólica e palpação simultânea da artéria radial: se palpável, a pseudo-hipertensão está presente.



## HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

A queda da pressão arterial com a passagem da posição supina para a ortostática é comum no idoso, sobretudo após as refeições. A hipotensão é acompanhada por taquicardia, a menos que o paciente apresente neuropatia (afetando os barorreceptores), como ocorre nos idosos e também nos diabéticos. Nesses casos, a ausência de taquicardia dirige a atenção do clínico para essa possibilidade.

## ÁGUA CORPORAL TOTAL

O percentual de H<sub>2</sub>O dos idosos é menor que o do jovem, caindo dos 60% habituais para 45 a 50% nesses, dependendo do sexo. Essa informação é importante na distribuição de drogas, como já vimos, e também para compor fórmulas de cálculo de prescrição inicial nos distúrbios hidroeletrólíticos, sobretudo nas disnatremias (ver adiante).

## TURGOR CUTÂNEO

Um dos sinais de desidratação (contração do volume extracelular) é a perda do turgor cutâneo, avaliada pelo pinçamento da pele (usualmente da testa ou do esterno) e observação do seu retorno ao estado inicial. No paciente jovem, ele é imediato, mas no idoso é lento, isso em virtude da perda da elasticidade cutânea (e não de líquido). Por isso, não tem maior significado no idoso.

Afora esses desvios, o diagnóstico das diversas doenças renais e hidroeletrólíticas nos idosos segue os mesmos princípios daquele nos jovens.

## NEFROPATIAS

O risco da biópsia percutânea (guiada por ultra-sonografia e operador experiente) não difere no idoso e no jovem. Um estudo por biópsia de 745 casos<sup>6</sup> mostrou que os achados mais comuns nessa população foram: glomerulonefrites proliferativa ou necrotizante, membranosa, crescêntica, de lesões mínimas, membranoproliferativa, glomerulosclerose segmentar focal, diabética, nefrosclerose arteriolar, glomerulonefrite crônica com esclerose avançada, ateroembolismo, anormalidades inespecíficas e material insuficiente para exame (9,2%).

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

É comum no idoso (prevalência de 50 a 60%), mas não é uma consequência inevitável do envelhecimento. Como regra geral, a pressão arterial sistólica eleva-se, a partir dos 60 anos, em média 4-7mmHg por década nos homens e 6-9mmHg nas mulheres, mas decai em 2-3mmHg em ambos os sexos a partir dos 80 anos de idade; a pressão arterial diastólica, contudo, diminui em 1-3mmHg por década a partir dos 50 anos de idade. Há consenso geral de que a hipertensão é um importante fator de risco cardiovascular (morbimortalidade) para insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana, acidente vascular cerebral. Atualmente, sabe-se que a hipertensão arterial sistólica participa desse risco, não sendo apenas uma consequência do endurecimen-

to arterial, como se admitia antes. A hipertensão arterial é também um importante fator de progressão da insuficiência renal.

## DISTÚRBIOS HIDROELETRÓLÍTICOS

Os mais comuns no idoso são a hipo e hipernatremia, hiperpotassemia, hipercalcemia, hiper e hipofosfatemia e hipomagnesemia. Algumas etiologias mais frequentes nesses pacientes são: hiponatremia hipoalbuminêmica; hipercalcemia por hiperparatireoidismo, malignidades e uso de tiazídicos (80% dos casos); hipofosfatemia nos pacientes com câncer de próstata em tratamento com estrógenos; pseudo-hiperfosfatemia dos portadores de paraproteinemias (só observada no soro não-desproteïnizado, dosada por método colorimétrico); hipomagnesemia suspeitada quando o paciente apresenta hipopotassemia e hipocalcemia ou hipofosfatemia.

## INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Tem alta prevalência em indivíduos com mais de 60 anos de idade, sendo seus fatores predisponentes mais comuns nefrotoxicidade (por exemplo, drogas), cirurgia, hipovolemia e obstrução urinária.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA

A avaliação da função renal é feita pela creatinina plasmática associada a alguma fórmula de cálculo. Em certas situações, contudo, entre as quais está a admissão ao tratamento dialítico e idade maior que 80 anos, a função renal deve ser aferida pelo *clearance* de creatinina medido (na urina de 24 horas) e não calculado, como já referido. Outra informação útil é que a disfunção renal subaguda ou crônica, com rins de tamanho normal, sugere nefropatias como da amiloidose, mieloma e diabetes.

## PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

O tratamento do nefropata idoso apresenta algumas peculiaridades, destacadas a seguir.

### DIETA

O nefropata idoso necessita de um acompanhamento nutricional para que tenha um cardápio balanceado em calorias (cujo excesso acelera o envelhecimento), moderado em proteínas (para ritmo da filtração glomerular < 60mL/min), que favorecem a progressão da nefropatia, e normal em sais minerais; os alimentos ricos em K<sup>+</sup> devem ser ingeridos com moderação, sobretudo quando o paciente estiver usando sal *light* e/ou drogas poupadoras de K<sup>+</sup> (tendência à retenção de potássio).

### GLOMERULOPATIAS

O tratamento com drogas citostáticas ou imunossupressoras, freqüentemente utilizadas nas glomerulopatias, deve considerar que o paciente idoso já é naturalmente imunossuprimido (tanto por baixa imunidade humoral como celular), o que propiciará infecções (ou sua reativação). Em consequência, as doses devem ser reduzidas, o que minimizará também os efeitos colaterais da droga

empregada. Por exemplo, o uso prolongado de corticosteróides agrava a osteoporose e a hiperglicemia, além de determinar progressão de catarata, todos efeitos indesejáveis no idoso que, freqüentemente, já os exhibe.

### HIPERTENSÃO ARTERIAL

A necessidade de controle rigoroso da pressão arterial no idoso hipertenso esbarra no nadir a ser obtido. A queda pressórica excessiva pode determinar eventos colaterais indesejáveis, tais como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico etc., componentes do chamado "efeito J", que aparece quando a pressão arterial diastólica cai a níveis menores que 65mmHg. Embora questionada na sua fisiopatologia, a "curva J" alerta a não reduzir a pressão arterial rapidamente, nem aquém de 140/70mmHg nesses pacientes. Outro ponto importante no tratamento da hipertensão arterial no idoso é a escolha das drogas obedecendo as co-morbidades associadas<sup>7</sup>. Assim, as contra-indicações relativas a anti-hipertensivos específicos são: arritmias, diuréticos; anomalias de condução cardíaca, betabloqueadores e verapamil; insuficiência cardíaca congestiva (disfunção sistólica), os mesmos de antes; constipação, bloqueadores dos canais de cálcio (sobretudo com verapamil); coronariopatias, vasodilatadores; depressão, betabloqueadores e agonistas adrenérgicos centrais; gota, diuréticos; hipertensão ortostática, alfa-antagonistas e diuréticos; doença vascular periférica, betabloqueadores; edema dos tornozelos, bloqueadores dos canais de cálcio (sobretudo diidropiridínicos); doença pulmonar, betabloqueadores; insuficiência renal (creatinina inferior a 2mg/dL), diuréticos tiazídicos.

### ÁGUA CORPORAL TOTAL

Na correção das disnatremias, o cálculo da água corporal total é necessário para a prescrição inicial, qualquer que seja a fórmula utilizada. Nos idosos é de 50% do peso corporal em homens e 45% do peso corporal nas mulheres<sup>8</sup>, menor que percentual aquoso normal do jovem (60%), como referido anteriormente.

### BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

Como o nome indica, a bacteriúria assintomática é um diagnóstico laboratorial (urocultura superior a 10<sup>5</sup>colônias/mL) e aparece em cerca de 15% dos idosos, mais nas mulheres do que nos homens. Não exige tratamento, a menos que o paciente vá se submeter a um procedimento geniturinário invasivo.

### MÉTODOS DIALÍTICOS

Nos pacientes idosos com doença renal crônica estágio V, os tratamentos mais prescritos são, pela ordem, hemodiálise, diálise peritoneal e transplante.

No caso da hemodiálise realizada em centro, um dos apelos do método para os idosos é a melhor socialização obtida via interação com a equipe médica e com os demais pacientes durante as sessões. O acesso vascular mais utilizado em nosso meio é a fístula arteriovenosa nativa. As complicações mais observadas no decorrer

do tratamento hemodialítico são a hipotensão durante o procedimento, o sangramento gastroentérico, a desnutrição e as infecções. A adequação da diálise segue os mesmos parâmetros dos jovens. É possível que a duração habitual da sessão seja um fator limitante à otimização da hemodiálise, como mostrado pelo grupo de Charra na França<sup>9</sup>. A eficácia do tratamento é avaliada pela mortalidade, que é progressivamente maior com a idade. A expectativa de vida em hemodiálise convencional é de cerca de oito anos para aqueles entre 40 e 45 anos, caindo para cerca de três anos para aqueles entre 70 e 74 anos, números que são três vezes menores que os da população geral<sup>10</sup>.

No caso da diálise peritoneal (diálise peritoneal ambulatorial contínua), as melhores indicações são para os pacientes com reserva cardiovascular diminuída, intolerância à perda rápida de líquido na hemodiálise, arritmias cardíacas, complicações com acesso vascular prévio, mobilidade comprometida, problemas neurológicos ou cognitivos, as quais, se prevenidos ou corrigidos, podem refletir-se em maior auto-estima. O grande problema do método é a peritonite, que reduz a capacidade de filtração peritoneal, sobretudo pós-infecções fúngicas, em consequência invalidando o método. No entanto, o índice de infecção peritoneal atual é aceitável, tendo estabilizado-se em torno de um episódio/por paciente/por ano.

A diálise peritoneal automática (diálise peritoneal intermitente, com cicladora) é mais interessante para pacientes fisicamente mais incapacitados e pode proporcionar melhor qualidade de vida.

O transplante tem sido cada vez mais oferecido a pacientes idosos, com resultados cada vez melhores. Alguns problemas peculiares a esses pacientes devem ser, contudo, ressaltados. Os esquemas imunossupressores devem ser mais "leves", dado que os idosos já são naturalmente mais imunossuprimidos, tendo-se cuidado em especial com os corticosteróides. Em relação à doação e à recepção de rim no idoso, é preciso ressaltar que nos não-idosos, depois da doação, o rim remanescente exhibe uma hipertrofia estrutural e funcional, rápida, nos primeiros três a sete dias, mas que diminui de ritmo nas três semanas seguintes e mais ainda nos meses subseqüentes. Essa hipertrofia compensadora é, contudo, inversamente proporcional à idade do doador na época do transplante, traduzida por um aumento muito menor no ritmo de filtração glomerular, no idoso. A implicação prática desses achados é que o transplante com doadores idosos em receptores mais jovens resulta em sobrevida menor do órgão. Por outro lado, o transplante cadavérico em receptores idosos é considerado por alguns como uma perda de um recurso limitado, dado que a morte do receptor com o rim funcionante pode chegar a 44%, levantando com isso a pergunta: vale a pena?<sup>11</sup> A utilização de doadores idosos é igualmente criticável, visto que a vida útil do enxerto é encurtada; por essa razão, a doação de idosos deve ser para idosos. Apesar dos problemas apontados, não há dúvida de que o transplante renal bem-sucedido é o melhor tratamento para o renal crônico idoso.

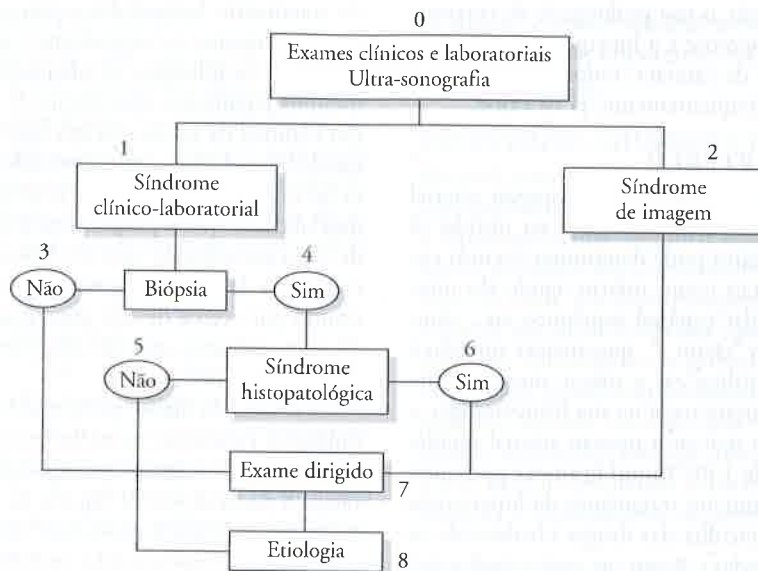


Figura 6.1 – Diagnóstico nefrológico.

## CONDUTA DIAGNÓSTICA

No idoso, assim como nos jovens e adultos, a conduta no diagnóstico deve seguir a abordagem por síndromes, como proposta no algoritmo da figura 6.1<sup>12</sup>.

Na etapa 0, o exame clínico, combinado aos exames complementares de rotina, permite o diagnóstico de síndromes clínico-laboratoriais (etapa 1) ou de imagem (etapa 2). Parte das síndromes *clin-lab* beneficiam-se de biópsia, que pode identificar síndrome histopatológica (etapa 6). A etapa final (etapa 7, para se chegar ao diagnóstico etiológico (etapa 8) é quase sempre dependente de exames dirigidos pela suspeita clínica. A partir da etiologia encontrada, o tratamento é conduzido.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Da mesma forma que a criança não é simplesmente uma miniatura do adulto, tampouco o velho é um arremedo dele. No presente texto, procuramos enfatizar como as mudanças fisiofarmacológicas ocorridas com o envelhecimento acabam por ditar a melhor conduta terapêutica no campo da nefrologia geriátrica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hoffman ME. Bases biológicas do envelhecimento. [www.ciencia.br](http://www.ciencia.br)
- Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 1986; 21: 379-406.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 23: 278-285.
- Faubert PE, Porush JG. Pharmacologic considerations in the elderly. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *Principles and Practice of Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed, Mosby: St Louis, 1995.
- NKF-KDOQI Guidelines 2000; 4: 576.
- Falk RJ, Jennette C. Glomerular disease in the elderly. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *Principles and Practice of Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed. Mosby, St Louis, 1995.
- Flack JM, Wooley A, Eusunge P *et al*. A rational approach to hypertension in the older patient. *Geriatrics* 1992; 47: 24-38.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581.
- Charra B, Jean G, Chazot C *et al*. Length of dialysis session is more important than large Kt/v in hemodialysis. *Home Hemodial Int* 1999; 3: 16-22.
- Wiggins J. Core curriculum in nephrology-geriatrics. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 147-158.
- Morris G, Jamieson N, Small J *et al*. Cadaveric renal transplantation in elderly recipients: is it worthwhile? *Transplantation* 1991; 6: 887-892.
- Távora ERF. Modelo prático de diagnóstico nefrológico. *J Bras Nefrol* (aceito para publicação).

# ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO TRANSPORTE TUBULAR RENAL DE ELETRÓLITOS

Paula Calderon  
Ita Pfeferman Heilberg



## INTRODUÇÃO

As tubulopatias hereditárias são entidades raras e difíceis de diagnosticar, devido ao grande número de alterações eletrolíticas. Neste capítulo, serão abordados somente os distúrbios de transporte de potássio, fósforo e cálcio. Distúrbios generalizados do túbulo proximal, assim como as alterações isoladas de transporte de magnésio, glicose e aminoácidos não serão aqui incluídos. Abordaremos as tubulopatias de uma forma diferente, classificando-as de acordo com o distúrbio hidroeletrólítico mais expressivo de cada uma delas, somente para facilitar o raciocínio clínico, uma vez que o diagnóstico muitas vezes não é realizado pela ausência de suspeita clínica. As figuras 7.1 a 7.3 mostram essa classificação.

## DISTÚRBIOS NO TRANSPORTE DE POTÁSSIO

### HIPOCALEMIA COM ALCALOSE METABÓLICA

**Síndrome de Liddle** – é definida como um raro distúrbio autossômico dominante caracterizado por um defeito primário na reabsorção de  $\text{Na}^+$  pelos túbulos coletores<sup>1</sup>, devido a mutações nos genes *SCNN1B* e *SCNN1G* que codificam as subunidades beta e gama do canal epitelial de  $\text{Na}^+$  (ENaC), respectivamente. É caracterizada pela tríade clássica: alcalose metabólica, hipocalemia e hipertensão. Ocorre em pacientes jovens e a hipocalemia pode não estar presente na apresentação<sup>2</sup>. As mutações causam ativação do canal de  $\text{Na}^+$ ,

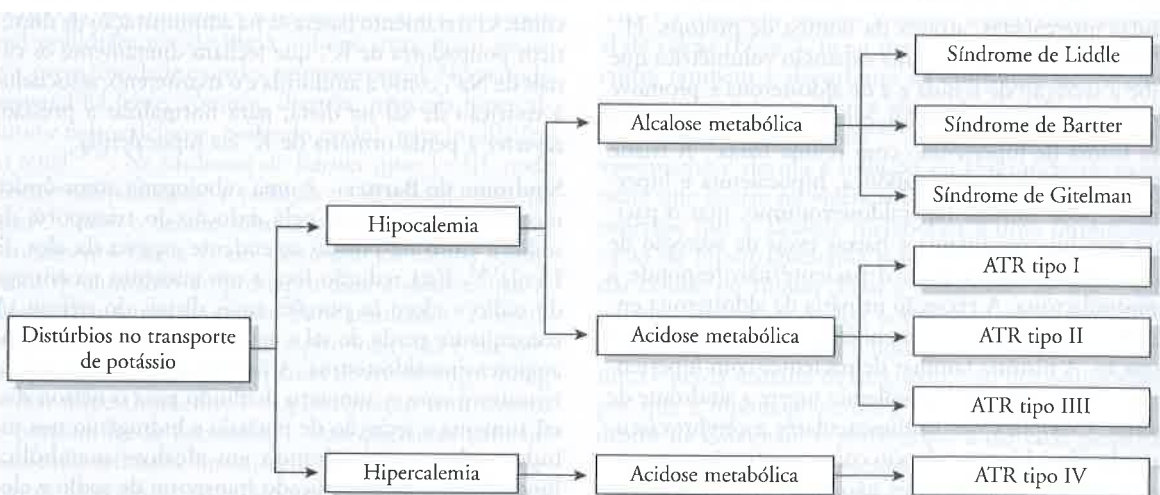


Figura 7.1 – Distúrbio do transporte de potássio. ATR = acidose tubular renal.



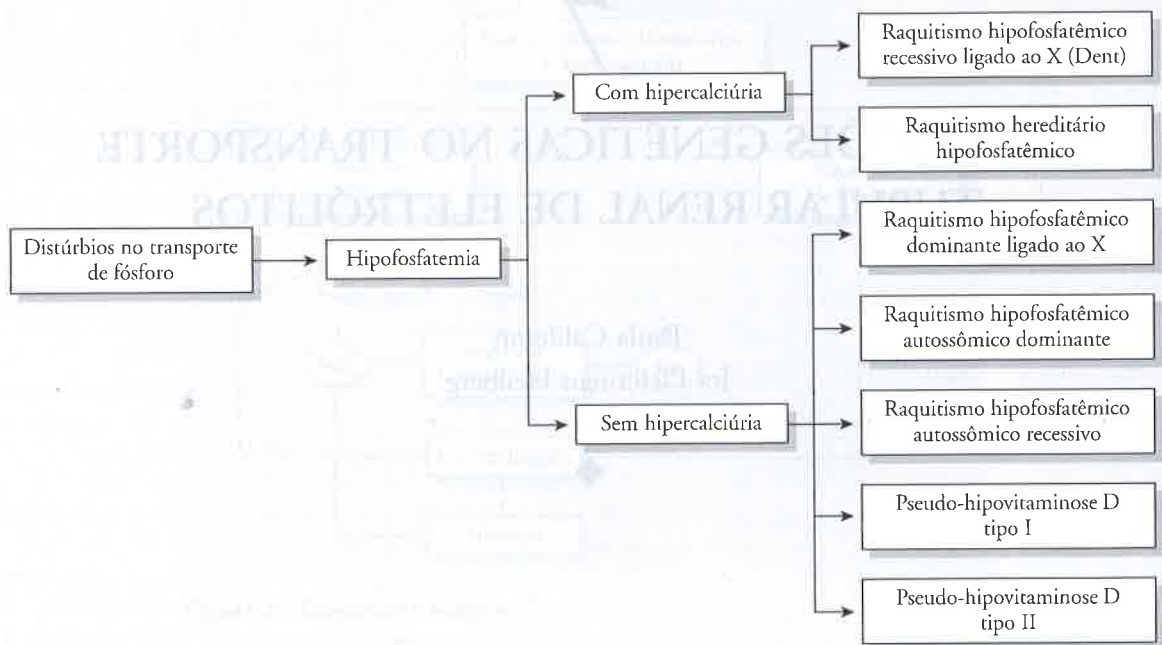


Figura 7.2 – Distúrbio do transporte de fósforo.

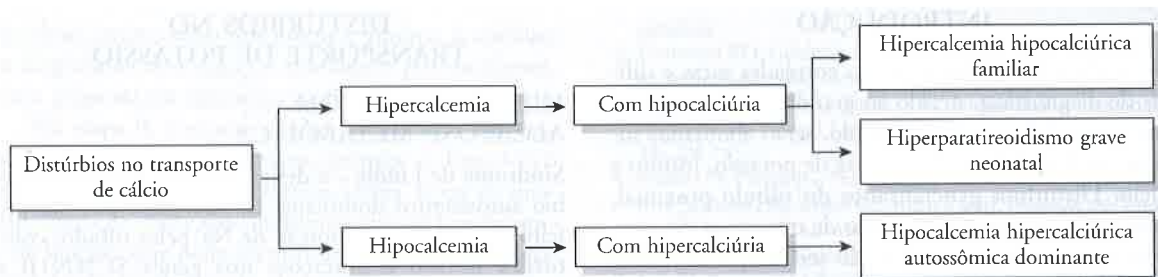


Figura 7.3 – Distúrbio do transporte de cálcio.

estimulando a reabsorção de  $\text{Na}^+$  nos túbulos coletores e criando um gradiente elétrico negativo no lúmen tubular, o que leva as células principais a secretar  $\text{K}^+$ , e as células intercaladas, através da bomba de prótons,  $\text{H}^+$ . A retenção de  $\text{Na}^+$  leva a uma expansão volumétrica que inibe a secreção de renina e a de aldosterona e promove hipertensão arterial sistêmica, caracterizando-se por uma rara forma de hipertensão com renina baixa<sup>3</sup>. A tríade clássica com alcalose metabólica, hipocalcemia e hipertensão, pode simular hiperaldosteronismo, mas o paciente tem hiporreninemia e baixas taxas de secreção de aldosterona. Dessa forma, o paciente não responde à espironolactona. A excreção urinária de aldosterona encontra-se reduzida em consequência da redução de sua secreção. A história familiar de pacientes com hipertensão em idade jovem e hipocalcemia sugere a síndrome de Liddle. Complicações cardiovasculares e cerebrovasculares devido à hipertensão são comuns e frequentes causas de morte em pacientes não diagnosticados e não tratados. A insuficiência renal é um achado incomum e provavelmente consequência da hipertensão<sup>3</sup>. Os diag-

nósticos diferenciais incluem hiperplasia congênita de adrenal, resistência familiar ao cortisol, tumor de adrenal e síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide. O tratamento baseia-se na administração de diuréticos poupadores de  $\text{K}^+$ , que fecham diretamente os canais de  $\text{Na}^+$ , como a amilorida e o triantereno, associados à restrição de sal na dieta, para normalizar a pressão, reverter a perda urinária de  $\text{K}^+$  e a hipocalcemia.

**Síndrome de Bartter** – é uma tubulopatia autossômica recessiva, caracterizada pela redução do transporte de sódio e cloro na porção ascendente espessa da alça de Henle<sup>1,4,5</sup>. Esta redução leva a um aumento na entrega de sódio e cloro às porções mais distais do néfron. A consequente perda de sal e água ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A combinação do hiperaldosteronismo com o aumento de fluido para o néfron distal aumenta a secreção de potássio e hidrogênio nos túbulos coletores, resultando em alcalose metabólica hipocalcêmica. O prejudicado transporte de sódio e cloro na porção espessa da alça de Henle está associado à redução do gradiente elétrico positivo, que normalmente

direciona a reabsorção paracelular de cálcio e magnésio, levando a um aumento na excreção urinária desses cátions<sup>1</sup>. Portanto, a hipercalcúria é uma característica da síndrome de Bartter. O fenótipo é semelhante ao da administração crônica de furosemida. No anatomopatológico, encontramos hiperplasia do aparelho justaglomerular. Atualmente, a síndrome de Bartter é classificada em cinco tipos:

- Bartter tipo I – as mutações ocorrem no gene SLC12A1, que codifica o co-transportador  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$  (NKCC2), furosemida sensível.
- Bartter tipo II – as mutações ocorrem no gene KCNJ1, que codifica o canal de potássio ROMK.
- Bartter tipo III ou síndrome de Bartter clássica – mutações no gene CLCNKB, que codifica os canais de cloreto específicos do rim (ClC-Kb).
- Bartter tipo IV ou Bartter antenatal – também denominada síndrome da hiperprostaglandina E, ocorrem mutações no gene BSND que codifica a proteína bartina (Barttin) que atua como uma subunidade beta dos canais de cloreto ClC-Ka e ClC-Kb<sup>4,5</sup>.
- Bartter tipo V – pacientes com doença familiar hipocalcêmica com hipercalcúria podem apresentar o fenótipo da síndrome de Bartter, também chamado de Bartter-like<sup>5</sup>.

A síndrome de Bartter clássica (tipo III) geralmente aparece na infância e frequentemente está associada a retardo mental ou atraso do crescimento. Há alcalose metabólica hipocalcêmica, hipoclorêmica, o magnésio geralmente se encontra normal ou discretamente reduzido. Há relatos de discreta hipofosfatemia em alguns casos<sup>4,6</sup>. Por razões não bem esclarecidas, há aumento da produção e da excreção urinária de prostaglandinas. A atividade da renina está aumentada, os níveis de concentração de aldosterona e vasopressina também. O paciente apresenta polidipsia e poliúria. A pressão arterial é normal ou baixa, apesar de um aumento da atividade da renina plasmática, porque há aumento da resistência vascular ao efeito pressórico da angiotensina<sup>1,6,7</sup>. A nefrocalcinose é um achado raro. A síndrome de Bartter tipo IV ou antenatal é a forma mais grave, cursando com poliúria, devido à poliúria intra-útero excessiva, prematuridade e surdez neurosensorial. No período perinatal há febre, vômitos, diarreia, marcada hipercalcúria e nefrocalcinose, podendo evoluir para insuficiência renal<sup>5,8-10</sup>. Na síndrome de Bartter tipos I e III, pode ocorrer nefrocalcinose e redução de densidade mineral óssea<sup>4</sup>. Como o defeito tubular não pode ser corrigido, o tratamento baseia-se em minimizar os efeitos secundários do aumento de prostaglandina e aldosterona. A indometacina tem mostrado bons resultados. Diuréticos poupadores de  $\text{K}^+$ , como espironolactona e amilorida, devem ser associados, em doses de até 300mg e 40mg ao dia, respectivamente. A suplementação com cloreto de potássio faz-se necessária<sup>4,6</sup>. Para pacientes com hipocalcemia refratária ou intolerância gástrica aos suplementos de potássio, os inibidores da enzima conversora da angiotensina devem ser considerados, mas não têm mostrado bons resultados<sup>10,11</sup>.

**Síndrome de Gitelman** – ou variante hipocalcúria hipomagnesêmica do Bartter, considerada a forma mais branda, é uma tubulopatia de origem autossômica recessiva, causada por mutações no gene SLC12A3 que codifica o co-transportador sódio-cloro, tiazídico sensível, no túbulo distal<sup>1,10</sup>. Geralmente aparece na infância tardia (após os 6 anos de idade) ou até na fase adulta. Caracteriza-se por alcalose metabólica hipocalcêmica, hipomagnesêmica e hipocalcúria. O paciente pode apresentar poliúria, polidipsia, desidratação, hipotensão e em alguns casos vômitos<sup>8,10</sup>. Seu fenótipo é semelhante à administração crônica de diuréticos tiazídicos. A inibição do co-transportador sódio-cloro no túbulo distal promove um defeito na reabsorção desses íons, que é responsável por 12% da reabsorção do sódio e do cloreto filtrados, nessa porção do túbulo. Semelhante à síndrome de Bartter, o aumento da demanda de sódio e cloreto para os túbulos coletores, com conseqüente perda de sal e depleção de volume, estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Com o aumento da produção de aldosterona, há elevação da secreção de potássio e hidrogênio nos túbulos coletores, resultando em alcalose metabólica hipocalcêmica. A depleção de volume, o estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da secreção de vasopressina, assim como a depleção de  $\text{K}^+$  não são tão expressivas como na síndrome de Bartter. Dessa forma, essas alterações não são suficientes para estimular substancialmente a produção sistêmica e renal de prostaglandinas e, portanto, a excreção urinária de prostaglandinas está normal. A inibição do co-transportador  $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$  nessa porção do túbulo estimula a reabsorção de cálcio, por um mecanismo semelhante ao efeito do tiazídico, resultando em hipocalcúria<sup>1</sup>. Esse mecanismo ainda não está claro, mas parece que o decréscimo da reabsorção luminal de  $\text{Na}^+$  estimula o trocador  $\text{Na}^+ \text{Ca}^{++}$  na membrana basolateral, com conseqüente aumento da reabsorção de cálcio na membrana apical. Além disso, o decréscimo do  $\text{Cl}^-$  intracelular aumenta a polaridade da membrana apical, estimulando também a reabsorção de cálcio pelos canais apicais. Entretanto, desde a identificação e a clonagem do TRPV5 (*transient receptor protein*), antigo canal epitelial de cálcio (ECaC), ficou demonstrado que a hipocalcúria também é decorrente da contração de volume extracelular e conseqüente aumento do transporte de cálcio no túbulo proximal<sup>12,13</sup>. A hipomagnesemia provavelmente é devida à inibição da reabsorção de magnésio que ocorre na vigência de hipocalcemia. Tem sido sugerido que a alcalose metabólica é uma importante causa de hipomagnesemia pelo aumento da resistência das células do túbulo distal à reabsorção de  $\text{Mg}^{10}$ . No entanto, apesar de ambas (síndromes de Bartter e de Gitelman) cursarem com alcalose metabólica hipocalcêmica e perda urinária de magnésio, não fica muito claro por que a hipomagnesemia é mais importante na síndrome de Gitelman. É possível que a marcada perda de sal e o estímulo da aldosterona na síndrome de Bartter clássica e na antenatal estimulem a reabsorção de magnésio no túbulo distal, minimizando o defeito de transporte na alça de Henle<sup>1</sup>. O tratamento da síndrome

me de Gitelman consiste em tratar a hipomagnesemia com reposição de cloreto de magnésio. O estado ácido-básico e a excreção de cálcio tendem a normalizar. Para a correção da hipocalcemia devem ser administrados sais de potássio ou ainda diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona e amilorida<sup>10</sup>.

## HIPOCALEMIA COM ACIDOSE METABÓLICA

**Acidose tubular renal distal (tipo I)** – pode ser uma alteração primária ou secundária. A acidose tubular renal distal secundária pode ocorrer nas doenças auto-imunes, mais freqüentemente em mulheres com idade superior a 40 anos, acompanhando quadros de síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doenças auto-imunes hepáticas ou tireoidianas. Pode também ser ocasionada por drogas como anfotericina B, foscarnet, metilicina, ciclosporina, lítio, amilorida, trimetoprima e abuso de analgésicos<sup>14-16</sup>. É uma doença caracterizada pela incapacidade do néfron distal de secretar íons hidrogênio na urina. Nas células intercaladas tipo  $\alpha$  dos túbulos coletores, a disfunção pode estar na bomba  $H^+$  ATPase, que secreta prótons, ou no trocador de ânions  $Cl^-/HCO_3^-$ , também chamado de *anion exchanger 1* ( $AE_1$ ), presente na membrana basolateral da célula intercalada  $\alpha$  do túbulo coletor. A forma primária familiar pode ser de herança autossômica dominante com mutações no gene SLC4A1 que codifica o trocador  $Cl^-/HCO_3^-$  ( $AE_1$ ) ou de herança autossômica recessiva com mutações nos genes ATP6V1B1 e ATP6VOA4 que codificam respectivamente as subunidades B1 e a4 da  $H^+$  ATPase<sup>17,18</sup>. Recentemente, em nosso Serviço, avaliamos uma família com acidose tubular renal dominante constituída de dois irmãos que apresentavam nefrocalcinose, atraso de crescimento e acidose tubular renal completa herdadas do pai com a incompleta e nefrolitíase. Os três apresentavam uma mutação no códon 888 do  $AE_1$  responsável pela deleção de 20 pares de base, resultando no truncamento da proteína em 23 aminoácidos<sup>19</sup>. A acidose tubular renal distal em sua forma clássica é caracterizada pela presença de pH inadequadamente alcalino diante de um quadro de acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica<sup>17,20,21</sup>. Clinicamente, em alguns casos, a acidose tubular renal tipo I pode associar-se a atraso de crescimento, osteomalacia ou raquitismo, fraqueza muscular, perda auditiva neurossensorial e progressiva insuficiência renal<sup>14,15,18</sup>. A associação com nefrocalcinose ou nefrolitíase é mais freqüente, devido à presença de hipercalcúria e hipocitratúria<sup>5,15,18,19</sup>. A acidose tubular renal distal pode apresentar-se de forma incompleta, sem acidemia espontânea, em que o defeito na acidificação urinária só se torna evidente com teste provocativo de sobrecarga ácida, geralmente realizado com sobrecarga de cloreto de amônio<sup>19</sup>. O tratamento baseia-se na alcalinização por meio de reposição de bicarbonato de sódio ou citrato de sódio ou potássio, 1 a 2mEq/kg/dia para adultos e 4 a 8mEq/kg/dia para crianças. Dá-se preferência ao uso de citrato de potássio, pois assim a hipocalcemia é também controlada<sup>14,15</sup>.

**Acidose tubular renal proximal (tipo II)** – é caracterizada pela incapacidade do túbulo proximal de reabsorver  $HCO_3^-$ . Da mesma maneira que a acidose tubular renal distal, existe a forma primária e a secundária. A acidose tubular renal proximal primária pode estar associada a outros defeitos de reabsorção tubular proximal, como a síndrome de Fanconi (menor reabsorção de aminoácidos, glicose, fósforo). As formas secundárias associam-se ao uso de drogas (acetazolamida, tetraciclina vencida, aminoglicosídeos, ácido valpróico, chumbo, cádmio e mercúrio) ou à presença de outras condições clínicas ou doenças renais ou sistêmicas, tais como deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo, doença medular cística, síndrome de Alport, amiloidose, transplante renal etc.<sup>14,15,22</sup>. As formas primárias podem ter herança autossômica dominante com mecanismo ainda não totalmente esclarecidos, mas especula-se sobre uma alteração no trocador  $Na^+H^+$  na membrana luminal (NHE-3), codificada pelo gene SLC9A3. A herança também pode ser autossômica recessiva, forma mais comum, com mutação no co-transportador  $Na^+HCO_3^-$  ( $NBC_1$ ) na membrana basolateral, codificado pelo gene SLC4A4. O distúrbio pode ocorrer também por uma mutação no gene da anidrase carbônica. O paciente apresenta acidose metabólica, hiperclorêmica e hipocalêmica, pois o aumento de fluxo de  $Na^+$  e fluido levam a um aumento da secreção de  $K^+$  no néfron distal, com conseqüente hipocalcemia. O pH urinário é ácido, apesar do aumento da fração de excreção de  $HCO_3^-$  acima de 15%<sup>18</sup>, porque há um reajuste no túbulo, que se torna capaz de reabsorver bicarbonato quando a acidose metabólica se torna muito acentuada e a carga de bicarbonato a ser filtrada se reduz. Clinicamente, há atraso do crescimento, raquitismo ou osteomalacia. Mais raramente, na forma autossômica recessiva com alterações oculares, pode haver catarata, glaucoma, ceratopatia da córnea; defeitos dentários; atraso motor e da capacidade intelectual; além de hipotireoidismo e hiperamilasemia em alguns casos<sup>22</sup>. O tratamento baseia-se na reposição de bicarbonato e, devido à grande importância do túbulo proximal na reabsorção de bicarbonato, doses maiores são necessárias, 10 a 15mEq/kg/dia. O uso de citrato de potássio é bastante útil, com a vantagem de repor potássio também<sup>14</sup>.

**Acidose tubular renal tipo III** – a combinação das acidoses tubular proximal e distal, também denominada de acidose renal tipo III, é causada pelas mutações no gene CA2 que codifica a anidrase carbônica tipo II levando à menor conversão de ácido carbônico para bicarbonato e vice-versa. A herança geralmente é autossômica recessiva e clinicamente há osteopetrose, calcificação cerebral e retardo mental<sup>14,15,22</sup>.

## HIPERCALEMIA COM ACIDOSE METABÓLICA

**Acidose tubular renal tipo IV** – é constituída por um grupo heterogêneo de entidades que cursam com acidose metabólica hiperclorêmica, com acidificação urinária



ria normal. Pode ser causada pela redução na excreção urinária de  $\text{NH}_4^+$ , deficiência de aldosterona ou resistência à aldosterona (pseudo-hipoaldosteronismo). Acompanha vários estados hipercalêmicos, mas, mais freqüentemente, é observada em estados de hipo ou pseudo-hipoaldosteronismo, que podem aparecer isoladamente ou no contexto de uma doença parenquimatosa renal. Nefrocalcinose ou nefrolitíase não são comuns. Pode ser primária aparecendo transitoriamente na infância, também considerada uma variante do pseudo-hipoaldosteronismo tipo I, em que provavelmente há uma alteração de maturação no número ou na função dos receptores de aldosterona<sup>14</sup>. A forma secundária pode ser por deficiência de aldosterona na ausência de doença renal (Addison, hiperplasia congênita de supra-renal) ou devido a nefropatias que cursam com hipoaldosteronismo hiporreninêmico (nefropatia diabética, lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia do HIV, glomerulonefrites agudas). A acidose tubular renal tipo IV secundária também pode ser induzida por drogas (inibidores da enzima conversora da angiotensina, heparina, inibidores da cicloxigenase, diuréticos poupadores de potássio, trimetoprima, pentamidina, ciclosporina, digitálicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos, succinilcolina). Finalmente, a acidose tubular renal tipo IV pode ser causada por resistência à aldosterona devido às alterações genéticas (pseudo-hipoaldosteronismo tipos I e II) ou ainda por nefrite intersticial crônica ou por uropatia obstrutiva<sup>14</sup>. A infecção do trato urinário pode causar resistência transitória à ação da aldosterona<sup>14,23</sup>.

**Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I** – é uma entidade caracterizada por perda de sal, desidratação, acidose metabólica, hipercalémia e hipotensão. Há elevada atividade da renina plasmática e da concentração de aldosterona. Na forma autossômica dominante, a resistência à aldosterona é limitada ao rim e ocorre devido à mutação no gene *MLR* que codifica o receptor do mineralocorticóide. Na forma autossômica recessiva, a resistência à aldosterona acomete vários órgãos (rins, cólon, pulmão, glândulas sudoríparas e salivares) e ocorre pela mutação nos genes *SNCC1A*, *SNCC1B* e *SCNN1G*, que codificam as subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  do *ENaC*, respectivamente<sup>14,15,23</sup>.

**Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II** – também é conhecido como síndrome de Gordon e caracteriza-se clinicamente pela presença de hipertensão com renina baixa, acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalêmica. A herança é autossômica dominante com mutações nos genes *WNK4* e *WNK1* que codificam quinases que aumentam a condutância ao cloro. O *WNK4* normalmente inibe os canais de  $\text{K}^+$  (*ROMK*), inibe o co-transportador tiazídico sensível e aumenta o transporte paracelular de cloro no túbulo distal e ducto coletor. A mutação do *WNK4* leva à exacerbação dessas atividades.

O tratamento da acidose tubular renal tipo IV depende da etiologia. Drogas retentoras de potássio devem ser suspensas. O hipoaldosteronismo, devido à in-

suficiência adrenal, responde ao corticóide. Nos casos de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, devem ser usados corticóides e diuréticos de alça. Para os casos de pseudo-hipoaldosteronismo tipo I, a suplementação de sal é suficiente para corrigir a perda de sódio e não há resposta ao corticóide. Para o pseudo-hipoaldosteronismo tipo II, baixas doses de tiazídico corrigem a hipertensão e a hipercalémia<sup>15,23</sup>. No quadro 7.1 são apresentadas as alterações genéticas associadas às tubulopatias com perda ou retenção de  $\text{K}^+$ .

## DISTÚRBIOS NO TRANSPORTE DE FÓSFORO

### HIPOFOSFATEMIA COM HIPERCALCIÚRIA

**Doença de Dent ou de nefrolitíase recessiva ligada ao X** – a doença de Dent é uma síndrome ligada ao X caracterizada por hipercalciúria e nefrolitíase, também conhecida pelas denominações de nefrolitíase recessiva ligada ao X, raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X ou proteinúria de baixo peso molecular com hipercalciúria e nefrocalcinose, todas essas representam a mesma entidade<sup>24,25</sup>, cujo defeito molecular comum é uma mutação no gene *CLCN5* que codifica os canais de cloro *CLC-5*<sup>26</sup>, expressos no túbulo contornado proximal, porção espessa da alça de Henle e células intercaladas  $\alpha$  dos ductos coletores. Devido à herança ligada ao X, acomete somente o sexo masculino e o fenótipo é variável. Caracteristicamente, além do raquitismo, há proteinúria de baixo peso molecular, hipercalciúria, fosfatúria, nefrolitíase, nefrocalcinose, podendo evoluir com perda de função renal<sup>25-29</sup>. As mães dos pacientes afetados geralmente apresentam níveis intermediários de proteinúria de baixo peso molecular como a *RBP* (*retinol binding protein*) e  $\beta_2$ -microglobulina<sup>24</sup>. Em alguns casos, relatam-se aumento da excreção urinária de potássio e hipercalémia<sup>25,29,30</sup>. Outros distúrbios do túbulo proximal podem também estar presentes como aminoacidúria, glicosúria, uricosúria e alteração da acidificação urinária<sup>5,14,26,30</sup>. A diferença entre a doença de Dent e síndrome de Fanconi é que nesta última a hipercalciúria, a nefrocalcinose e a nefrolitíase não são comuns<sup>27</sup>. Os canais de cloro *CLC-5* estão envolvidos na distribuição da bomba de prótons  $\text{H}^+$ -ATPase e acidificação do endossomo das células do túbulo proximal, facilitando a reabsorção de proteínas de baixo peso molecular filtradas no glomérulo. Os canais *CLC-5* parecem ser cruciais no processo de endocitose do túbulo proximal<sup>14,16</sup>. A hipercalciúria e os outros distúrbios do túbulo proximal ainda precisam ser elucidados. A reabsorção de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e também de sua proteína ligadora e a do hormônio da paratireóide estão diminuídas devido à redução da endocitose. O aumento do hormônio da paratireóide luminal estimula a endocitose do transportador  $\text{Na}^+$ -Pi-IIa, levando à fosfatúria<sup>30</sup>. A perda urinária de vitamina D levaria a uma variação dos níveis de vitamina D ativa. Esse desequilíbrio de vitami-



Quadro 7.1 – Alterações genéticas renais associadas à hipocalcemia e à hipercalemia.

Doença	Herança	Gene	Produto gênico
Liddle	Autossômica dominante	SCNN1B SCNN1G	ENaC
Bartter tipo I	Autossômica recessiva	SLC12A1	NKCC2
Bartter tipo II	Autossômica recessiva	KCNJ1	ROMK
Bartter tipo III	Autossômica recessiva	CLCNKB	CIC-Kb
Bartter tipo IV	Autossômica recessiva	BSND	barttin
Bartter tipo V (Bartter-like)	Autossômica dominante	CASR	CaSR
ATR tipo I	Autossômica dominante	SLC4A1	AE <sub>1</sub>
ATR tipo I	Autossômica recessiva	ATP6V1B1 ATP6VOA4	Subunidade B1 da H <sup>+</sup> ATPase Subunidade a4 da H <sup>+</sup> ATPase
ATR tipo II	Autossômica dominante	SLC9A3	NHE-3
ATR tipo III	Autossômica recessiva	CA2	Anidrase carbônica tipo II
ATR tipo IV Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I	Autossômica dominante	MLR	Receptor mineralocorticoide
	Autossômica recessiva	SNCC1A SNCC1B SCNN1G	Subunidade α do ENaC Subunidade β do ENaC Subunidade γ do ENaC
Acidose tubular renal tipo IV Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II	Autossômica dominante	WNK1 WNK4	WNK1 cinase WNK4 cinase

ATR = acidose tubular renal.

na D poderia explicar a hipercalemiúria e a nefrolitíase<sup>5,14</sup>. A disfunção do CLC-5 na porção espessa da alça de Henle seria outra explicação para a hipercalemiúria, já que essa porção do túbulo é o maior sítio de reabsorção de cálcio<sup>26</sup>. O tratamento é feito com suplemento de fósforo. Doses baixas de vitamina D podem ser usadas. A hidroclorotiazida deve ser usada com cautela, já que alguns pacientes têm hipocalcemia no início do quadro<sup>30</sup>.

**Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalemiúria** – é uma desordem autossômica recessiva rara, caracterizada pela diminuição da reabsorção de fosfato. A mutação ocorre no gene SLC34A1, que codifica o co-transportador sódio-fósforo tipo 2a (Na<sup>+</sup>Pi-IIa), ou no gene SLC34A3, que codifica o co-transportador sódio-fósforo tipo 2c (Na<sup>+</sup>Pi-IIc). Clinicamente, o paciente apresenta atraso do crescimento, raquitismo ou osteomalacia. Há fosfatúria, hipofosfatemia, aumento dos níveis séricos de vitamina D e hipercalemiúria. A hipercalemiúria, assim como na doença de Dent, pode predispor à nefrocalcinose e à litíase renal<sup>14</sup>. Devido ao aumento da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, a paratireóide apresenta-se suprimida<sup>30</sup>. O tratamento com suplemento de fósforo, 1 a 2,5g/dia, restitui o nível sérico de fósforo, reduzindo o de vitamina D, acelera o crescimento e as manifestações clínicas de raquitismo ou osteomalacia desaparecem.

#### HIPOFOSFATEMIA SEM HIPERCALCIÚRIA

Recentes estudos mostraram que existe uma nova classe de fatores reguladores do fosfato, os fatores fosfatúricos, denominados de fosfatôninas e que estão relacionados com doenças hipofosfatêmicas como o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), o raquitismo hipofosfatêmico dominante, a osteomalacia oncogênica hipofosfatêmica e a hipofosfatemia autossômica recessiva<sup>31</sup>. Esses fatores incluem o fator de crescimento fibroblástico (FGF-23) e o FRP<sub>4</sub> (*secreted frizzled-related protein*), além de reduzirem diretamente a reabsorção de fosfato, e suprimem a 25(OH) vitamina D α-hidroxilase e conseqüentemente a formação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

**Raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X** – resulta de uma mutação no gene PHEX<sup>32,33</sup> (*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome*), gene regulador de fosfato homólogo a endopeptidases no cromossomo X. O PHEX é expresso nos osteoblastos, odontoblastos, ovário, pulmão, paratireóides, cérebro e músculo, mas não é expresso no rim. Na ausência funcional do PHEX, há uma expressão inadequada e elevação dos níveis circulantes das fosfatôninas. Portanto, foi sugerido que o PHEX estaria envolvido na clivagem e na inativação das fosfatôninas<sup>34,35</sup>. O

raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao cromossomo X é caracterizado por atraso do crescimento, raquitismo ou osteomalacia. Os níveis de calcitriol estão inadequadamente baixos ou normais, na vigência de hipofosfatemia. O nível sérico do hormônio da paratireóide apresenta-se normal e o de cálcio pode estar normal ou baixo<sup>32,35</sup>. O tratamento é feito com suplemento oral de fósforo e calcitriol, com monitorização dos níveis séricos. Esse tratamento está longe do ideal, já que a resolução completa do raquitismo raramente ocorre.

**Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante** – é caracterizado, assim como o raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X, por hipofosfatemia, fosfatúria, nível de vitamina D normal ou baixo, raquitismo e osteomalacia. O paciente pode apresentar ainda dor óssea, deformidades nas extremidades e fraqueza muscular<sup>35</sup>. O raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante está relacionado com mutações do fator de crescimento do fibroblasto, FGF-23 (*fibroblast growth factor*). O FGF-23 é expresso no cérebro, timo, intestino delgado, coração, fígado, linfonodos, tireóide, paratireóide e medula óssea<sup>34</sup>. O efeito do FGF-23 no co-transportador Na<sup>+</sup>P não está claro, mas sabe-se que a administração de FGF-23 recombinante em ratos promove fosfatúria e diminuição dos níveis séricos de fósforo. O número de co-transportadores Na<sup>+</sup>Pi-IIa reduz-se após a administração crônica de FGF-23. A expressão por tempo prolongado do FGF-23 aumenta a concentração do hormônio da paratireóide e diminui os níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, em estudos experimentais. Como os níveis de FGF-23 estão aumentados no raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e também na osteomalacia oncogênica, foi sugerido que o FGF-23 representaria uma fosfatonina<sup>31</sup>. O tratamento do raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante é semelhante ao do raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X e consiste na combinação de fósforo e vitamina D<sup>34</sup>.

**Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo** – apresenta parâmetros clínicos, bioquímicos e histomorfométricos semelhantes ao raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X e ao raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. No entanto, a análise do DNA de três famílias afetadas sugeriu um tipo de herança autossômica recessiva com a mutação do gene 4q21 que codifica a matriz protéica da dentina (DMP1, *dentin matrix protein 1*). O nível sérico de FGF-23 apresentou-se elevado nos pacientes homocigotos para a mutação no DMP1, sugerindo que o DMP1 regula a expressão do FGF-23<sup>36</sup>.

**Raquitismo dependente de vitamina D tipo I ou pseudo-hipovitaminose D tipo I** – é uma desordem autossômica recessiva causada por uma mutação inativadora do gene que codifica a 1 $\alpha$ -hidroxilase vitamina D<sub>3</sub>, responsável pela síntese da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, através da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub><sup>37,39</sup>. É caracterizado por hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatireoidismo e aminoacidúria. Aparece em crianças nos

primeiros meses de vida, com hipocalcemia grave, convulsões, fraqueza muscular, atraso do crescimento e achados típicos de raquitismo nas imagens radiológicas<sup>40</sup>. O raquitismo por pseudo-hipovitaminose D difere dos outros tipos de raquitismo hereditário porque o nível sérico da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> está muito baixo ou indetectável, e o da 25(OH)D<sub>3</sub>, normal ou aumentado<sup>37,40,41</sup>, sugerindo um defeito na atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase 25(OH)D<sub>3</sub> causada pela mutação no gene CYP27B1. O tratamento com calcitriol é necessário para a correção do raquitismo<sup>38,40</sup>.

**Raquitismo dependente de vitamina D tipo II ou pseudo-hipovitaminose D tipo II** – é uma doença que resulta da mutação no gene que codifica o receptor da vitamina D. Pacientes com pseudo-hipovitaminose tipo II têm um aumento importante dos níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e respondem pobremente às doses de calcitriol usadas no tratamento. Na dependência do tipo de defeito resultante da mutação, o paciente responderá ou não às doses de calcitriol, que é o tratamento de escolha<sup>38,41</sup>. A presença de alopecia está associada à forma grave da doença, mas sua relação com a resistência da vitamina D não está muito clara. Existem também casos descritos com o receptor da vitamina D normal provocados por uma “rinucleoproteína nuclear” que interfere com a interação receptor da vitamina D-DNA. Esses pacientes não apresentam alopecia. O suplemento de cálcio pode ser usado para os pacientes que não respondem ao tratamento com vitamina D<sup>38</sup>. A seguir, no quadro 7.2 são apresentados os defeitos genéticos associados às tubulopatias com perda de fósforo.

## DISTÚRBO NO TRANSPORTE DE CÁLCIO

### HIPERCALCEMIA

**Hipercalcemia com hipocalciúria** – a doença hipercalcêmica hipocalciúrica familiar benigna (FHH) é uma síndrome autossômica dominante, de apresentação branda e na grande maioria dos casos é assintomática, muitas vezes diagnosticada incidentalmente quando o paciente faz exames de rotina<sup>42</sup>. É causada por uma mutação inativadora do gene que codifica o receptor de cálcio (CaSR, um receptor de membrana celular acoplado à proteína G) expresso na paratireóide e nos rins, fundamental na homeostase de cálcio. O CaSR é um sensor de cálcio, que em condições de cálcio sérico elevado suprime a liberação do hormônio da paratireóide. Quando da inativação do receptor, a ligação do cálcio a esse não reduz a secreção do hormônio da paratireóide. No rim, onde os receptores de cálcio são expressos na membrana basolateral da porção espessa da alça de Henle, na membrana luminal das células dos ductos coletores e também em outras porções do néfron, a mutação inativadora faz com que a hipercalcemia não resulte em hipercalcúria e sim em aumento da reabsorção de cálcio (hipocalciúria) e magnésio<sup>43</sup>. Em crianças heterocigotas há hipercalcemia, hipocalciúria e hiper magnesemia. Há relatos de que a doença hipercalcêmica pode causar pan-

Quadro 7.2 – Defeitos genéricos renais associados à hipofosfatemia.

Doença	Sigla	Herança	Gene	Produto gênico
Doença de Dent ou raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X	XRN	Recessiva ligado ao X	CLCN5	CLC-5
Raquitismo hereditário hipofosfatêmico com hipercalcúria	HHRH	Autossômica recessiva	SLC34A1 SLC34A3	Na <sup>+</sup> Pi IIa Na <sup>+</sup> Pi IIc
Raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X	XLH	Dominante ligado ao X	PHEX	?
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante	ADHR	Autossômica dominante	FGF-23	FGF-23
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo	ARHR	Autossômica recessiva	DMP1	Matriz da dentina
Pseudo-hipovitaminose D tipo I	VDDR I	Autossômica recessiva	CYP27B1 1	1 $\alpha$ -hidroxilase 25(OH)D <sub>3</sub>
Pseudo-hipovitaminose D tipo II	VDDR II	Autossômica dominante	VDR	VDR

creatite, mas questiona-se a possibilidade de a hipercalcemia ser um achado nos exames de rotina de um paciente com pancreatite e que tenha essa doença previamente<sup>42</sup>. O paciente com doença hipercalcêmica apresenta hipercalcemia com níveis séricos de hormônio da paratireóide normais ou discretamente elevados, sem resposta à paratireoidectomia. O fósforo pode estar normal ou discretamente diminuído. O que diferencia a doença hipercalcêmica do hiperparatireoidismo primário é a ausência de osteopenia, hipostenúria ou outros sinais de hipercalcemia, comumente vistos no hiperparatireoidismo primário. Além disso, na doença hipercalcêmica a fosfatase alcalina sérica e a excreção urinária de AMP cíclico estão normais<sup>1,42</sup>. A doença hipercalcêmica hipocalciúrica familiar benigna é de curso benigno. Não está indicada paratireoidectomia parcial ou qualquer outro procedimento agressivo.

**Hiperparatireoidismo neonatal grave** – é a forma homozigota da mutação do CaSR<sup>44</sup>, caracteriza-se por hipercalcemia muito grave, manifestando-se em recém-nascidos ou lactentes até os 6 meses. O cálcio urinário é baixo, há atraso de crescimento, desmineralização óssea e fraturas. É uma condição grave com indicação precoce de paratireoidectomia<sup>45</sup>.

## HIPOCALCEMIA

**Hipocalcemia autossômica dominante** – é uma desordem autossômica dominante<sup>46</sup> caracterizada pelo aumento da excreção urinária de cálcio com concentrações séricas de cálcio abaixo do nível normal. Contrariamente à doença hipercalcêmica hipocalciúrica familiar benigna, é causada por uma mutação ativadora do gene que codifica o CaSR. Nessa síndrome familiar, a paratireóide fica hiper-responsiva ao Ca<sup>++</sup> extracelular e a ativação do receptor ocorre mesmo com níveis normais ou baixos de cálcio sérico e o cálcio urinário fica elevado. O achado de hipocalcemia com níveis do hormônio da paratireóide baixos e redução marcada da excreção de cálcio urinário sugerem hipocalcemia autossômica do-

minante, que pode ser confirmada por análise da mutação CaSR. O paciente geralmente é assintomático. É importante diferenciar a hipocalcemia autossômica dominante do hiperparatireoidismo, porque o tratamento com vitamina D para corrigir a hipocalcemia pode levar a hipercalcúria, nefrocalcinose e perda da função renal. Os pacientes com hipocalcemia autossômica dominante podem apresentar um defeito na reabsorção tubular de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup><sup>44</sup>, com conseqüente perda desse eletrólito, e o balanço negativo de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> leva, conseqüentemente, a hiperaldosteronismo secundário e hipocalcemia, simulando síndrome de Bartter (síndrome Bartter-like) que alguns autores chamam síndrome de Bartter tipo V<sup>5,18,47</sup>. O tratamento deve ser reservado a pacientes sintomáticos e a vitamina D deve ser dada somente para o alívio dos sintomas e não para normalizar a calcemia, porque, além das complicações citadas acima, o paciente com hipocalcemia autossômica dominante e nível sérico de cálcio normal apresenta poliúria, polidipsia e desidratação, provavelmente pelo aumento da atividade do CaSR mutante, no ducto coletor<sup>44</sup>. Em pacientes com hipercalcúria persistente, apesar do tratamento, pode ser usado diurético tiazídico<sup>48</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheinman SJ, Woodford LMG, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; 340: 1177-1187.
2. Velez MB, Curtis JJ, Warnock DG. Liddle's syndrome revisited – a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 1994; 330: 178-181.
3. Warnock DG. Liddle syndrome – an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998; 53: 18-24.
4. Soriano JR, Vallo A, Aguirre M. Bone mineral density and bone turnover in patients with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1120-1125.
5. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G et al. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 963-986.
6. Vaisbich MH, Fujimura MD, Kock VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 858-863.



7. Sartori M, Parotto E, Bonso E *et al*. Autonomic nervous system function in chronic hypotension associated with Bartter and Gitelman syndromes. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 330-335.
8. Konrad M, Voolmer M, Lemmink HH *et al*. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1449-1459.
9. Izzedine H, Tankere F, Vacher VL *et al*. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65: 369-385.
10. Amirlak J, Donson KP. Bartter syndrome: an overview. *Q J Med* 2000; 93: 207-215.
11. Cortesi C, Bettinelli A, Emma F *et al*. Severe syncope and sudden death in children with inborn salt-losing hypokalaemic tubulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1981-1983.
12. Mensenkamp AR, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 524-529.
13. Nijenhuis T, Vallon V, Kemp A *et al*. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalcemia and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1651-1658.
14. Soriano JR. Renal tubular acidosis – the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160-2170.
15. Ring T, Frishe S, Nielsen S. Clinical review: renal tubular acidosis – a physicochemical approach. *Crit Care* 2005; 9: 573-580.
16. Zanzadzi J. Permeability defect with Bicarbonate leak as a mechanism of immune – related distal renal tubular acidosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:527-532.
17. Khositseth S, Sirikanerat A, Wongbenjarat K *et al*. Distal renal tubular acidosis associated with anion exchanger 1 mutations in children in Thailand. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 841-850.
18. Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int* 2007; 72:1065-1072.
19. Cheidde L, Vieira C, Lima PRM *et al*. A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis. *Pediatrics* 2003; 112: 1361-1367.
20. DuBose TD. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis and the AE1 gene. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1190-1197.
21. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 679-686.
22. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2171-2177.
23. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2399-2414.
24. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 3-17.
25. Igarashi T, Gunther N, Sekine T *et al*. Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's disease. *Kidney Int* 1998; 54: 1850-1856.
26. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked Nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 787-793.
27. Cox JPD, Yamamoto K, Christie PT *et al*. Renal chloride channel, CLCN5, mutations in dent's disease. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1536-1542.
28. Morimoto T, Uchida S, Sakamoto H *et al*. Mutations in CLCN5 chloride channel in Japanese patients with low molecular weight proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 1997; 9: 811-818.
29. Lloyd SE, Gunther W, Pearce SHS *et al*. Characterisation of renal chloride channel, CLCN5, mutations in hypercalciuric nephrolithiasis (Kidney stones) disorders. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1233-1239.
30. Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule. In Brenner BM (ed). *Bremer & Rector's The Kidney*, 7<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2004, vol 1, pp 1697-1741.
31. Schiavi CS, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1-14.
32. Vaisbich MH, Koch VH. Hypophosphatemic rickets results of a long term follow-up. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 230-234.
33. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1082-1095.
34. Tenenhouse HS, Murer H. Disorder of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 240-247.
35. Beur HSJ, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2467-2473.
36. Depiereux BL, Bastepe M, Pagès AB *et al*. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone maciophage tubular renalin protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006; 38: 1248-1250.
37. Yoshida T, Monkawa T, Tenenhouse HS *et al*. Two novel 1 $\alpha$  hydroxylase mutation in French-Canadians with vitamin D dependency rickets type 1. *Kidney Int* 1998; 54: 1437-1443.
38. Guise AT, Mundy GR. Evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 80: 1473-1478.
39. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 $\alpha$  hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol* 2000; 25: 141-148.
40. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A *et al*. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$  hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998; 338: 653-661.
41. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
42. Heath H. Familial benign hypercalcemia – from clinical description to molecular genetics. *West J Med* 1994; 160: 554-561.
43. Hebert CS. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996; 50: 2129-2139.
44. Brown EM, Pollak M, Seidman CE *et al*. Calcium ion sensing cell surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333: 234-240.
45. Ward BK, Cameron FJ, Magno AL *et al*. A novel homozygous deletion in the calcium-sensing receptor ligand-binding domain associated with neonatal severe hyperparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 93-100.
46. Pearce SHS, Williamson C, Kifor O *et al*. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335: 1115-1122.
47. Poussou RV, Huang C, Hulin P *et al*. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2259-2266.
48. Sato K, Hasegawa Y, Nakae J *et al*. Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3068-3073.



# INFLUÊNCIA DA MASSA MUSCULAR SOBRE A CREATININA E A CISTATINA SÉRICAS

Alessandra Calábria Baxmann  
Ita Pfeferman Heilberg



## INTRODUÇÃO

A avaliação adequada da função renal é muito importante para o diagnóstico das doenças renais, para nortear o tratamento das nefropatias e a tomada de decisão no que se refere ao início da terapêutica renal substitutiva, e também para adequar a dose de medicações em pacientes com insuficiência renal crônica estabelecida.

A avaliação do ritmo de filtração glomerular é considerada como o melhor indicador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes<sup>1</sup>. O ritmo de filtração glomerular pode ser mensurado utilizando-se diferentes marcadores de filtração, tais como inulina, <sup>125</sup>I iotalamato, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA e ioexol<sup>2</sup>. No entanto, os testes padrão-ouro que utilizam tais marcadores apresentam algumas desvantagens, como o elevado custo, disponibilidade limitada, execução trabalhosa e, em alguns, uso de radioatividade, com a conseqüente necessidade de manuseio especial.

Para a definição de condutas terapêuticas diante de pacientes com nefropatias ou mesmo no grande contingente de indivíduos em que se deseja afastar a existência de nefropatia incipiente, nortear o uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, em pesquisas ou estudos epidemiológicos, ou mesmo na avaliação de progressão de doença renal preexistente, faz-se necessário determinar com precisão a taxa de filtração glomerular.

Entretanto, não existem indicadores adequados que sejam ao mesmo tempo precisos, poucos invasivos e com elevada sensibilidade e especificidade. Em função de tais dificuldades, a determinação da creatinina sérica e da depuração de creatinina, devido à facilidade técnica, tornou-se o método mais comumente utilizado na prática clínica para se avaliar a taxa de filtração glomerular, apesar de os níveis de uréia sérica também poderem ser utilizados para esse fim.

Na impossibilidade de coleta de urina de 24 horas para a determinação da depuração (*clearance*) de creatinina, tem sido recomendada a utilização de fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular, que se baseiam no valor de creatinina sérica associado a dados como idade, sexo, raça e peso<sup>3-10</sup>. Dentre as várias fórmulas existentes, a mais utilizada em crianças é a de Schwartz<sup>7-9</sup>, e em adultos, a de Cockcroft-Gault<sup>10,11</sup> e a derivada do estudo de Modificação de Dieta em Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease*), o MDRD<sup>4</sup>.

Entretanto, a creatinina sérica, apesar de ser um bom marcador de filtração glomerular, não é sensível para detectar reduções leves ou moderadas no ritmo de filtração glomerular, além de não representar a função renal real em pacientes com doença renal crônica<sup>1</sup>. Shemesh *et al*<sup>12</sup> avaliaram a confiabilidade de marcadores de filtração glomerular em doença renal crônica e observaram que era necessária uma redução superior a 50% na filtração glomerular antes de ocorrer o aumento na creatinina sérica para níveis superiores a 1,4mg/dL. Recentemente, Pierrat *et al*<sup>13</sup> enfatizaram que a fórmula de Cockcroft-Gault é um parâmetro preditivo da função renal, devendo ser considerada apenas como uma estimativa do ritmo de filtração glomerular corrigido pela superfície corporal.

Assim como muitos indivíduos com doença renal crônica podem manter níveis de creatinina sérica na faixa da normalidade apesar de terem função renal já significativamente diminuída, indivíduos saudáveis também apresentam, por vezes, discreta elevação da creatinina, não sendo possível determinar de maneira adequada se tal elevação é ou não indicativa de doença renal.

Os níveis séricos de creatinina podem variar com a dieta<sup>14</sup> e uso de certas medicações que interferem sobre a excreção renal da creatinina. Outro parâmetro que exerce influência importante sobre a creatinina sérica é

a massa muscular. A quantidade de massa muscular é extremamente variável entre indivíduos idosos e crianças<sup>15-19</sup>, e pode ser substancialmente modificada pelo exercício físico<sup>20</sup>.

Entretanto, apesar da influência importante da massa muscular sobre o valor da creatinina sérica, as diferentes fórmulas utilizadas para a estimativa de função renal não levam em consideração a composição corporal.

A cistatina C é um marcador endógeno de filtração glomerular e tem sido considerada como um potencial substituto para a creatinina sérica. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13kDa), que é livremente filtrada e metabolizada após a reabsorção tubular com apenas pequenas quantidades excretadas na urina. Conseqüentemente, a depuração urinária de cistatina não pode ser medida. Estudos têm reportado que as vantagens em se utilizar a cistatina são que ela é menos influenciada pela idade, sexo e massa muscular, em comparação a creatinina sérica<sup>21-26</sup>.

### CLEARANCE DE CREATININA

O uso da creatinina como um marcador do ritmo de filtração glomerular foi idealizado em 1926 por Rehberg<sup>27</sup>, que empregou a administração exógena de creatinina. Posteriormente, Popper e Mandel<sup>28</sup>, em 1937, passaram a adotar o uso do *clearance* endógeno de creatinina. Mais de meio século depois, a dosagem de creatinina e sua depuração continuam sendo muito importantes em nossos dias como marcadores de função renal, e ainda são motivo de estudos e discussões<sup>29</sup>.

### METABOLISMO DA CREATININA

Em circunstâncias normais, a creatinina (massa molecular de 113 dáltons) é eliminada somente por excreção renal. Somente em pacientes com insuficiência renal grave ocorre eliminação extra-renal de creatinina. Sendo assim, a produção da creatinina em indivíduos sadios pode ser estimada a partir da sua excreção urinária. A creatina, precursora da creatinina, é sintetizada no fígado, e sua forma circulante é capturada ativamente pelo músculo e outros tecidos. O músculo contém aproximadamente 98% do *pool* total de creatina do organismo, armazenando 60 a 70% sob a forma de fosfocreatina, e o restante como creatina livre. Pequenas quantidades de creatina são mensuráveis no fígado, rim, cérebro, e fluidos corporais. A concentração sérica em adultos varia de 1,6 a 7,9mg/L. A creatina é livremente filtrada e ativamente reabsorvida pelo rim, e a excreção de creatina urinária é usualmente < 100mg/24h. A excreção de creatina aumenta em doenças associadas com alterações no metabolismo muscular<sup>30</sup>.

A creatinina é formada a partir da desidratação não-enzimática da creatina muscular. O *turnover* da creatina em homens sadios é regularmente constante, em média de 1,6 a 1,7% do *pool* total de creatina por dia<sup>14,30</sup>. Sendo assim, um homem de 70kg com *pool* total de creatina de 120g e *turnover* de 1,6% por dia produz 1,9g de creatini-

na por dia. De modo geral, o homem saudável excreta em torno de 1,5g/dia, e a mulher, 1,2g/dia de creatinina. Entretanto, esses valores podem modificar-se de acordo com a massa muscular e com a dieta.

### FATORES QUE ALTERAM A CREATININA SÉRICA E URINÁRIA

**Dieta** – a alimentação contribui com três componentes que podem alterar a excreção urinária de creatinina: 1. proteínas que contenham arginina e glicina, que por serem precursores modulam transaminases com conseqüente aumento na produção de guanidoacetato e de creatina, sem causar modificações musculares diretas; 2. creatina propriamente dita, que leva a um aumento direto no *pool* de creatina muscular e, conseqüentemente, elevação da excreção urinária de creatinina; 3. creatinina dietética que logo após ser absorvida é excretada prontamente<sup>14,31,32</sup>. De modo semelhante ao que acontece com a excreção urinária, os níveis séricos de creatinina também variam com a dieta, aumentando com o consumo de carne e de creatina<sup>14</sup>.

**Composição corporal** – a composição corporal do homem pode ser quimicamente separada em: massa gorda (gordura corporal) e massa magra (massa livre de gordura). Subtraindo-se a gordura corporal do peso corporal do indivíduo, obtém-se a massa magra que, por sua vez, é constituída por proteínas, água intra e extracelular, e conteúdo mineral ósseo. Outro parâmetro também valorizado é a massa celular corporal, que corresponde à massa magra sem o conteúdo mineral ósseo e a água extracelular.

Existem vários métodos de referência para a mensuração desses compartimentos corporais, como a hidrodensitometria, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, a densitometria por duplo fóton, a análise de ativação de nêutrons, a contagem total de potássio e a diluição de isótopos<sup>33</sup>. No entanto, todos esses apresentam custo elevado, requerem alta tecnologia, local apropriado, avaliadores especializados, além de algumas técnicas serem invasivas. Conseqüentemente, tais métodos tornam-se limitados para a aplicação na prática clínica e em estudos populacionais.

Desse modo, os métodos indiretos de avaliação da composição corporal, como a bioimpedância elétrica e a técnica de medida das pregas cutâneas<sup>33</sup>, tornaram-se os métodos mais utilizados na rotina clínica, em protocolos de pesquisa e estudos epidemiológicos, considerando que apresentam baixo custo operacional, não são invasivos e de fácil utilização.

O total de massa muscular é o determinante mais importante do *pool* total de creatina e conseqüentemente da produção de creatinina<sup>34</sup>. A excreção de creatinina tem uma relação muito próxima com a massa muscular, porque a formação de creatinina ocorre quase exclusivamente no músculo. Sendo assim, teoricamente a excreção urinária é o índice mais específico para definir a massa muscular, desde que a coleta de urina seja realizada corretamente<sup>35,36</sup>.

A concentração sérica de creatinina também é criticamente dependente da massa muscular: sua concentração sérica pode permanecer dentro dos valores de referência, a despeito de uma importante diminuição da função renal em pacientes com massa muscular diminuída e vice-versa.

**Atividade física** – a quantidade de massa muscular é extremamente variável entre os indivíduos<sup>15-19</sup> e pode ser substancialmente modificada pelo exercício físico. Slentz *et al*<sup>20</sup> demonstraram que a atividade física influencia diretamente sobre a composição corporal, reduzindo a gordura corporal e aumentando a massa magra. Desse modo, indivíduos que praticam atividade física e atletas apresentam maior massa muscular e podem apresentar níveis mais elevados de creatinina sérica e urinária.

**Idade e sexo** – a idade<sup>15-19</sup> e o sexo também apresentam efeitos importantes sobre a produção de creatinina devido a seu impacto na massa muscular. A massa muscular diminui com o avançar da idade<sup>37</sup>. A maior massa muscular presente nos homens contribui para a maior produção de creatinina e excreção renal em comparação as mulheres<sup>10</sup>. Idade, sexo, etnia e obesidade afetam a relação entre creatinina sérica, massa muscular/peso corporal e o ritmo de filtração glomerular.

**Interferências analíticas e problemas de padronização** – a medida da creatinina sérica sofre uma série de interferências analíticas<sup>30</sup> e problemas significativos no que se refere à padronização<sup>38</sup>. O método mais usado para a dosagem de creatinina, o do picrato alcalino, também detecta outros cromógenos não-creatinínicos (aproximadamente 0,2mg/dL)<sup>39</sup>. Além disso, ela não é considerada um marcador perfeito de filtração glomerular, uma vez que é regularmente secretada e algumas vezes reabsorvida pelos túbulos renais<sup>40</sup>. Embora a descrição da secreção tubular de creatinina tenha sido feita há mais de meio século<sup>41</sup> e enfatizada recentemente<sup>12</sup> sua contribuição para a excreção de creatinina resultando em superestimativa do ritmo de filtração glomerular por vezes é ignorada.

Conseqüentemente, a sensibilidade da creatinina sérica para a detecção de doença renal crônica é pobre<sup>12</sup>. A creatinina sérica falhará na identificação de metade dos pacientes em estágio 3 de doença renal crônica (ritmo de filtração glomerular 30-59mL/min/1,73m<sup>2</sup>), e seu desempenho é ainda pior em certos grupos de pacientes (por exemplo, indivíduos idosos, considerando que a massa muscular declina com o avançar da idade)<sup>37,42</sup>.

A depuração de creatinina apresenta maior sensibilidade para detecção da disfunção renal em comparação à medida da creatinina isolada. Entretanto, ela requer uma coleta de urina de 24 horas, que é bastante inconveniente, desagradável para o paciente e freqüentemente difícil de realizar corretamente. Valores imprecisos ocorrem devido ao esvaziamento incompleto da bexiga, falha em coletar a urina de 24 horas e amplo coeficiente de variação intra-individual<sup>15,30,43</sup>. Em adultos, o coefi-

ciente de variação intra-individual para repetidas medidas de depuração de creatinina excede 25%<sup>44</sup>. Sendo assim, inúmeras fórmulas e nomogramas foram desenvolvidos para estimar a depuração de creatinina a partir da concentração de creatinina associada a dados como idade, sexo e peso, evitando a necessidade de coleta de urina<sup>3-11</sup>. Dentre as várias fórmulas existentes, a mais utilizada em crianças é a de Schwarz<sup>7-9</sup>, e em adultos, a de Cockcroft-Gault<sup>10,11</sup> e a do estudo de Modificação de Dieta em Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease*), o MDRD<sup>4,45</sup>.

## ESTIMATIVA DO CLEARANCE DE CREATININA POR COCKROFT-GAULT

A fórmula de Cockcroft-Gault é uma das mais fáceis e mais amplamente utilizadas. Os autores desenvolveram a fórmula a partir de 249 pacientes (239 homens e 10 mulheres) que possuíam duas determinações da depuração de creatinina que diferiam em menos de 20% uma da outra. A origem étnica desses indivíduos não foi estabelecida, mas é muito provável que todos os indivíduos fossem caucasianos. A média das duas creatininas séricas e das duas depurações de creatinina foram utilizadas para desenvolver a fórmula utilizando uma análise de regressão, considerando a idade e o peso dos pacientes. A creatinina foi medida utilizando a reação de Jaffe (*technicon autoanalyser method N-11B*). Redução de 15% foi recomendada quando a fórmula fosse aplicada em mulheres com base na teoria de que mulheres possuem em torno de 15% menos massa muscular que os homens<sup>46</sup>.

A equação de Cockcroft-Gault sistematicamente superestima a taxa de filtração glomerular, uma vez que foi desenvolvida para estimar a depuração de creatinina e não a taxa de filtração glomerular. Além disso, devido à inclusão do peso corporal no numerador como medida da massa muscular, a equação superestima a depuração de creatinina em indivíduos edematosos ou obesos. Pode também superestimar a depuração de creatinina em indivíduos com baixa produção de creatinina (pacientes desnutridos) e subestimar a depuração em indivíduos com maior produção de creatinina (indivíduos bem nutridos e com maior massa muscular).

## ESTIMATIVA DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR PELO MDRD

A equação do MDRD com seis variáveis<sup>4</sup> resultou de uma análise retrospectiva do estudo do MDRD, um estudo controlado multicêntrico sobre o efeito da restrição de proteína na dieta e o controle da pressão arterial sobre a progressão da doença renal. O ritmo de filtração glomerular foi determinado em 1.628 pacientes com doença renal usando iotalamato-I<sup>125</sup>, e expresso por 1,73m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. A creatinina foi medida em um laboratório central utilizando o método de Jaffe cinético em um analisador Beckman Astra CX3. Um modelo de regressão múltipla foi utilizado para de-



terminar quais eram as variáveis que melhor prediziam o ritmo de filtração glomerular. A uréia sérica foi considerada um preditor independente do ritmo de filtração glomerular. Além de uréia, foi também observado um efeito preditivo não explicado da concentração da albumina sérica sobre o ritmo de filtração glomerular. Esse modelo também considerava o fato de que a creatinina sérica e o ritmo de filtração glomerular diferem entre caucasianos e afro-americanos.

O fato de essa equação não incluir o peso corporal é uma vantagem em relação à fórmula de Cockcroft-Gault. Entretanto, a necessidade da medida da albumina e da uréia em adição à creatinina é claramente uma limitação para a fórmula do MDRD de seis variáveis. Desse modo, alguns pesquisadores publicaram uma nova versão simplificada da fórmula do MDRD com apenas quatro variáveis<sup>45</sup>.

Existem diferenças fundamentais entre as fórmulas de Cockcroft-Gault e do MDRD na estimativa do ritmo de filtração glomerular. A fórmula de Cockcroft-Gault foi validada, utilizando-se a depuração da creatinina como referência, enquanto a fórmula do MDRD foi comparada com o ritmo de filtração glomerular pelo iotalamato. A fórmula de Cockcroft-Gault inclui o peso e é expressa em mL/min, enquanto a do MDRD não inclui peso e é expressa em mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A fórmula de Cockcroft-Gault foi baseada em pacientes hospitalizados e com idade entre 18 e 92 anos, enquanto que a do estudo do MDRD foi desenvolvida em pacientes ambulatoriais com doença renal crônica não-diabética (ritmo de filtração glomerular médio de 40mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>47</sup>.

A fórmula de Cockcroft-Gault tem sido utilizada há mais de 25 anos e já está implantada na prática clínica. Por outro lado, a experiência com a fórmula do MDRD é relativamente recente. Entretanto, ambas as equações apresentam uma série de limitações quanto a seu uso para estimar corretamente a função renal. As duas equações apresentam um desempenho melhor em menores níveis de ritmo de filtração glomerular (estágios 3 a 5 de doença renal crônica), com a fórmula do MDRD apresentando resultados mais precisos e maior acuidade em comparação à fórmula de Cockcroft-Gault, a qual tende a superestimar o ritmo de filtração glomerular<sup>48-50</sup>. Contudo, em um estudo de pessoas idosas, resultados opostos foram observados com a fórmula de Cockcroft-Gault, aparentemente subestimando o ritmo de filtração glomerular e superestimando a fórmula do MDRD<sup>51</sup>.

Em pacientes com função renal normal ou menos comprometida, a precisão da estimativa do MDRD é pobre, tendendo a subestimar o valor real do ritmo de filtração glomerular na maioria dos estudos<sup>1,48,52,53</sup>. O viés da estimativa por meio da equação de Cockcroft-Gault varia, apresentando resultados menores do que o real em alguns estudos<sup>1,48,53</sup> e maiores<sup>49,54</sup> em outros.

Algumas hipóteses gerais para explicar o desempenho das fórmulas podem ser propostas. Ambas as fórmulas foram desenvolvidas em populações com função

renal diminuída (particularmente a do MDRD). Sendo assim, não é surpreendente que a acuidade da fórmula seja maior em níveis de ritmo de filtração glomerular parecidos com os da população que os originou. A superestimativa do ritmo de filtração glomerular por meio da fórmula do MDRD em populações idosas pode ser reflexo de menor concentração sérica de creatinina nessa população, por exemplo, devido à massa muscular reduzida ou desnutrição.

Entretanto, apesar da influência importante da massa muscular sobre o valor da creatinina sérica, as diferentes fórmulas utilizadas para a estimativa de função renal não levam em consideração a composição corporal.

## CISTATINA

A cistatina C é um marcador endógeno de filtração glomerular e tem sido considerada como um potencial substituto para a creatinina sérica. A cistatina C é uma proteína de peso molecular de 13.000 dáltons, produzida em ritmo bastante constante e eliminada do plasma por filtração glomerular. Nos glomérulos, seu coeficiente de filtração está próximo de 1,0, sendo quase totalmente reabsorvida e catabolizada nos túbulos contornados proximais, como ocorre com outras proteínas de baixo peso molecular. Conseqüentemente, a depuração urinária de cistatina não pode ser medida. Estudos têm reportado que as vantagens de se utilizar a cistatina são que ela é menos influenciada pela idade, sexo e massa muscular em comparação à creatinina sérica<sup>21,22</sup>. As concentrações séricas de cistatina permanecem constantes até os 50 anos de idade. Além disso, sua variação diurna é insignificante e seus níveis não sofrem alterações em condições inflamatórias<sup>55</sup>.

Entretanto, se a cistatina sérica é ou não influenciada pela composição corporal ainda é um assunto controverso<sup>56</sup>, com alguns investigadores sugerindo alguma associação<sup>57,58</sup> e outros não encontrando nenhuma associação entre a cistatina e a massa magra corporal<sup>21-26</sup>. Como mencionado recentemente por Shlipak<sup>56</sup>, embora os achados de Macdonald *et al*<sup>58</sup> indiquem uma potencial influência da massa magra corporal sobre a cistatina sérica, um simples ajuste pela área de superfície corporal poderia ter eliminado tal influência. Além disso, no estudo de Macdonald *et al*, a massa magra foi determinada por meio da densitometria por duplo fóton, que não é o método mais adequado para avaliar a composição corporal em pacientes com doença renal crônica devido às constantes mudanças na hidratação.

Estudos realizados para comparar a concentração de cistatina em relação a outros marcadores de filtração glomerular observaram que a cistatina apresentou melhor correlação com a medida de filtração glomerular do que a creatinina sérica<sup>59,60</sup>. Além disso, uma metanálise baseada em 46 estudos realizados em adultos e crianças demonstrou que a cistatina é um marcador de função renal superior à creatinina sérica<sup>61</sup>.



Em um estudo recente realizado em nosso Serviço, para avaliar a influência da massa muscular sobre a creatinina sérica e urinária e sobre a cistatina sérica, avaliamos a composição corporal medida por meio de bioimpedância elétrica e pregas cutâneas em 170 indivíduos saudáveis com diferentes níveis de atividade física (sedentários, atividade física leve ou atividade física moderada/intensa). Sangue, urina de 24 horas e recordatório alimentar de 24 horas foram coletados de todos os indivíduos. A creatinina sérica e urinária correlacionaram-se significativamente com o peso corporal, mas o nível de correlação com a massa magra (muscular) foi maior. Por outro lado, não houve correlação significativa entre o peso corporal e a massa magra com a cistatina. Os indivíduos com atividade física moderada/intensa apresentaram menor índice de massa corporal, maior massa magra, maior creatinina sérica, maior creatinina urinária, maior ingestão protéica e ingestão de carnes em relação aos sedentários. Por outro lado, a cistatina sérica não diferiu entre os grupos. Por meio de uma análise multivariada de co-variância, foi possível observar que houve uma relação significativa entre a massa magra e a creatinina sérica e a urinária, após ajuste para a ingestão de proteínas/carne e para a atividade física. Não houve relação significativa entre a massa magra e a cistatina sérica após o ajuste. Sendo assim, nossos dados sugerem que a massa muscular influencia de maneira importante a creatinina sérica e urinária, mas a cistatina sérica não. Desse modo, o uso da cistatina pode representar uma alternativa mais adequada para avaliar a função renal em indivíduos com maior massa quando pequena perda de função renal é suspeitada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2140-2144.
- Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 675-680.
- Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharm* 1979; 4: 200-222.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 199-205.
- Jelliffe RW, Jelliffe SM. A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine levels, age, sex, and weight. *Math Biosci* 1972; 14: 17-24.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.
- Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-526.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992; 62: 249-256.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
- Pierrat A, Gravier E, Saunders C *et al.* Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas. *Kidney Int* 2003; 64: 1425-1436.
- Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C *et al.* Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 478-494.
- Goldberg TH, Finkelstein MS. Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1430-1433.
- Brion LP, Boeck MA, Gauthier B *et al.* Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 16-21.
- Haycock GB. Creatinine, body size and renal function. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 22-24.
- Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: non-invasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr* 1986; 109: 698-707.
- Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant Jr BS. Limitations to body serum/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 709-711.
- Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL *et al.* Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 31-39.
- Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM *et al.* Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399-405.
- Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W *et al.* Cystatin C as a marker of GFR — history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G *et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-1926.
- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG *et al.* Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-318.
- Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-2031.
- Tian S, Kusano E, Ohara T *et al.* Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48: 104-108.
- Rehberg P. Studies on kidney function: II. The excretion of urea and chloride analyzed according to a modified filtration reabsorption theory. *Biochem J* 1926; 20: 461-482.
- Popper H, Mandel E. Filtration and reabsorptions leitung in der nierenpathologie. *Erg Inn Med Kinder* 1937; 53: 685-695.
- Roza FRC, Kirsztajn GM, Souza E. A história da creatinina. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 11-14.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953.
- Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. *J Nutr* 1975; 105: 428-438.
- Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: creatine pool size and turnover in relation to creatine intake. *J Nutr* 1976; 106: 371-381.
- Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537-556.

34. Heymsfield SB, McManus C, Smith J *et al.* Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 680-690.
35. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1359-1366.
36. Proctor DN, O'Brien PC, Atkinson EJ *et al.* Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. *AJP-Endo* 1999; 277: 489-495.
37. Tomlinson BE, Walton JN, Rebeiz JJ. The effects of aging or cachexia upon skeletal muscle – a histopathological study. *J Neurol Sci* 1969; 9: 321-346.
38. Lawson N, Lang T, Broughton A *et al.* Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 599-602.
39. Bastos MG. Método prático para avaliação da filtração glomerular. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 21-24.
40. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 1-25.
41. Rehberg PB. Studies on kidney function. I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447-460.
42. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 356-360.
43. Ricos C, Jimenez CV, Hernandez A. Biological variation in urine samples used for analyse measurements. *Clin Chem* 1994; 40: 472-477.
44. Brochner-Mortensen J, Rodbro P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36: 35-43.
45. Levey AS, Greene T, Kusek J *et al.* A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 0828A.
46. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-345.
47. Bastos RMR, Bastos MG. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 40-43.
48. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-937.
49. Poggio ED, Wang X, Greene T *et al.* Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459-466.
50. Froissart M, Rossert J, Jacquot C *et al.* Predictive performance of the Modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773.
51. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE *et al.* Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1012-1017.
52. Vervooort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1909-1913.
53. Ibrahim H, Mondress M, Tello A *et al.* An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1051-1060.
54. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-2580.
55. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BEP *et al.* Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow up study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1404-1412.
56. Shlipak MF. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 188-189.
57. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D *et al.* Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.
58. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani MM *et al.* GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 712-719.
59. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R *et al.* Cystatin C – a new marker of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 501-555.
60. Kilpatrick ES, Keevil BG, Addison GM. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? *Arch Dis Child* 2000; 82: 499-502.
61. Dharnidharka VR, Kwong C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-226.

# METABOLISMO DA ÁGUA NO ENVELHECIMENTO HUMANO

Antonio Carlos Leitão de Campos Castro  
Armando Miguel Júnior



## INTRODUÇÃO

O corpo do embrião humano é formado por 90% de água; o do recém-nascido, por 80%; o do adulto, por 70%; e o do idoso por 60% ou até menos. Esses dados demonstram, por si só, o quão importante é a água em nossa vida, não somente a água do meio externo, mas também a que está em nosso meio interno, aqui representando o meio ambiente de nossas células. A água é o meio de diluição de todos os solutos do corpo. Não podendo ser medida diretamente, deve-se medi-la indiretamente.

A quantidade de água corporal costuma ser expressa por meio de sua relação com o peso corporal. Tal relação pode, contudo, induzir o médico a cometer erros terapêuticos, por ocasião de reposições. Realmente, o peso corporal é um achado clínico muito utilizado nos estudos de balanços hídricos, para apontar seus excessos ou deficiências e indicar o tratamento hídrico. Mas, ele, peso, só pode ser valorizado quando for comparado com outras pesagens, as mais próximas possíveis. Altera-se por três razões:

1. massa celular, cujas modificações estão em relação direta com os fenômenos de anabolismo e catabolismo, e que devem ser estudados separadamente;
2. volume do compartimento extracelular, que é responsável direto pelo volume intracelular, por meio de sua osmolalidade (havendo osmolalidade normal, as diferenças de peso se relacionarão ao espaço extracelular);
3. conteúdo de água livre (as alterações do conteúdo devem-se à soma dos volumes extra e intracelulares), e é interpretado pela natremia.

Essas três medidas são avaliadas na prática diária, mas admite-se que determinações exatas têm pequeno valor na terapia hídrica<sup>1</sup>.

Essa avaliação da água corporal, baseada em sua relação com o peso corporal, ignora a presença do tecido gorduroso, tornando-a inexata no que diz respeito a eventuais reposições. O conteúdo gorduroso do corpo humano pode ser considerado como o fator variável mais importante no cálculo do volume líquido corporal. À medida que a proporção de gordura aumenta, a proporção de água diminui, fato que ocorre no idoso<sup>2</sup>.

Exemplo: considerando a proporção de 70% de água em um adulto normal, veremos que no mesmo adulto, agora obeso, essa porcentagem de água em relação ao peso poderá cair para até 38%, mesmo que a quantidade total de água não se modifique. Assim,

$$60\text{kg} - 70\% = 42 \text{ litros de água}$$

$$110\text{kg} - 38\% = 42 \text{ litros de água}$$

Questão de interpretação, mas que pode trazer muita confusão no tratamento, alterando a morbimortalidade! Assim, uma das idéias é a de se relacionar o teor de água com o peso "ideal" e não o "atual". O peso dito "ideal", função de características individuais como sexo, altura, idade, é obtido a partir de tabelas-padrão.

Recomenda-se a ingestão de 1,5 a 2 litros de água/dia, ou de 30mL/kg/dia, tomados às refeições, de preferência, ou por ocasião da ingestão de medicamentos, ao longo do dia.

Várias são as funções da água em nosso corpo. Dentre as principais, destacaríamos a de agir como um tampão térmico, em razão de seu alto índice térmico (calor específico). Esse é definido como o número de calorias que deve ser adicionado ou removido para alterar a temperatura em 1 grau centígrado. Os metais, por exemplo, apresentam esses índices térmicos bastante inferiores. Isso explica por que se colocarmos a mesma quantidade de água e de um metal diante de uma mesma fonte de calor, o metal se aquecerá muito mais. E é a explica-

ção do porquê um idoso desenvolverá hipertermia diante de uma fonte calórica (sol, por exemplo), quando um jovem exposto à mesma fonte não apresentará, na mesma intensidade, essa hipertermia (quantidade inferior de água no idoso).

Outra função da água seria a de diluir medicamentos hidrossolúveis, explicando o porquê da ocorrência mais freqüente de efeitos tóxicos que acontecem com dosagem semelhante à administrada aos mais jovens. Menos água, maior concentração.

Claro está, então, que diminuída a quantidade de água no idoso, mais ele se tornará suscetível a episódios de hipotermia e hipertermia, bem como a intoxicações medicamentosas com a mesma dose indicada para outras pessoas com maior quantidade de água corporal.

Da mesma forma, os idosos tornam-se mais suscetíveis a desidratações, pela sua menor reserva hídrica. E por terem maior área corporal de reserva, maior tendência à hiperhidratação<sup>3</sup>.

Dentre as causas da menor quantidade de água do idoso, destacam-se a redução da sensação de sede, mesmo quando estão, e certamente estão, submetidos a uma discreta hiperosmolalidade plasmática, com níveis mais elevados da arginina vasopressina (o hormônio antidiurético), e acompanhados de hiperosmolalidade urinária, e a maior perda de água pela urina, em razão do menor poder de concentração urinária (menor resposta à ação do hormônio antidiurético e menor hiperosmolalidade intersticial medular renal).

## DIAGNÓSTICO DOS DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ÁGUA

Para realizá-lo, utilizamo-os, na prática, a interpretação da natremia (e/ou osmolalidade plasmática)<sup>4</sup>. A natremia é considerada uma excelente marcadora da quantidade de água extracelular e, portanto, da osmolalidade plasmática, não só por ser o sódio o osmol mais freqüente, mas também por haver uma relação entre a concentração plasmática do sódio e sua osmolalidade.

Na presença de sódio plasmático concentrado e/ou osmolalidade aumentada, ocorre a liberação do hormônio antidiurético (a hipovolemia também promove), responsável pela conservação de água pelo rim.

O hormônio antidiurético é um hexapeptídeo cíclico, formado nos núcleos supra-óptico e paraventricular, e secretado pela neuro-hipófise. Interage com o receptor V2, no ducto coletor, proporcionando condições para o aumento da permeabilidade do ducto à água, pela implantação, aí, do canal de água aquaporina 2, que permite que a água passe do meio hipotônico, intraductal, para o hipertônico, intersticial. Dessa maneira, a urina é concentrada e a água pode ser conservada pelo organismo.

Portanto, a leitura da natremia é imperiosa para a avaliação do volume hídrico corporal. Contudo, sua interpretação, na maioria das vezes, é equivocada.

Seus valores considerados normais variam entre 138 e 142mEq/L. Observa-se, a partir desses números, que as unidades usadas em sua identificação são massa (mEq)

por volume<sup>5</sup>, traduzindo a relação de proporção, relativa, entre o sódio (massa) e a água (volume). Tais valores indicam, assim, concentração de sódio, e não quantidade de sódio.

Demonstram, sempre, o estado aquoso da solução (plasma), eis que hiponatremia, mesmo com carência real de sódio, indica que há excesso relativo de água livre, ou uma hipernatremia com quantidade de sódio normal, elevada ou diminuída, indica um déficit relativo de água. **Concluimos** que a concentração de sódio pode alterar-se, independentemente da sua quantidade.

Em resumo, usa-se a natremia como indicadora da osmolalidade do espaço extracelular. Para conhecermos a quantidade de sódio presente, utilizamo-os dados clínicos: pulso, freqüência cardíaca, turgor do tecido subcutâneo, edema e pressão arterial.

Qual a importância de identificarmos a osmolalidade do espaço extracelular? Como sabemos, os espaços extra e intracelulares encontram-se, normalmente, em isosmolalidade. Caso um deles altere sua osmolalidade, o outro irá, imediatamente, alterar a sua, para voltarem ao estado prévio de isosmolalidade efetiva, ou tonicidade. E como é a água que, ao atravessar livremente a membrana celular, promove esse equilíbrio, é evidente que ao promovê-lo poderá trazer, como consequência, modificações no volume das células, em particular as cerebrais. Como resultado, vai-se estabelecer edema cerebral, com hipertensão intracraniana, ou retração de massa encefálica, com desgarramento das meninges, o que pode causar hemorragia intracraniana. Todas as complicações são, potencialmente, fatais.

Assim, nas hiponatremias, corre-se o risco de desenvolver edema cerebral, e nas hipernatremias, hemorragia intracraniana<sup>6</sup>.

Há que se ter em mente, ao estudar as disnatremias, que só apresentará hipernatremia quem não tiver acesso à água, como as crianças, os idosos e os que estejam apresentando alterações da consciência. Eles não pedem para beber água, por uma ou outra razão, quando necessitam. É muito freqüente em instituições de idosos, revelando má atenção por parte dos cuidadores. A sede diminuída nos idosos e o mau funcionamento na conservação de água pelos rins favorecem a hipernatremia. Por outro lado, só apresentam hiponatremia os que têm dificuldade na eliminação renal de água livre: diminuição de massa renal (insuficiência renal), presença inadequada de hormônio antidiurético. O próprio envelhecimento pode provocar, por razões não explicadas, um quadro semelhante ao da secreção inadequada de hormônio antidiurético.

As disnatremias, por alterações primárias dos solutos, são bem menos comuns.

## HIPONATREMIA

Hiponatremia (sódio plasmático abaixo de 135mEq/L) significa excesso relativo de água em relação ao sódio. Como vimos anteriormente, seu portador pode até es-



tar com o sódio total do corpo diminuído, mas isso seria comprovado de outra maneira (turgor do subcutâneo diminuído, sudorese axilar diminuída, hipotensão arterial postural, taquiesfigmia, taquicardia). Na realidade, na hiponatremia a relação soluto/solvente pende para o solvente. A hiponatremia, no idoso, associa-se comumente com estados de hipotonicidade.

Ao analisar um caso clínico com hiponatremia real (osmolalidade plasmática baixa acompanhando a natremia baixa), devemos, inicialmente, verificar o volume líquido corporal (quantidade de sódio). Havendo alterações, os sinais e os sintomas correspondentes acompanharão o quadro clínico que se deve ao excesso hídrico.

A hiponatremia manifesta-se, habitualmente, por letargia, dificuldade na concentração intelectual, confusão mental, câimbras musculares, convulsões generalizadas e, finalmente, coma, que são sinais equivalentes ao edema cerebral. Devemos suspeitar de hiponatremia quando, inexplicavelmente, um paciente apresentar-se com quadro neurológico, sem localização. Solicitar sempre, nessas ocasiões, a determinação de natremia (osmolalidade plasmática).

Caso clínico ilustrativo: paciente de 65 anos de idade é internado por convulsões generalizadas. Familiares informam que o paciente está com o diagnóstico de adenocarcinoma broncogênico. Não está sendo medicado, no momento. Ao exame físico, não há sinais de depleção de volume ou de hipervolemia. Maciez de base pulmonar, unilateral. No quadro 9.1 apresentamos os exames de laboratório.

Quadro 9.1 – Exames de laboratório do paciente.

	Plasma	Urina
Na <sup>+</sup>	105mEq/L	90mEq/L
Cl <sup>-</sup>	70mEq/L	
K	4,0mEq/L	64mEq/L
Uréia	30mg/mL	
Creatinina	1,2mg/mL	
Glicemia	90mg/mL	

## INTERPRETAÇÃO

Como se pode deprender, não há alterações do volume líquido corporal, mas da osmolalidade plasmática (revelada pela hiponatremia). A osmolalidade sérica pode ser determinada diretamente pelo osmômetro, o que seria importante, pois, comparando-a com a osmolalidade calculada (a partir de  $2 [Na] + uréia + glicose$ ), permitiria a exclusão de pseudo-hiponatremia. Aceitemos a hiponatremia em nosso caso como real.

Ela se deve, com certeza, a excesso de água livre, pois o sódio total não se encontra alterado.

A hemodiluição provocada ocorreu ou por entrada exagerada de água para o espaço extracelular (por via oral ou a partir do espaço intracelular) ou está presente em razão da falta de eliminação urinária de água livre.

Se a água estivesse em excesso por ingestão, teríamos inibição da produção do hormônio antidiurético

(por diluição) e a osmolalidade urinária seria baixa. Calculada em nosso caso, a partir do sódio e potássio, já se mostrou superior à osmolalidade plasmática, excluindo dessa maneira tal possibilidade diagnóstica.

Então teríamos que raciocinar com aumento da secreção do hormônio antidiurético. Normalmente, a secreção deste hormônio é estimulada por depleção do volume circulante efetivo (o que não está ocorrendo em nosso caso) ou por hiperosmolalidade plasmática (tampouco ocorrendo). Cabe, então, firmar o diagnóstico de secreção inadequada de hormônio antidiurético.

A história clínica de carcinoma pulmonar dá ênfase ao diagnóstico. Vejam que, apesar da hiponatremia, não havia falta de sódio, o que tem grande significado no momento do tratamento.

Diagnóstico de hiponatremia com sódio total normal. Diante desse diagnóstico, no idoso, cabe pesquisar tumores (pulmão, pâncreas, duodeno, próstata, linfomas), abscesso de pulmão, infecção de pulmão, drogas antidepressivas, anticonvulsivantes, antineoplásicas, narcóticos, uso de clofibrato. Diante de outros casos de hiponatremia, mas com alterações de volume, no idoso, pensar em dietas hipossódicas, uso de diuréticos tiazídicos, hipotiroidismo, *diabetes mellitus* e insuficiência renal<sup>7</sup>.

## TRATAMENTO

Para que o tratamento da hiponatremia seja eficiente e seguro, devemos saber que ele difere em se tratando de hiponatremia aguda, com evolução até 24 horas, e hiponatremia crônica. Pelo seguinte motivo: na hiponatremia aguda, as modificações súbitas do volume das células cerebrais devem ser rapidamente revertidas, para que herniações cerebrais e a própria isquemia, consequência do edema cerebral que se estabelece, não provoquem a morte do paciente.

Já nas hiponatremias com evolução lenta, crônica, o cérebro se “adapta” à situação, eliminando os osmols<sup>8</sup> intracelulares (sódio, potássio, bicarbonato, cloreto) e os osmols orgânicos (glutamato, creatinina, taurina, mioinositol). Nessa ocasião, um tratamento rígido e rápido da hiponatremia inverterá a situação, passando agora a sair água do intracelular para o extracelular, por gradiente osmolal criado, pois o intracelular havia se “tornado” hipotônico, para nos defender. É quando surge a temida mielinólise central pontina.

Recomenda-se que na fase crônica a correção do sódio não exceda 0,5mEq/L/h ou 25mEq/L/48h.

Indicar restrição hídrica, diuréticos (em especial de alça), solução de sais hipertônicos e diuréticos e, em perspectivas, antagonistas dos receptores V2 do hormônio antidiurético.

## HIPERNATREMIA

Hipernatremia (sódio plasmático acima de 145mEq/L) significa déficit relativo de água em relação ao soluto sódio, independentemente da quantidade de sódio. As manifestações clínicas dessa síndrome estarão da mesma forma, bastante ligadas ao sistema nervoso.

É problema freqüente em instituições geriátricas. Além da manifesta diminuição da sensação de sede, doenças com acidentes vasculares cerebrais e debilidade cognitiva também a favorecem<sup>9</sup>.

Em razão de poder estar relacionada a quantidades de sódio total normal, elevada ou diminuída, poderá ocorrer sobreposição, ao quadro primário, das manifestações dessas últimas – edema, hipertensão arterial etc.

A etiologia relacionar-se-á à associação das duas situações. As causas mais freqüentes de hipernatremia no idoso, e que devem ser agora lembradas, são resistência à vasopressina (lítio), drogas, *diabetes mellitus* e *insipidus*, tubulopatias renais, vômitos e diarreia e ingestão insuficiente de água<sup>10</sup>.

## TRATAMENTO

Tendo em vista que as células do sistema nervoso central se “adaptam” à hiperconcentração osmolal plasmática, retendo os osmols, o tratamento intempestivo, após 48 horas de iniciado o processo, pode também inverter a situação clínica, isto é, o cérebro vai edemaciarse em decorrência de uma diminuição súbita da osmolalidade plasmática. Dessa forma, a administração de água livre (preferencialmente por via oral), soro glicosado a 5% e solução salina hipotônica (0,45%) deve ser extremamente cautelosa.

Um fato importante ocorre com relação à administração de soro glicosado a 5% (o que equivale a administrar água livre): se for administrado a uma velocidade superior a 300mL/hora, excede à capacidade do metabolismo glicídico. Em decorrência dessa incapacidade, haverá aumento nas taxas sanguíneas de glicose, do que advém a glicosúria com poliúria osmótica, a qual provocará mais perda de água do organismo e conseqüente agravamento da hipernatremia. O mesmo fenômeno pode ocorrer administrando-se solutos (Na) que poderão causar poliúria<sup>11</sup>.

Podemos, em resumo, afirmar que no idoso:

1. a água total do organismo diminui com a idade (independente da porcentagem);
2. o volume líquido intracelular diminui pela discreta hiperosmolalidade plasmática;
3. a sensação de sede diminui.

A secreção basal da arginina vasopressina pode elevar-se ligeiramente, embora sua secreção noturna, nictemeral, diminua. A própria idade pode provocar um estado inexplicável, semelhante à síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético. A secreção basal do peptídeo ou do fator natriurético atrial pode aumentar, com maior resposta ao estímulo osmótico, com perda de água. A atividade da renina plasmática e a produção de aldosterona diminuem com a idade.

Quanto à fisiologia renal, observa-se diminuição do poder de concentração urinária por redução do fluxo sanguíneo medular e taxa de filtração glomerular.

Concluindo, deve-se ter muita atenção na quantidade de água no organismo do idoso, pelos riscos que suas alterações podem induzir.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Truniger B (ed). *Líquidos y Electrolitos. Diagnóstico y Terapéutica de suas Alteraciones*. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires Argentina, 1972, pp 52-59.
2. Wilkinson AW (ed). *Body Fluids in Surgery*, 3<sup>rd</sup> ed. E & S Livingstone Ltd: Edinburgh London, 1969, pp 1-28.
3. Reiff TR. Aging and body water. In Oreopoulos DG (ed). *Geriatric Nephrology*, Martinus Nijhoff Publishers: Dordrecht Netherlands, 1980; pp 41-48.
4. Castro ACLC. Interpretação da Natremia. *Rev Bras Clin Terap* 1998; 24: 111-114.
5. Castro ACLC, Miguel Jr A. *Estudando Equilíbrio Hidro-Eletrolítico e Ácido-Básico através de Casos Clínicos*, Editora Átomo: Campinas São Paulo, 2004, pp 47-68.
6. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1820-1832.
7. Kugler JP, Husted T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3623-3630.
8. Seldin DW, Giebisch G (eds). *Clinical Disturbances of Water Metabolism*, Raven Press: New York New York, 1993, pp 11-50, 51-156.
9. Lynn Beattie B, Louie VY. Nutrição e envelhecimento. In Gallo JJ, Busby-Whitehead J, Rabins PV, Silliman PA, Murphy JB (eds). *Reichel Assistência ao Idoso. Aspectos Clínicos do Envelhecimento*, 5<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2001, pp 249-251.
10. Rose BD. Causes of nephrogenic diabetes insipidus. UpToDate Inc, 2000; 8 n<sup>o</sup> 1.
11. Davids M R, Edoute Y, Halperin ML. The approach to a patient with acute polyuria and hipernatremia. *Neth J Med* 2001; 58: 103-110.

## ENDOSTATINA E A MICROVASCULARIZAÇÃO RENAL

Enia Lucia Coutinho

Maria Helena Bellini

Nestor Schor



### VASCULARIZAÇÃO RENAL

Os rins são supridos pela artéria renal, que se origina da aorta. A artéria renal divide-se no hilo em um ramo anterior e um ramo posterior. Esses se dividem em várias artérias segmentares que irrigarão vários segmentos do rim. Essas artérias, por sua vez, dão origem às artérias interlobares que na junção corticomedular dividem-se para formar as artérias arqueadas e, posteriormente, as artérias interlobulares. Dessas artérias surgem as arteríolas aferentes, as quais sofrem divisão formando os capilares dos glomérulos, que, em seguida, confluem-se para formar a arteríola eferente. A arteríola eferente dá origem aos capilares peritubulares e as arteríolas retas, responsáveis pelo suprimento arterial da medula renal<sup>1</sup>.

### MICROVASCULARIZAÇÃO RENAL

Está estabelecido que o endotélio possui ações críticas para homeostase corporal, sendo capaz de secretar vários mediadores químicos e interagir com as células musculares lisas vasculares e com elementos presentes na circulação, como as células da linhagem hematopoética. Como principais funções endoteliais podemos citar: 1. controle do tônus vascular por meio da secreção de substâncias vasoativas; 2. regulação do crescimento das células musculares lisas vasculares; 3. participação na reação inflamatória; e 4. hemostasia<sup>2,3</sup>.

### ENDOTÉLIO RENAL

Não é de surpreender que os vários fatores implicados na patogenia de vasculopatias, como fumo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hiper-homocisteinemia (elevação do nível sérico da homocisteína, um aminoá-

cido formado a partir da desmetilação da metionina no fígado) e a própria hiperglicemia tenham em comum a presença de perturbações na fisiologia endotelial<sup>4</sup>. Nos diabéticos, em geral, existe uma interação complexa de fatores que provocam disfunção do endotélio, tais como hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hiperinsulinemia/resistência insulínica, sobretudo no diabetes tipo 2<sup>5</sup>. No diabetes tipo 1, o agente preponderante parece ser a hiperglicemia, que demonstrou ser um importante fator para as complicações microvasculares renais nesses pacientes, tendo também uma possível participação na patogênese das complicações renais macrovasculares<sup>6,7</sup>.

A determinação dos níveis de substâncias derivadas do endotélio, como endotelina, trombosmodulina, fator de von Willebrand e endostatina, liberada da membrana basal endotelial, que será discutida detalhadamente adiante, também deve ser interpretada com cautela, uma vez que suas alterações podem refletir mudanças na síntese ou degradação desses componentes<sup>8</sup>.

### ORIGEM DO ENDOTÉLIO RENAL

Até recentemente, a maioria das evidências indicava que as células endoteliais da microvasculatura glomerular e tubular eram derivadas de vasos externos que se desenvolveram no rim durante a organogênese<sup>9</sup>. O principal argumento para essa origem angiogênica da microvasculatura renal provém de uma série de respeitáveis estudos publicados no início da década de 1980, nos quais embriões de camundongos foram montados sobre membrana corioalantóica de pintos<sup>10</sup>. Mais recentemente, outros estudos relataram uma origem vasculogênica para o endotélio renal, não resolvendo, portanto, a controvérsia quanto à origem do endotélio renal<sup>11</sup>.

A anatomia microscópica do complexo renal, com suas distintas funções fisiológicas ocorrendo em regiões específicas do órgão, necessita de um suporte vascular com características igualmente complexas. No entanto, a regulação do desenvolvimento vascular renal necessita de estudos mais aprofundados. A origem das células endoteliais renais continua sob controvérsias. Estudos anteriores *in vitro* demonstraram, por meio de co-cultura de células mesenquimais do metanéfron com células do broto uretérico, que a diferenciação ocorre em um órgão avascular, porém com estruturas tubulares e glomerulares, com ausência de células endoteliais e mesangiais<sup>12</sup>.

Em outro estudo, com transplante de embriões murinos em membrana corioanlântica, glomérulos vascularizados puderam ser observados<sup>13</sup>. Além disso, as células endoteliais glomerulares possuem um marcador nuclear específico característico, indicando que ocorre migração das células da membrana corioanlântica para o rim embrionário. Esses resultados sugerem que, nesse modelo, o desenvolvimento vascular renal acontece por um processo de angiogênese, ou seja, o brotamento de vasos sanguíneos a partir de estruturas vasculares preexistentes e invasão desses em tecidos ainda não-vascularizados. Em contraste, quando os metanéfrons embrionários de camundongos são transplantados na câmara anterior de ratos transgênicos para betagalactosidase, foram observadas raras células endoteliais do hospedeiro no glomérulo vascularizado<sup>13,14</sup>. Esses resultados sugerem que, embora a invasão no transplante de células endoteliais do hospedeiro pode acontecer, em geral, células precursoras vasculares dentro do mesênquima metanéfrico se diferenciam *in situ* para formar a microcirculação renal, ou seja, vasculogênese. A resolução dessa controvérsia depende da identificação de importantes origens na morfogênese das células endoteliais renais e entender as respostas celulares a elas<sup>15</sup>.

## ESPECIALIZAÇÃO DO ENDOTÉLIO RENAL

O endotélio renal pode ser classificado, para fins didáticos, em *especializado* e *não-especializado*. O endotélio especializado compreende as células endoteliais glomerulares, as quais são especializadas, pois possuem importante papel na filtração fisiológica e doenças glomerulares, sendo as responsáveis pela filtração do plasma. Alterações genéticas ou adquiridas na composição da sua estrutura podem levar a uma proteinúria irreversível. Apesar de suas características únicas, as células endoteliais glomerulares e seu papel na filtração glomerular e na resposta à agressão glomerular têm sido pouco estudados, devido à dificuldade da sua manutenção em cultura<sup>16</sup>.

Os capilares glomerulares, por sua característica altamente especializada, são por si só diferentes de qualquer outro no organismo e são formados por três elementos, por sua vez altamente diferenciados: 1. uma camada endotelial interna; 2. uma membrana basal; e 3. uma camada externa de células epiteliais viscerais chamada podócitos<sup>17</sup>.

O endotélio não-especializado no rim é composto pelos capilares peritubulares, vasos sanguíneos que seguem lateralmente ao longo do néfron. Permitem a reabsorção e secreção entre sangue e o lúmen interno do néfron. Íons e minerais que precisam ser armazenados no corpo são reabsorvidos nos vasos capilares peritubulares por transporte ativo, transporte ativo secundário ou transcitose<sup>18</sup>. Os íons que devem ser excretados para a manutenção da homeostase são segregados dos capilares para dentro do néfron, onde serão dirigidos para a bexiga e então fora do corpo. A maioria das trocas pelos vasos capilares peritubulares ocorrem por gradientes químicos, osmose e bombas de sódio<sup>19</sup>.

Entre os vários componentes que compõem a região tubulointersticial do rim, os vasos capilares peritubulares são uma rede de vasos intersticiais com o papel principal de manutenção da função e hemodinâmica renal<sup>20</sup>.

## INTERAÇÃO DO ENDOTÉLIO ESPECIALIZADO COM A MEMBRANA BASAL

A matriz extracelular é uma rede de vários tipos de proteínas que dão sustentação para as células, influenciando seu comportamento. Ela é remodelada durante os processos fisiológicos e patológicos gerando sinais de comunicação para as células vizinhas<sup>21</sup>. A membrana basal é uma camada fina da matriz extracelular, especializada, que está intimamente associada a células epiteliais, endoteliais, fibras musculares, adipócitos e nervos periféricos. Colágenos tipos IV, XV e XVIII, juntamente com lamininas, *nidogene*, proteoglicanos de heparan sulfato, fibulina e outras glicoproteínas, são os maiores constituintes da membrana basal<sup>22</sup>. A degradação dos colágenos da membrana basal ocorre em processos fisiológicos, como, por exemplo, durante o desenvolvimento embrionário, e em processos patológicos, como a tumorigênese. Os fragmentos peptídicos, produtos da degradação do colágeno, estão envolvidos na regulação de funções que diferem daquelas exercidas pelas moléculas originais<sup>23</sup>. A membrana basal glomerular cobre o labirinto capilar, exceto na região axial, onde cobre o mesângio até o próximo labirinto capilar. As células endoteliais não possuem membrana basal distinta do glomérulo, no entanto, encontram-se ao lado do mesângio. Em humanos adultos, a membrana basal tem um diâmetro de 320 a 340µm. É um pouco mais delgada em crianças e na maioria dos animais de laboratório<sup>24</sup>.

A membrana basal é composta por três camadas: uma externa, com camada subepitelial pouco densa, chamada *lâmina rara externa*; uma central, pouco mais densa, chamada *lâmina densa*; e uma camada subendotelial interna chamada *lâmina rara interna*, a qual é contínua com a matriz mesangial<sup>25</sup>.

Durante a glomerulogênese, a membrana basal é formada em duas camadas separadas produzidas por células endoteliais glomerulares e epiteliais. As duas folhas são fundidas para formar a membrana basal madu-



ra. Em adultos, a membrana basal é submetida a contínua modificação, porém poucos detalhes são conhecidos sobre esse processo<sup>26</sup>.

As células epiteliais viscerais, atualmente denominadas podócitos, parecem ser o tipo celular dominante na síntese e provavelmente na degradação das proteínas que compõem a membrana basal glomerular. Os podócitos são capazes, sozinhos, de sintetizar todos os componentes da membrana basal glomerular<sup>27,28</sup>. As células endoteliais glomerulares e as células mesangiais também contribuem para a formação da membrana basal glomerular<sup>29</sup>. Em estudos recentes, diversas enzimas que degradam a matriz extracelular têm sido descritas como produzidas por podócitos e células mesangiais. O papel dessas enzimas na modificação da membrana basal ainda deve ser estabelecido<sup>30</sup>.

A membrana basal glomerular é geralmente considerada uma rede hidratada composta por colágeno tipo IV, laminina, entactina/nidogênio e proteoglicanos sulfatados, incluindo agrinas e perlecan. O colágeno XVIII é um importante componente estrutural da membrana basal em diferentes tecidos<sup>31</sup>. A laminina liga-se a sítios específicos sobre a rede de polímeros de colágeno, bem como a endotélio basal e integrinas epiteliais. Essa rede combinada de laminina e colágenos promove uma estabilidade mecânica à membrana basal glomerular e serve como estrutura básica sobre a quais outros componentes da matriz se ligam<sup>32</sup>.

### COLÁGENO XVIII/ENDOSTATINA E MEMBRANA BASAL GLOMERULAR

O colágeno XVIII é, após o perlecan e a agrina, o terceiro proteoglicano componente da membrana basal e o primeiro colágeno/proteoglicano com cadeias laterais de heparan sulfato. O colágeno XVIII é abundante na membrana basal da retina, epiderme, músculo cardíaco e estriado, rim, vasos sanguíneos e pulmão, consistindo de 11 domínios não-colágenos interrompidos por 10 regiões de proteína colágena<sup>33,34</sup>. A região NC1 contém três sítios funcionalmente diferentes: um domínio de associação (necessário para a oligomerização de colágeno XVIII), um domínio dobradiça (sensível à clivagem por proteases) e o domínio endostatina, fragmento de 20kDa com potente propriedade antiangiogênica<sup>35</sup>.

A endostatina é um fator antiangiogênico isolado originalmente de células de hemangioendotelioma, como um segmento carboxiterminal do colágeno XVIII. No entanto, o exato mecanismo através do qual a endostatina suprime a angiogênese permanece ainda não esclarecido. Em diversos estudos, tem sido mostrado que a endostatina induz a apoptose e inibe a migração de células endoteliais. Evidências recentes sugerem que o colágeno XVIII é crítico para a função da membrana basal em locais anatômicos específicos<sup>36</sup>.

A região carboxiterminal de 38kDa é designada de domínio não-colágeno (domínio NC1). Dentro do domínio NC1, um domínio de trimerização de hélice não-tripla redundantemente trimeriza-se formando a endostatina<sup>34</sup>.

Um interesse crescente na função do colágeno XVIII tem ocorrido desde que seu fragmento carboxiterminal, a endostatina, exibiu potente propriedade antiangiogênica. O domínio endostatina de 20-24kDa é liberado da região NC1 de 38kDa, por atividade proteolítica das enzimas catepsina-L ou elastase<sup>37,38</sup>.

Estudos *in vitro* demonstraram que a endostatina regula a apoptose, proliferação, migração e invasão de células endoteliais, bem como atua na morfogênese de células epiteliais, sugerindo um papel importante em diversos processos fisiológicos<sup>23</sup>. Também tem sido demonstrado que ela modula diversas vias de transdução de sinal, suprimindo a expressão gênica de integrinas e a sinalização dependente de WNT (família de moléculas de sinalização altamente conservadas que regulam interações entre células durante a embriogênese). Ela inibe várias metaloproteases de matriz, como também, potencialmente, rompe a adesão focal e desmonta fibras de actina<sup>39</sup>. A endostatina, atuando como inibidor, provavelmente exerce esses efeitos pela ligação de várias proteínas de membrana, como proteoglicanos, integrinas  $\alpha v$  e  $\beta 5$ , ou do receptor do fator de crescimento vascular endotelial KDR/Flt-1<sup>40-42</sup>. Em um estudo recente, a expressão da endostatina foi investigada em modelo murino de lesão renal aguda induzida por isquemia/reperfusão, como também caracterizar o potencial papel de endostatina neste modelo experimental<sup>43</sup>. Nesse estudo, foi possível demonstrar, pela primeira vez, a presença e a super-regulação do RNA mensageiro e da proteína em um modelo murino de lesão renal aguda induzida por isquemia/reperfusão. Além disso, foi possível identificar uma nova isoforma da endostatina de 30kDa presente somente no tecido renal, provavelmente liberada pela atividade catalítica de metaloproteases, especialmente MPM-9, devido à alta expressão dessa proteína no espaço tubulointersticial e medula externa no rim isquêmico<sup>44</sup>.

Neste mesmo estudo, foi possível demonstrar, por meio de análise imuno-histoquímica, a presença da endostatina no glomérulo e na região tubulointersticial, sugerindo um importante papel dessa proteína no remodelamento vascular. Esses relatos sugerem que, nesse modelo de lesão renal aguda, a endostatina participa na redução da formação de vasos sanguíneos. Estudos posteriores serão necessários para a determinação da significância funcional dessa molécula antiangiogênica no tecido renal submetido à isquemia/reperfusão.

Em outro estudo recente do mesmo grupo, a expressão da endostatina foi investigada na progressão da fibrose tubulointersticial induzida pelo modelo de obstrução ureteral unilateral em ratos<sup>45</sup>. Desordens renais progressivas são acompanhadas pelo desenvolvimento de alterações tubulointersticiais caracterizado por infiltração intersticial de células mononucleares, proliferação intersticial de fibroblastos e acúmulo de proteínas de matriz, conduzindo a fibrose. Lembramos que a deterioração da função renal se correlaciona melhor com o grau de dano tubulointersticial a alterações glomerulares em diversas formas de desordens<sup>46</sup>.

Diversos estudos demonstram alterações nos capilares peritubulares com a progressão de doença renal com lesões cicatrizadas após obstrução ureteral unilateral<sup>47</sup>. Ohashi *et al*<sup>48</sup> observaram que a regressão de capilares de peritubulares pode ocorrer contribuindo com a progressão da fibrose tubulointersticial. Durante a progressão da fibrose tubulointersticial, a resposta angiogênica dos capilares peritubulares caem a níveis basais e o número de células apoptóticas aumenta, seguido por regressão proeminente da rede de capilares peritubulares no final do período de doença<sup>49</sup>. Nesse estudo, Maciel *et al*<sup>45</sup> confirmaram a expressão elevada da endostatina durante a progressão do dano tubulointersticial induzida pela obstrução ureteral em modelo murino.

Até o momento, um papel regulatório da endostatina no rim foi descrito durante a morfogênese em ramificação de células epiteliais e na formação do broto uretérico, ambos os eventos durante a nefrogênese<sup>50</sup>. A expressão elevada da endostatina na progressão da doença renal em modelo de obstrução ureteral sugere que a síntese de colágeno XVIII e subsequente liberação da endostatina dentro dos túbulos renais possam inibir a neovascularização do tecido após lesão. Esse evento poderia ocorrer pelo efeito inibitório da endostatina na revascularização dos capilares peritubulares adjacentes. Com isso, as alterações antiangiogênicas resultariam em um prognóstico ruim para a doença renal. A presença de uma isoforma de 30kDa no rim isquêmico demonstrado por Bellini *et al*<sup>44</sup> indica que há uma ação combinada entre metaloproteases de matriz e colágeno XVIII em resposta à hipóxia, resultando na liberação da isoforma de 30kDa que participaria da recomposição do endotélio lesado. Sugere-se também que a participação da endostatina seja crítica na formação de vasos sanguíneos normais. Esse evento foi demonstrado em camundongos nocaute de colágeno XVIII/endostatina, que apresentaram, após o nascimento, desenvolvimento anormal dos vasos retinianos ou a falta desses<sup>51</sup>. Não há estudos que relatem efeito terapêutico com a administração sistêmica de endostatina. Matsuno *et al* demonstraram que a endostatina induziu a regressão de artrite reumatóide em camundongos imunodeficientes<sup>52</sup>. Tem sido proposto que a endostatina possa atuar como um regulador local da angiogênese associado à membrana basal durante processos que resultam em liberação de proteases<sup>53</sup>, afirmando assim que a presença dessa proteína é crítica na função da membrana basal em locais anatômicos específicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barger AC, Herd JA. The renal circulation. *N Engl J Med* 1971; 284: 482-490.
- Carvalho MH, Scivoletto R, Nigro D *et al*. Funções fisiológicas do endotélio vascular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996; 6: 121-128.
- Nunes GL, Sousa AG, Sousa JE. Papel do endotélio na regulação da proliferação vascular: implicações na reestenose pós-angioplastia coronária. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996; 6(Suppl 2): 190-196.
- Calles-Escandon JC, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36-52.
- Hsueh WA, Quinones MJ, Creager MA. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 343-352.
- Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J* 1991; 121: 586-590.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U *et al*. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11 year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 15777-15783.
- Gospodarowicz III DC. Extracellular matrix and control of proliferation of vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1980; 65: 1351-1364.
- Hyink DP, Abrahamson DR. Origin of the glomerular vasculature in the developing kidney. *Semin Nephrol* 1995; 15: 300-314.
- Eklblom P, Sariola H, Karhinen-Jäskeläinen M, Saxen L. The origin of the glomerular endothelium. *Cell Differ* 1982; 11: 35-39.
- Sariola H, Eklblom P, Lehtonen E, Saxen L. Differentiation and vascularization of the metanephric kidney grafted on the chorio-allantoic membrane. *Dev Biol* 1983; 96: 427-435.
- Bernstein J, Cheng F, Roszka J. Glomerular differentiation in metanephric culture. *Lab Invest* 1981; 45: 183-190.
- Sariola H, Eklblom E, Lehtonen E, Saxen L. Differentiation and vascularization of the metanephric kidney grafted on the chorio-allantoic membrane. *Dev Biol* 1983; 96: 427-435.
- Hyink D, Tucker D, St. John P *et al*. Endogenous origin of glomerular endothelial and mesangial cells in grafts of embryonic kidneys. *Am J Physiol* 1996; 39: 886-899.
- Robert B, St. John P, Hyink D, Abrahamson D. Evidence that embryonic kidney cells expressing flk-1 are intrinsic, vasculogenic angioblasts. *Am J Physiol* 1996; 40: 744-753.
- Abrahamson D. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol* 1991; 11: 375-389.
- Yu Y, Leng CG, Terada N, Ohno S. Scanning electron microscopic study of the renal glomerulus by an in vivo cryotechnique combined with freeze-substitution. *J Anat* 1998; 192:595-603.
- Santos O, Moura L, Rosen E, Nigam S. Modulation of HGF-induced tubulogenesis and branching by multiple phosphorylation mechanisms. *Dev Biol* 1993; 159: 535-548.
- Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of post-glomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19:191-195.
- Thomas SE, Anderson S, Gordon KL *et al*. Tubulointerstitial disease in aging: evidence of underlying peritubular capillary damage, potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 231-242.
- Gospodarowicz D, Greenburg G, Birdwell CR. Determination of cellular shape by the extracellular matrix and its correlation with the control of cellular growth. *Cancer Res* 1978; 38: 4155-4171.
- Ortega N, Werb ZJ. New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens. *Cell Sci* 2002; 115: 4201-4214.
- O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y *et al*. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-285.
- Miner JH. A molecular look at the glomerular barrier. *Nephron Exp Nephrol* 2003; 94: 119-122.
- Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86: 688-693.
- Abrahamson DR. Origins and formation of microvasculature in the developing kidney: glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol* 1991; 11: 375-389.
- Mundel P, Shankland SJ. Glomerular podocytes and adhesive interaction with glomerular basement membrane. *Exp Nephrol* 1999; 7: 160-166.

28. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham *et al.* Disruption of glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol* 2007; 171: 139-152.
29. Sariola H, Timpl R, von der Mark K *et al.* Dual origin of glomerular basement membrane. *Dev Biol* 1984; 101: 86-96.
30. Erickson AC, Couchman JR. Still more complexity in mammalian basement membranes. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 1291-1306.
31. Martin GR, Timpl R. Laminin and other basement membrane components. *Ann Rev Cell Biol*, 1987; 3: 57-85.
32. Abrahamson DR, St. John P. Loss of laminin epitopes during glomerular basement membrane assembly in developing mouse kidney. *J Histochem Cytochem* 1992; 40: 1943-1953.
33. Halfter W, Dong S, Schurer B *et al.* Collagen XVIII is a basement membrane heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem* 1998; 273: 25404-25412.
34. Rehn M, Hintikka E, Pihlajaniemi T. Primary structure of the alpha 1 chain of mouse type XVIII collagen, partial structure of the corresponding gene, and comparison of the alpha 1 (XVIII) chain with its homologue, the alpha 1(XV) collagen chain. *J Biol Chem* 1994; 269: 13929-13935.
35. Sasaki T, Fukai N, Mann K *et al.* Structure, function and tissue forms of the C-terminal globular domain of collagen XVIII containing the angiogenesis inhibitor endostatin. *EMBO J* 1998; 17: 4249-4256.
36. Ricard-Blum S, Faye C. Collagens associated with basement membranes and their matricryptins. *J Soc Biol* 2005; 199: 321-328.
37. Felbor U, Dreier L, Bryant RA *et al.* Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *EMBO J* 2000; 19: 1187-1194.
38. Wen W, Moses MA, Wiederschain D *et al.* The generation of endostatin is mediated by elastase. *Cancer Res* 1999; 59: 6052-6056.
39. Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA *et al.* Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling. *J Cell Biol* 2002; 158: 529-539.
40. Sudhakar A, Sugimoto H, Yang C *et al.* Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4766-4771.
41. Kim YM, Hwang S, Pyun BJ *et al.* Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 27872-27879.
42. Rehn M, Veikkola T, Kulck-Valdre E *et al.* Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1024-1029.
43. Bellini MH, Coutinho EL, Filgueiras TC *et al.* Endostatin expression in the murine model of ischaemia/reperfusion-induced acute renal failure. *Nephrology* 2007; 12: 459-465.
44. Kim YM, Jang JW, Lee OH *et al.* Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase. *Cancer Res* 2000; 60: 5410-5413.
45. Maciel TT, Coutinho EC, Achar E *et al.* Endostatin, an antiangiogenic protein is expressed in the unilateral ureteral. *J Nephrol* (in press).
46. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:1-17.
47. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1666.
48. Ohashi R, Shimizu A, Masuda Y *et al.* Peritubular capillary regression during the progression of experimental obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1795-1805.
49. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F861-F875.
50. Karihaloo A, Karumanchi SA, Barasch J *et al.* Endostatin regulates branching morphogenesis of renal epithelial cells and ureteric bud. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 12509-12514.
51. Fukai N, Eklund L, Marneros AG *et al.* Lack of collagen XVIII/endostatin results in eye abnormalities. *EMBO J* 2002; 21: 1535-1544.
52. Matsuno H, Yudoh K, Uzuki M *et al.* Treatment with the angiogenesis inhibitor endostatin: a novel therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 890-895.
53. Felbor U, Dreier L, Bryant R *et al.* Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *EMBO J* 2000; 19: 1187-1194.

MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL  
NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

# SEÇÃO 3

**Nefrologia Intensiva/Intervencionista**





## MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Nilzete Liberato Bresolin  
Maria de Fátima Santos Bandeira  
Júlio Toporovski



### INTRODUÇÃO

Os pacientes gravemente enfermos estão expostos a inúmeras condições que podem resultar em comprometimento renal, que se manifesta por insuficiência renal aguda pré-renal, insuficiência renal aguda intrínseca por necrose tubular aguda e, menos freqüentemente, nefrite intersticial aguda alérgica. Independente da causa, a insuficiência renal aguda consiste em uma síndrome caracterizada por redução abrupta da filtração glomerular acompanhada por distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásico e retenção de toxinas do metabolismo endógeno. Pode cursar com alta taxa de mortalidade, principalmente nos casos que necessitam de terapia de substituição renal<sup>1</sup>. O diagnóstico precoce e a instituição de medidas terapêuticas adequadas a cada situação clínica podem alterar o curso e a gravidade do envolvimento renal, reduzindo a morbimortalidade do paciente.

As duas principais categorias de insuficiência renal aguda intrínseca são secundárias a fatores hemodinâmicos e a fatores nefrotóxicos. Nos casos de insuficiência renal aguda induzida por sepse, observa-se, usualmente, a ação de fatores hemodinâmicos e não-hemodinâmicos, os quais incluem a ação de lipopolissacarídeos e mediadores inflamatórios que podem resultar em necrose tubular aguda ou apoptose da célula tubular<sup>2</sup>. Muitos são os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e progressão do comprometimento da função renal e seu entendimento pode, em várias circunstâncias, ajudar a prevenir a instalação da insuficiência renal aguda propriamente dita. Enquanto as causas intrínsecas muitas vezes necessitam de tratamento dialítico e as causas pós-renais requerem remoção cirúrgica da obstrução, as causas pré-renais são freqüentemente reversíveis se reconhecidas e tratadas precocemente. As situações que levam à insuficiência renal aguda

pré-renal devem, portanto, ser previstas e os fatores predisponentes corrigidos antes que resultem em vasoconstricção renal e dano orgânico, que, dependendo da intensidade do comprometimento hipóxico-isquêmico, pode resultar em disfunção tubular leve, necrose tubular aguda e, nos casos mais graves, infarto renal com necrose corticomedular<sup>3-5</sup>. As diversas etiologias que podem resultar em comprometimento renal, os possíveis métodos diagnósticos e de monitorização e suas limitações são os principais objetivos dessa abordagem.

### CONSIDERAÇÕES SOBRE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PRÉ-RENAL OU NEFROPATIA VASOMOTORA

As situações de hipovolemia, hipoxemia e hipotensão, comuns em unidade de terapia intensiva, podem resultar em insuficiência renal aguda pré-renal que representa uma resposta funcional do rim estruturalmente normal à situação de hipoperfusão. Nesse caso, não se observa dano renal intrínseco e sim ativação de mecanismos auto-reguladores que visam restabelecer a perfusão renal e manter o ritmo de filtração glomerular dentro de valores normais. Esses mecanismos determinam a dilatação da arteríola aferente (resposta miogênica, *feedback* glomerulotubular, liberação de prostaglandinas, peptídeo atrial natriurético e óxido nítrico), vasoconstricção da arteríola eferente e reabsorção de água e sódio pelos túbulos renais (ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), fazendo com que haja diminuição da diurese. Diante desses mecanismos auto-reguladores, a reversão da condição que gerou hipoperfusão resultará em restabelecimento do fluxo plasmático renal e manutenção do ritmo de filtração glomerular normal (Fig. 11.1).

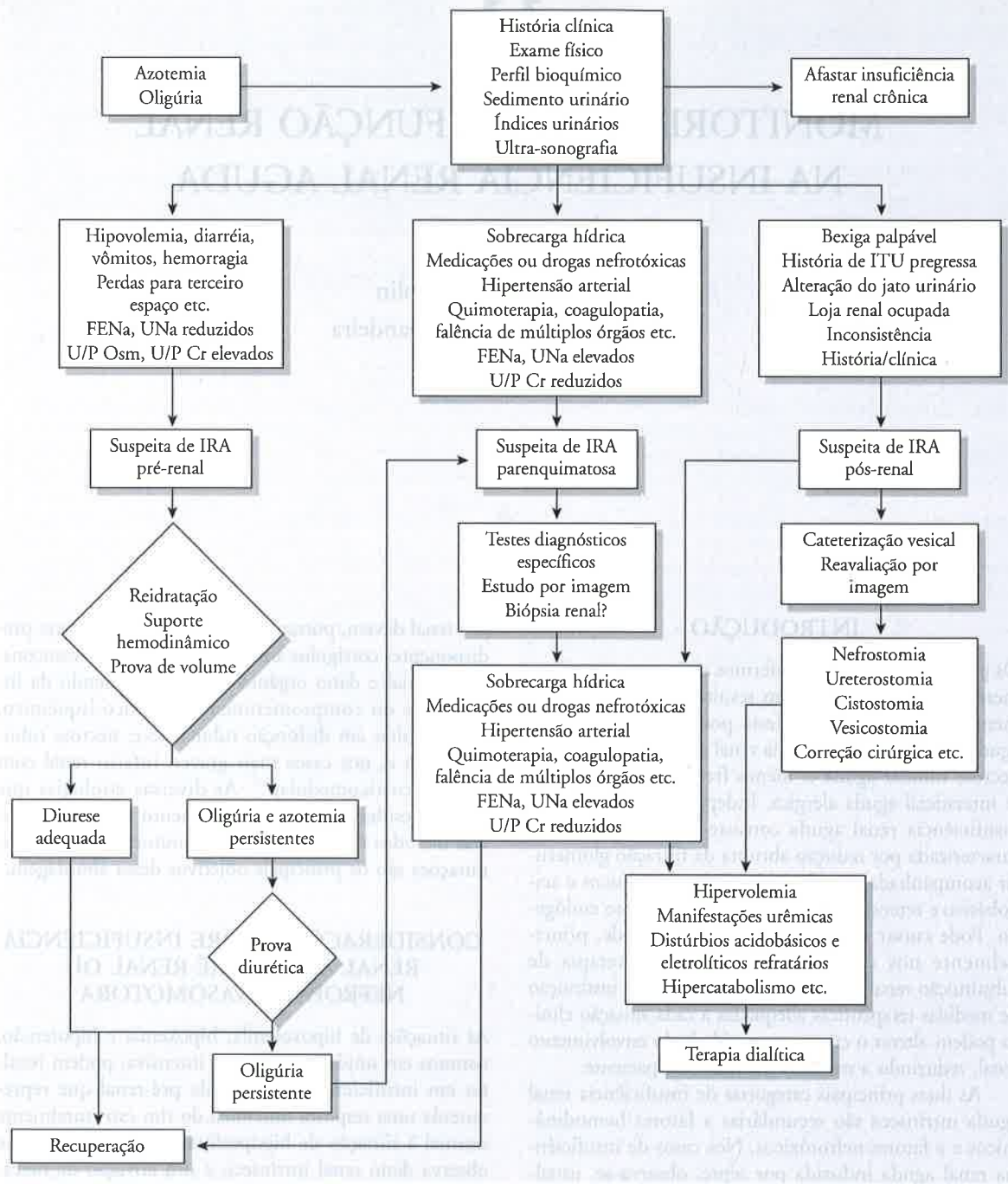


Figura 11.1 – Fluxograma geral para abordagem da criança com oligúria e/ou insuficiência renal aguda.

### CONSIDERAÇÕES SOBRE NECROSE TUBULAR AGUDA

A fisiopatologia da insuficiência renal aguda associada à necrose tubular aguda, nos casos de hipoperfusão renal, é controversa e multifatorial, incluindo fatores isquêmicos, nefro e endotóxicos. Embora saibamos que o comprometimento renal possa ocorrer em qualquer nível (glomérulos, interstício, vasos, túbulos), o local mais suscetível ao dano isquêmico ou tóxico é o túbulo renal por apresentar alto consumo energético e fornecimento

limitado de oxigênio (O<sub>2</sub>) em relação à região medular. Embora existam mecanismos auto-reguladores para proteger essa região, esses podem ser vencidos e resultar em lesão tubular. A depleção de ATP (trifosfato de adenosina) o aumento do cálcio citossólico e a produção de fosfolipases comprometem o citoesqueleto, promovendo perda da integridade e da polaridade da célula tubular. Como consequência, observa-se alteração do funcionamento das bombas de troca iônica e edema de organelas intracelulares, especialmente da mitocôndria. Há redistribuição anárquica da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase e perda das

integrinas, ocasionando disfunção dos mecanismos de reabsorção tubular de sódio, perda da borda em escova, comprometimento da adesão célula-célula e célula-membrana basal, lesão celular, resultando em debris, obstrução e retrodifusão tubulares<sup>4</sup>.

Todos esses mecanismos podem provocar lesão da célula tubular por necrose tubular aguda ou por apoptose. Diferentemente da necrose tubular aguda, a apoptose pode ser definida como a morte celular que ocorre sem precipitar reação inflamatória. Esse processo resulta da ativação de um programa geneticamente determinado levando à fragmentação do DNA, condensação citoplasmática e formação de corpúsculos apoptóticos. Os possíveis gatilhos para a ativação do programa geneticamente determinado incluem: isquemia, hipóxia, agressão oxidante, hiperglicemia, déficit de hormônio de crescimento e ação de endotoxinas, especialmente do fator de necrose tumoral<sup>1,3</sup>. Apesar de todos os possíveis mecanismos de lesão celular, a insuficiência renal aguda muitas vezes é transitória e reversível. Dependendo da intensidade do processo e das condições genéticas, a participação dos fatores de crescimento e a ação das *heat-shock proteins* podem promover proliferação, diferenciação e restabelecimento da polaridade da célula tubular condicionando sua recuperação funcional<sup>4-8</sup>.

## CONSIDERAÇÕES SOBRE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PÓS-RENAL

A insuficiência renal aguda pós-renal é secundária à obstrução intra ou extra-renal ao fluxo urinário. Isoladamente é uma causa incomum de insuficiência renal aguda, porém crianças com uropatias obstrutivas podem desencadear insuficiência renal quando expostas a agentes nefrotóxicos ou lesões isquêmicas. Na prática clínica, essas informações permitem dar noção do que pode estar acontecendo nos rins em pacientes com distúrbios hemodinâmicos (hipovolemia, sepse, pós-operatório de cirurgia cardíaca e disfunção múltipla de órgãos) e orientam a classificação de pacientes em risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Na maioria das vezes, os sinais e sintomas de insuficiência renal aguda são inespecíficos e há necessidade de alto grau de suspeita diagnóstica em relação aos pacientes de risco. Esse diagnóstico deve ser fundamentado nos dados de anamnese, exame físico e dados bioquímicos, valorizando informações sobre fatores predisponentes (alterações hemodinâmicas e distúrbios hipóxico-isquêmicos, uso de agentes nefrotóxicos), aumento do tamanho renal, presença de massas abdominais ou bexiga palpável, *rash* cutâneo (comum nas nefrites intersticiais alérgicas), isquemia em mem-

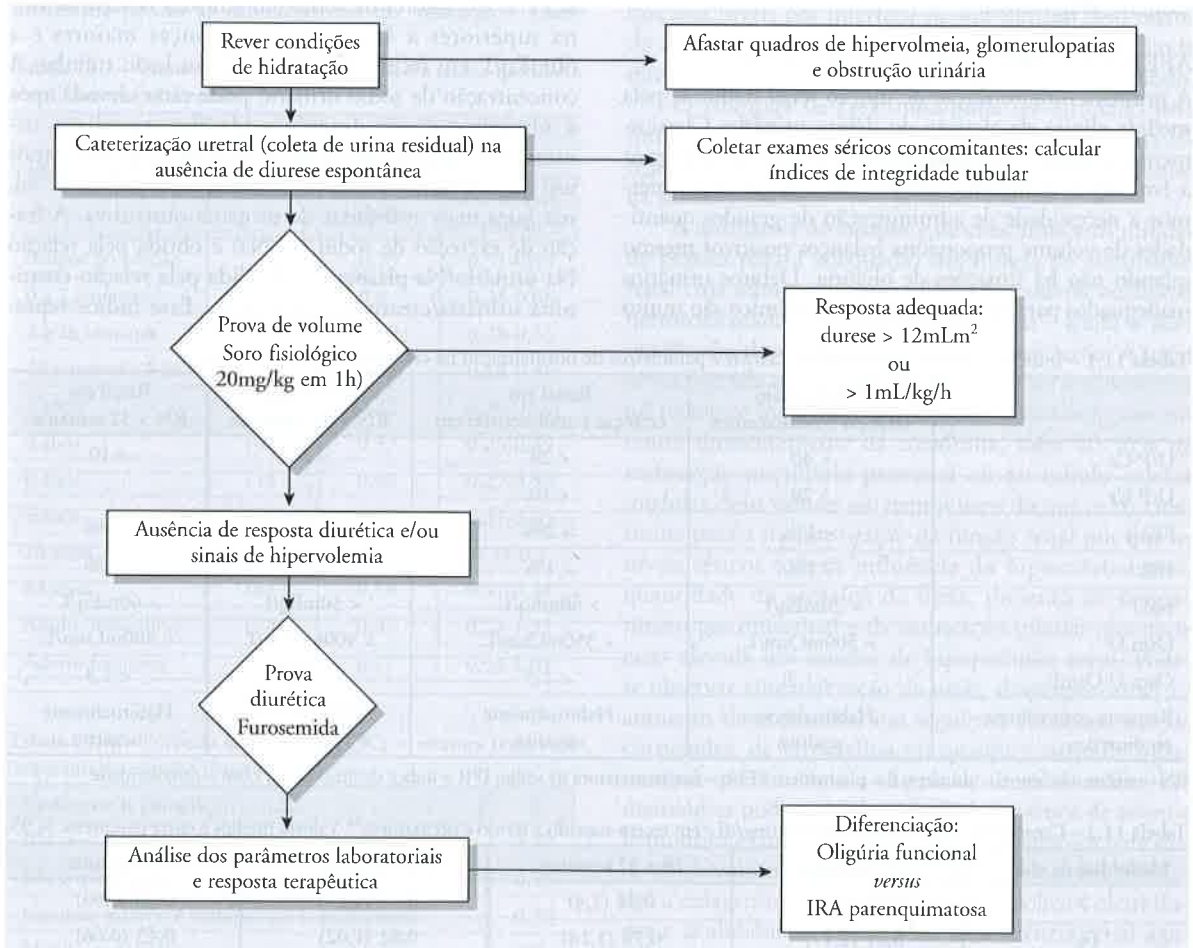


Figura 11.2 – Fluxograma para manuseio de crianças com insuficiência renal aguda oligúrica (prova de volume e diuréticos).

bro (sugerindo rabdomiólise) e dados clínicos e laboratoriais que traduzam perda da homeostase renal<sup>9,10</sup>. As figuras 11.1 e 11.2 demonstram a abordagem terapêutica nos diversos tipos de insuficiência renal aguda. A resposta clínico-hemodinâmica, associada aos resultados dos índices urinários (Tabela 11.1), permitirá o diagnóstico diferencial.

## MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Diante dos pacientes de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda na unidade de terapia intensiva, sugere-se proceder ao cateterismo vesical, desprezar a urina presente na bexiga e iniciar o controle do débito urinário. As amostras de urina (exame parcial de urina, dosagem de sódio, uréia, creatinina e osmolaridade urinária) e sangue (uréia, creatinina, eletrólitos, fósforo, glicemia, gasometria e hemograma completo) devem ser colhidas para a obtenção dos índices urinários (Tabelas 11.1 e 11.2). A coleta dos índices urinários deve ser realizada, o mais precoce possível, assim que o paciente esteja hidratado. Lembrar que a administração de diuréticos e aminas simpaticomiméticas altera os resultados desses índices por provocar natriurese<sup>10</sup>. Outros exames específicos, que podem ajudar no diagnóstico etiológico, devem ser solicitados de acordo com a suspeita diagnóstica.

## AFERIÇÃO DO DÉBITO URINÁRIO

A primeira monitorização de função renal traduz-se pela medida clínica de aferição do débito urinário. Classicamente, a oligúria é definida como débito urinário inferior a 1mL/kg/h, entretanto, em pacientes gravemente enfermos a necessidade de administração de grandes quantidades de volume proporciona balanços positivos mesmo quando não há situações de oligúria. Débitos urinários inadequados para manter o estado euvolêmico são muito

comuns nas unidades de terapia intensiva e a tradução clínica é o aumento de peso corporal com má distribuição hídrica com ou sem hipervolemia. Nos casos de insuficiência renal aguda oligoanúrica em terapia de substituição renal, o percentual de aumento de volume traduzido pelo aumento do peso é calculado pela fórmula:

$$\text{Volume administrado} - \text{volume eliminado} \times 100$$

Peso de admissão na unidade de terapia intensiva:

Onde volume administrado e eliminado = quantidade total de volume recebido e eliminado desde admissão na unidade de terapia intensiva até a entrada em terapia de substituição renal. Estudos mostram que o acréscimo de peso de 20% entre a entrada na unidade de terapia intensiva e o início da terapia de substituição renal estão associados a mau prognóstico<sup>11</sup>. Em prematuros extremos, quando não há condições de cateter vesical, a aferição do débito urinário, embora não muito precisa, deve ser feita por peso de fraldas.

## INTERPRETAÇÃO DOS ÍNDICES URINÁRIOS

Os principais índices urinários que auxiliarão no diagnóstico diferencial entre insuficiência renal aguda pré-renal e necrose tubular aguda são apresentados na tabela 11.1. Os valores de sódio em amostra isolada de urina superiores a 40mEq/L em crianças maiores e a 60mEq/L em recém-nascidos sugerem lesão tubular. A concentração de sódio urinário pode estar elevada após a administração de diuréticos (de alça, tiazídicos, osmóticos), na deficiência de mineralocorticóides, após uso de contraste iodado, na nefropatia perdedora de sal, nas fases mais avançadas de uropatia obstrutiva. A fração de excreção de sódio (FENa) é obtida pela relação Na urinário/Na plasmático dividida pela relação creatinina urinária/creatinina plasmática. Esse índice repre-

Tabela 11.1 – Índices urinários de integridade celular e parâmetros de normalização na criança e no recém-nascido<sup>3</sup>.

	Pré-renal em crianças e adolescentes	Renal em crianças e adolescentes em	Pré-renal RN > 32 semanas	Renal em RN > 32 semanas
U/P Cr	> 40	< 20	> 30	< 10
U/P Ur	> 20	< 10	?	?
FENa	< 1%	> 2%	< 3%	> 3%
IFR	< 1%	> 1%	< 3%	> 3%
NaU	< 20mEq/L	> 40mEq/L	< 30mEq/L	> 60mEq/L
Osm U	> 500mOsm/L	< 350mOsm/L	> 400mOsm/L	< 400mOsm/L
Osm U:OsmP	> 1,3	< 1,3	> 1,3	< 1,3
Resposta com volume ou diurético	Habitualmente positiva	Habitualmente negativa	Habitualmente positiva	Habitualmente negativa

RN = recém-nascido; U = urinário; P = plasmático; FENa = fração excretora de sódio; IFR = índice de fluxo renal; Osm = osmolaridade.

Tabela 11.2 – Creatinina sérica: valores normais (mg/dL) em recém-nascido a termo e prematuros<sup>12</sup>. Valores médios e entre parênteses % 95.

Idade/dias de vida	< 28 semanas	29 a 32 semanas	33 a 36 semanas	> 37 semanas
7	0,95 (1,31)	0,94 (1,4)	0,77 (1,25)	0,56 (0,96)
14	0,81 (1,17)	0,78 (1,14)	0,62 (1,02)	0,43 (0,66)
28	0,66 (0,94)	0,59 (0,97)	0,4 (0,68)	0,34 (0,54)



senda a relação entre o sódio filtrado pelo glomérulo e o sódio reabsorvido no túbulo e é o mais utilizado para distinguir entre insuficiência renal aguda pré-renal, na qual a capacidade reabsortiva das células tubulares e a capacidade de concentração urinária estão preservadas, e a necrose tubular aguda, na qual ambas as funções estão comprometidas. Nos casos de insuficiência renal aguda pré-renal, os valores estão freqüentemente diminuídos (inferiores a 1% em crianças maiores e maiores que 3% em recém-nascidos), e na necrose tubular aguda observam-se valores maiores que 2% nas crianças maiores e 3% nos recém-nascidos. A interpretação dos dados desse índice é difícil na administração de diuréticos (de alça ou tiazídicos) e amins simpaticomiméticas, por provocarem natriurese. Alguns casos de insuficiência renal aguda intrínseca podem cursar com FENA menor que 1%, incluindo glomerulonefrite difusa aguda, vasculites agudas e fases iniciais dos processos que causem dano tubular nefrotóxico, tais como os casos secundários à mioglobinúria.

**Testes sanguíneos** – a dosagem de creatinina sérica é considerada o marcador laboratorial da insuficiência renal aguda e deve ser avaliada em relação à idade pré e pós-natal (Tabelas 11.3 e 11.4)<sup>12</sup>. Entre os pequenos solutos endógenos contidos na água corporal total, a creatinina possui as características de “marcador” ideal

Tabela 11.3 – Valores da função renal normal em recém-nascidos e nas diferentes faixas etárias<sup>5</sup>.

Idade	Estatura (cm)	Creatinina sérica (mg/dL)	
		Média	± 2 desvios-padrão
Sangue do cordão	–	0,75	0,51-0,99
0 a 2 semanas	50	0,5	0,34-0,66
2 a 26 semanas	60	0,39	0,23-0,55
26 semanas a 1 ano	70	0,32	0,18-0,46
2 anos	87	0,32	0,20-0,44
4 anos	101	0,37	0,25-0,49
6 anos	114	0,43	0,27-0,59
8 anos	126	0,48	0,31-0,65
10 anos	137	0,53	0,34-0,7
12 anos	147	0,59	0,41-0,78
Adulto masculino	174	0,97	0,72-1,22
Adulto feminino	163	0,77	0,53-1,01

Tabela 11.4 – Fórmula de Schwartz:  $ClCr = \text{estatura (cm)} \times K$  (constante)/creatinina plasmática<sup>16</sup>.

Constante K em relação à idade	K
RN com baixo peso até o 1º ano	0,33
RN a termo até o 1º ano	0,45
Crianças maiores e meninas até a adolescência	0,55
Meninos adolescentes	0,7

RN = recém-nascido; ClCr = clearance de creatinina.

de filtração glomerular<sup>13</sup>. Ela é metabolizada no fígado a partir da desidratação não-enzimática de creatina liberada pelos músculos<sup>8,14</sup>. Dosagens diárias de creatinina são freqüentemente utilizadas para a monitorização da função renal e marcador do ritmo de filtração glomerular. No entanto, o nível sérico de creatinina depende da produção, da transformação metabólica e do volume de distribuição e não apenas da eliminação renal<sup>15</sup>. Há situações não-renais que regulam sua produção e podem aumentar seus níveis (traumatismo, febre, imobilização) ou diminuir os (doença hepática, diminuição da massa muscular). Em recém-nascidos, deve-se suspeitar de insuficiência renal aguda nos casos de aumentos diários da creatinina sérica superiores a 0,3mg/dL, nos casos em que não ocorra o declínio esperado da creatinina (abaixo dos valores maternos) em até 72 horas de vida ou se a creatinina sérica for superior a 1,5mg/dL<sup>3,12</sup>. É importante observar que os recém-nascidos prematuros apresentam valores de creatinina plasmática maiores que os recém-nascidos a termo devido à maior reabsorção de creatinina pelas células tubulares<sup>8,12,13</sup> (Tabela 11.3). Na análise do resultado da creatinina, deve-se observar que algumas drogas como a cimetidina, a trimetoprima e o ácido acetilsalicílico podem inibir sua secreção tubular e elevar seus níveis séricos. Outras drogas como as cefalosporinas produzem elevação artificial dos seus níveis por interferir na sua aferição pelo método de Jaffe. Por outro lado, a hiperbilirrubinemia pode diminuir os valores de creatinina nesse mesmo método.

O clearance da creatinina pode ser estimado pela fórmula de Schwartz<sup>16</sup>:  $\text{estatura (cm)} \times K$ /creatinina sérica (mg/dL). Os valores da constante K encontram-se na tabela 11.4.

A estimativa do clearance de creatinina tem utilidade prática para a adequação das drogas de eliminação renal cuja administração inadequada poderia ocasionar nefrotoxicidade. O emprego de tabelas<sup>17</sup> ajuda a adequação das doses e intervalos de administração. A uréia sérica, gerada a partir do catabolismo de aminoácidos no fígado, é livremente filtrada pelo glomérulo, no entanto, diferentemente da creatinina, sofre 40-50% de reabsorção no túbulo proximal ou no túbulo coletor medular. Seus valores são menos úteis do que os da creatinina para a monitorização da função renal por que os níveis séricos sofrem influência do hipercatabolismo, quantidade de proteína da dieta, presença de sangramento gastrointestinal e da reabsorção tubular que pode estar elevada nos estados de hipoperfusão renal. Pode-se observar ainda elevação da uréia, desproporcional ao aumento da creatinina, nas seguintes situações: uso de corticóides, de tetraciclina ou qualquer estímulo inflamatório que aumente a síntese de uréia. A análise hematológica pode ser útil, a partir da presença de anemia hemolítica e trombocitopenia, para o diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica e de glomerulopatias associadas a colagenoses. Os distúrbios metabólicos, eletrolíticos e acidobásicos, comuns na insuficiência renal aguda, devem ser diagnosticados e corrigidos nos moldes usuais.

## INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM

A ultra-sonografia é essencial e fornece informações sobre o trato urinário (tamanho, forma, dilatações, obstruções, massas) e sobre o parênquima renal (presença de cistos, aumento da ecogenicidade e perda da diferenciação corticomedular na necrose tubular aguda, atrofia renal etc.)<sup>3,6,9</sup>. Especificamente em relação à insuficiência renal aguda pós-renal, exibe alto grau de sensibilidade (90%-98%) e baixo grau de especificidade (65%-84%) para a detecção de nefropatia obstrutiva<sup>9</sup>. Diagnóstico de hidronefrose falso-positivo pode ocorrer nos casos de sistemas coletores com alta distensibilidade. A ultra-sonografia com Doppler traz informações sobre a vasculatura renal.

## OUTROS MARCADORES DE MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Embora ainda não seja utilizada com frequência, estudos têm demonstrado que a cistatina C é um marcador mais sensível do comprometimento da função renal do que a creatinina<sup>18,19</sup>. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular produzida constantemente por todas as células nucleadas e eliminada da circulação apenas através da filtração glomerular. Ela é reabsorvida pelas células dos túbulos proximais e totalmente catabolizada nas células epiteliais<sup>18,19</sup>. A depuração da inulina permite a melhor avaliação do ritmo da filtração glomerular, entretanto, sua aplicação é pouco prática na maioria das situações clínicas<sup>20</sup>. Intervalos sugeridos para solicitar o controle da função renal: dependendo da condição clínica do paciente e das drogas que estiverem sendo utilizadas podem ser necessários controles diários de função renal, eletrólitos, gasometria e glicemia. Nos casos em haja comprometimento da função renal, o nível sérico diário de drogas como aminoglicosídeos e vancomicina permitem que as doses dos medicamentos sejam ajustadas com segurança. Para esses ajustes, considera-se o nível sérico da droga e a função renal (*clearance* da creatinina) ou o procedimento dialítico em uso.

## NOVOS INSIGHTS EM RELAÇÃO AO ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

### PREVENÇÃO

A prevenção da lesão renal começa a partir da identificação dos pacientes de risco e eliminação, sempre que possível, dos fatores predisponentes. Nesse contexto, um estudo recentemente publicado por Bark<sup>21</sup> estudou a prevenção da disfunção renal, com o uso da teofilina em 40 recém-nascidos a termo com asfixia perinatal. Os autores concluíram que uma dose única de 5m/kg, na primeira hora após a asfixia, é benéfica em relação ao risco de dano renal nesses pacientes.

### RESISTÊNCIA DIURÉTICA

Os pacientes recebendo terapia prolongada com diuréticos de alça, nos quais ocorra diminuição da resposta

diurética, sem que haja agravo hemodinâmico ou piora da função renal, devem ter como hipótese diagnóstica a possibilidade de resistência diurética. Essa resulta do aumento crônico da concentração tubular distal de sódio induzida pela inibição do mecanismo de contracorrente na alça ascendente de Henle e que provoca hipertrofia compensatória das células tubulares distais para aumentar a reabsorção de sódio<sup>22</sup>. A associação de diuréticos que atuem no túbulo distal, como os tiazídicos, em doses baixas pode reverter essa situação.

### HIPERGLICEMIA

Dentro dos novos conceitos fisiopatológicos expostos inicialmente e que envolvem a possibilidade de apoptose como causa de morte da célula tubular sem precipitar resposta inflamatória, estudos recentes têm chamado a atenção para a necessidade de controle da glicemia nos pacientes com sepse e com insuficiência renal aguda<sup>6,23</sup>. A hiperglicemia funciona como gatilho para a ativação de um programa geneticamente determinado que resultará em fragmentação do DNA, condensação citoplasmática e formação de corpos apoptóticos<sup>24</sup>. Van den Berghe<sup>25</sup> demonstrou em um estudo recente com pacientes gravemente enfermos que o uso de insulino-terapia agressiva (manutenção da glicemia abaixo de 110mg/dL) em comparação com a insulino-terapia convencional (manutenção da glicemia entre 180 e 220mg/dL) reduziu significativamente a taxa de mortalidade e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda com terapia de substituição renal.

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A AÇÃO DE NEFROTOXINAS

O rim está particularmente exposto a agressões tóxicas porque recebe 25% do volume do débito cardíaco e também porque várias substâncias são transportadas pelo epitélio tubular e concentram-se no interstício. As lesões resultantes podem estabelecer-se por nefrotoxicidade direta, hipersensibilidade determinada por mecanismo imunoalérgico ou obstrução por precipitação de substâncias intratubulares. Essas nefrotoxinas podem ser endógenas e exógenas. Há situações clínicas que envolvem substâncias endógenas (hemoglobínúria, mioglobínúria e uricosúria) que merecem atenção especial porque o dano renal pode ser prevenido com o diagnóstico e tratamento precoce<sup>10</sup>.

### NEFROTOXINAS ENDÓGENAS

- Hemoglobínúria secundária a hemólise maciça pós-circulação extra-corpórea, transfusão sangüínea incompatível, acidente com aranhas ou abelhas.
- Mioglobínúria secundária a rabdomiólise após síndrome do esmagamento, hipertermia maligna, acidente com picada de abelhas<sup>26</sup>, infecções por vírus da influenza A ou vírus Epstein-Barr, coma diabético, estado de mal epilético e hipernatremia.

- Hiperuricosúria resultante da síndrome de lise tumoral que pode ocorrer após quimioterapia ou mesmo espontaneamente nas doenças linfoproliferativas<sup>27,28</sup>.

Embora os mecanismos precisos por meio dos quais a hemoglobinúria, a mioglobinúria e a uricosúria causam insuficiência renal permaneçam desconhecidos, três mecanismos potenciais têm sido postulados: vasoconstricção/hipoperfusão renal, obstrução tubular renal secundária à formação de cilindros e citotoxicidade tubular direta<sup>13,28,29</sup>. Nessas situações, o diagnóstico precoce é fundamental porque o tratamento começa com a prevenção do comprometimento renal. No diagnóstico laboratorial da hemoglobinúria, o hemograma com contagem de reticulócitos e hematoscopia confirma a presença de hemólise. Na urina, há hemoglobinúria usualmente acompanhada por hematúria. Na mioglobinúria, deve-se considerar aumento nos níveis séricos da creatinofosfoquinase e aumento da desidrogenase láctica. Na urina, há presença de sangue na ausência de hemácias no sedimento urinário e pesquisa positiva de mioglobina<sup>28</sup>. Na hiperuricosúria, comum na síndrome de lise tumoral, observam-se níveis plasmáticos elevados de ácido úrico. Os controles laboratoriais devem ser diários até a estabilização da condição clínica do paciente. Lembrar que a destruição maciça de tecidos pode causar hipercalemia e hiperfosfatemia, cujos níveis devem ser monitorizados. Essas situações necessitam de hidratação agressiva e prescrição de diuréticos para melhorar o fluxo tubular e reduzir o risco de obstrução tubular. Além disso, deve-se alcalinizar a urina para reduzir a toxicidade tubular e maior solubilização dessas substâncias. O controle da alcalinização urinária deve ser feito por meio da monitorização do pH urinário, que deve ser maior ou igual a 7,0. Na síndrome de lise tumoral, acrescentar a administração de inibidores da xantina oxidase (alopurinol) antes do início da quimioterapia<sup>29</sup>. Uma opção recentemente apresentada para o manuseio dessa situação é a rasburicase, uma substância que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico em alantoina, substância hidrossolúvel e facilmente excretada pelo rim<sup>30</sup>. Em alguns casos de síndrome de lise tumoral com hiperuricosúria associados a hipercalemia e hiperfosfatemia, a necessidade de tratamento dialítico deve ser considerada.

## NEFROTOXINAS EXÓGENAS

As inúmeras possibilidades terapêuticas disponíveis para o tratamento de pacientes criticamente enfermos podem provocar comprometimento renal por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Aqui serão abordadas algumas das drogas mais comumente encontradas nas prescrições dos pacientes de unidade de terapia intensiva. Dentre os **antibióticos**, os aminoglicosídeos representam uma das causas mais freqüentes de nefrotoxicidade. A toxicidade pode resultar de ação direta causando lesão subletal ou morte da célula tubular e também de mecanismos hemodinâmicos que reduzem a filtra-

ção. Nesses casos, o quadro clínico da insuficiência renal aguda é de instalação lenta (cinco e seis dias), manutenção da diurese e ritmo catabólico baixo. A insuficiência renal aguda é facilmente reversível, uma vez que a exposição tóxica seja suspensa e não haja outros fatores de risco associados<sup>10,31</sup>. A monitorização da função renal e dos níveis séricos da droga devem ser realizadas em intervalos ditados pela gravidade do paciente. Em relação à vancomicina, estima-se que a incidência de nefrotoxicidade é de 5%, e pode elevar-se em até 10 vezes, quando há associação com outros agentes nefrotóxicos como os aminoglicosídeos e situações de hipovolemia e hipoxemia. A função renal e os níveis séricos devem ser monitorizados, a princípio, diariamente. Nos pacientes de risco, sugere-se substituí-la pela teicoplanina, que apresenta espectro clínico semelhante com nefrotoxicidade bem menor (risco de 0,4% de nefrite intersticial aguda nos casos de uso prolongado)<sup>31</sup>. Dentre os **antifúngicos**, a anfotericina pode causar nefrotoxicidade dose-dependente e é caracterizada por lesões glomerulares diretas ou tubulares distais. Clinicamente, há elevação progressiva da creatinina com manutenção do fluxo urinário (insuficiência renal aguda não-oligúrica), hipocalcemia, hipomagnesemia e acidose tubular renal com perda da capacidade de concentração urinária. Uma alternativa menos nefrotóxica é a anfotericina lipídica. Em relação às drogas **antineoplásicas**, avanços nas pesquisas clínicas e experimentais resultaram em benefício inquestionável na terapêutica das doenças neoplásicas. A cisplatina, que representou um marco na cura dos pacientes com neoplasia de células germinativas, fez, também, reviver a nefrotoxicidade dos metais pesados. Estima-se que 25% dos pacientes que recebem essa droga desenvolvam azotemia reversível nas primeiras duas semanas após quimioterapia, havendo possibilidade de lesão irreversível com deterioração da função renal dose-dependente<sup>10,29</sup>. Essa nefrotoxicidade apresenta-se clinicamente como insuficiência renal aguda não-oligúrica com aumento da creatinina entre o terceiro e o quinto dia após a quimioterapia. Os principais distúrbios decorrentes da alteração tubular são hipocalcemia (principalmente em estudos experimentais) e hipomagnesemia (comum em humanos), além de diminuição do ritmo de filtração glomerular por alteração de vasos intraglomerulares. Há, possivelmente, dois mecanismos fisiopatológicos para a insuficiência renal aguda que surgem nas primeiras 48 horas após sua administração – redução do hormônio antidiurético, e após 96 horas lesão direta do túbulo proximal ou redução do ritmo de filtração glomerular<sup>10,29</sup>. Há, portanto, nos pacientes que tenham recebido tratamento com cisplatina, necessidade de monitorização da função renal e dos níveis séricos de eletrólitos. O metotrexate pode causar toxicidade tubular direta. A ciclofosfamida pode provocar cistite hemorrágica e hiponatremia quando administrada em altas doses por efeito antidiurético da droga ao nível distal. Ifosfamida também pode causar cistite hemorrágica, além de *diabetes insipidus* nefrogênico, acidose tubular renal e necrose tubular aguda.



Vincristina pode resultar em tubulopatia isolada e hipernatúria com conseqüente hiponatremia (que se não reconhecida e tratada precocemente pode colocar em risco a vida do paciente)<sup>10,29</sup>. Laboratorialmente, sempre que houver lesão tubular, alterações no sedimento urinário poderão ser observadas, assim como proteinúria de baixo peso molecular e, dependendo do segmento tubular, comprometido, alterações nas dosagens séricas e urinárias de sódio, potássio, magnésio, fósforo, além de comprometimento da capacidade de concentração urinária e distúrbio acidobásico. Os **antiinflamatórios não-hormonais** são apontados como responsáveis por 15% das insuficiências renais agudas induzidas por droga<sup>32,33</sup>. Os pacientes com maior risco são aqueles que apresentam fluxo sanguíneo renal reduzido por comprometimento cardíaco, hemodinâmico, sepse, insuficiência hepática e insuficiência renal, porque nessas condições há necessidade de maior síntese de prostaglandinas para manter o fluxo sanguíneo renal e o ritmo de filtração glomerular e, os antiinflamatórios não-hormonais reduzem essa síntese<sup>10</sup>. Os recém-nascidos prematuros estão freqüentemente expostos a essa droga para fechamento químico do *ductus arteriosus* e há relatos de insuficiência renal aguda em até 24% daqueles com menos de 30 semanas de idade gestacional<sup>32,33</sup>. A nefrotoxicidade pode manifestar-se com necrose tubular aguda ou nefrite intersticial aguda alérgica. Laboratorialmente, observa-se elevação da creatinina e, em alguns casos de nefrite intersticial aguda alérgica, eosinofilia, leucocitúria, osmolaridade urinária entre 300 e 350mOsm/kg, baixa densidade urinária, proteinúria discreta e cilindros leucocitários<sup>33</sup>. Os pacientes em uso de inibidores da **enzima de conversão da angiotensina** também devem ter sua função renal monitorizada, pois podem causar hipotensão não desejável e, especialmente em recém-nascido, induzir redução da pressão de perfusão renal abaixo dos limites de autorregulação. O resultado pode ser hipoperfusão e agressão hipóxica-isquêmica do epitélio tubular renal com risco de desenvolvimento de necrose tubular aguda<sup>34,35</sup>. A insuficiência renal aguda neonatal pode ser secundária a exposição intra-útero de enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores AT, da angiotensina II para uso na hipertensão materna<sup>34,35</sup>. Essas drogas são potencialmente perigosas na gestação e devem ser evitadas.

## CONCLUSÃO

O comprometimento da função renal em pacientes criticamente enfermos é um evento comum que resulta de um amplo espectro de etiologias, e que ocorre em diferentes situações clínicas. Os sinais e sintomas desse comprometimento são, na maioria das vezes, inespecíficos e, portanto, faz-se necessário alto grau de suspeita para seu diagnóstico. O diagnóstico precoce e a instituição imediata de medidas terapêuticas adequadas a cada situação clínica podem alterar o curso e a gravidade do envolvimento renal e influenciar na morbi/mortalidade do paciente. Diversos são os métodos disponíveis para

o diagnóstico e monitorização do comprometimento da função renal. Embora ainda não tenhamos um marcador perfeito para o diagnóstico de insuficiência renal aguda, em pacientes criticamente enfermos, o uso criterioso dos níveis séricos de creatinina continua sendo uma ferramenta útil e facilmente disponível. Há necessidade, no entanto, de que a interpretação dos valores considere as diferentes idades e as limitações em situações que possam causar aumento ou redução da sua produção. Além disso, lembrar que seus níveis podem ser influenciados por variações no volume de distribuição e por substâncias que interferem na secreção tubular de creatinina (cimetidina, trimetoprima, ácido acetilsalicílico). Deve-se saber que algumas drogas, como as cefalosporinas, produzem elevação artificial dos seus níveis por interferir na sua aferição pelo método de Jaffe e que a hiperbilirrubinemia, também por interferir neste método, produz diminuição artificial dos valores de creatinina. Nesse contexto, mais recentemente, estudos têm apresentado a cistatina C como um marcador mais sensível do comprometimento da função renal que a creatinina. Os demais dados laboratoriais sanguíneos e urinários devem ser analisados com a situação clínica e nos possíveis diagnósticos do paciente, bem como no conhecimento das medicações em uso. Ainda no que se refere ao acompanhamento do paciente com insuficiência renal aguda, estudos mais recentes têm chamado a atenção para duas situações novas: possibilidade de aparecimento de resistência diurética em pacientes em uso prolongado de diuréticos de alça que pode ser revertida com a associação de hidroclorotiazida e também sobre a necessidade de controle da hiperglicemia principalmente nos pacientes com diagnóstico de sepse e insuficiência renal aguda. A hiperglicemia funciona como gatilho para a ativação de um programa geneticamente determinado que provoca fragmentação do DNA que resulta em apoptose celular.

É importante considerar que o rim está particularmente exposto a agressões tóxicas porque recebe 25% do volume do débito cardíaco e também porque várias substâncias são transportadas pelo epitélio tubular e concentram-se no interstício. As lesões resultantes podem estabelecer-se por nefrotoxicidade direta, hipersensibilidade determinada por mecanismo imunoalérgico ou obstrução por precipitação de substâncias intratubulares. Conhecer os mecanismos de nefrotoxicidade e os principais distúrbios clínicos e metabólicos resultantes pode alterar a morbi/mortalidade dos pacientes criticamente enfermos. Além das nefrotoxinas do arsenal terapêutico (nefrotoxinas exógenas), há as chamadas nefrotoxinas endógenas (hemoglobínúria, mioglobínúria e uricosúria) que merecem atenção especial porque, em relação a essas, o dano renal pode ser prevenido com diagnóstico e tratamento precoce. Os intervalos para a solicitação de controle da função renal dependerão da condição clínica do paciente e das drogas que estiverem sendo utilizadas. Em muitos casos há necessidade de controle diário (ou mesmo em período de algumas horas) de função renal, eletrólitos, gasometria e glicemia. Especialmente nos casos em que se faça diagnóstico de



comprometimento da função renal, sempre que possível, deve-se solicitar nível sérico diário de aminoglicosídeos, vancomicina e também da função renal para que as doses dos medicamentos sejam ajustadas. Para esses ajustes, deve-se considerar o nível sérico da droga e a função renal (*clearance* da creatinina) ou o nível sérico da droga em relação ao procedimento dialítico em uso.

É importante salientar que crianças gravemente enfermas podem apresentar-se em insuficiência renal já no momento de sua admissão em unidade de terapia intensiva e podem apresentar quadros clínicos que se agravam rapidamente. Nesses casos, os diagnósticos diferenciais entre insuficiência renal aguda pré-renal e intrínseca podem não ser precisos e, caso haja piora clínica com oligoanúria, terapia de substituição renal deve ser indicada antes que anormalidades metabólicas sejam significativas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: S99-S106.
2. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 496-502.
3. Bresolin NL, Andrade OVB. Aspectos clínicos e laboratoriais. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D (eds.). *Nefrologia Pediátrica*, 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 2006, pp 225-237.
4. Schvartzman BGS, Andrade OVB. Insuficiência renal aguda. In Knobel E (ed). *Terapia Intensiva Pediatria e Neonatologia*, Atheneu: São Paulo. 2005, p 421-435.
5. Bresolin NL, Toporovski J. Insuficiência renal aguda na sepse. *Arch Latin Nefr Pediatr* 2005; 5: 164-172.
6. Zagury A, Bandeira MFS. Insuficiência renal aguda. In Lopez FA, Campos Júnior D (eds). *Tratado de Pediatria*, Manole: São Paulo, 2007, pp 1243-1251.
7. Muller T, Bidmon B, Pchiler P *et al*. Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 97-99.
8. Lameire N, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Practice Research* 2004; 18: 21-36.
9. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 468-475.
10. Bresolin NL, Freddi NA. Insuficiência renal aguda – diagnóstico, tratamento e métodos dialíticos. In Lopez FA, Campos Júnior D (eds). *Tratado de Pediatria*, Manole: São Paulo. 2007, p 2138-2149.
11. Goldstein SL, Currier H, Graf CD *et al*. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001; 107: 1309-1312.
12. Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, Hodes DI. Reference range for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983; 58: 212.
13. Guignard JP. Neonatal nephrology. In Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL (eds). *Pediatric Nephrology*, 2ª ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1987, p 921-944.
14. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30: 33-37.
15. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC *et al*. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 747-753.
16. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
17. Daschner M. Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1675-1686.
18. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Jadesko I *et al*. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 688-693.
19. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K *et al*. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron* 2002; 91: 13-20.
20. Brandt JR, Wong CS, Hanrahan JD *et al*. Estimating absolute glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1865-1872.
21. Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia – a study in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1249-1252.
22. Bestic M, Reed MD. Common diuretics used in the preterm and term infant. *Neoreviews* 2005; 6: 392-398.
23. Bresolin NL, Toporovski J. Insuficiência renal aguda na sepse. *Arch Latin Nefrol Pediatr* 2005; 5: 164-172.
24. Bonogio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 301-308.
25. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al*. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
26. Bresolin NL, Carvalho FLC, Goes JEC *et al*. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 625-627.
27. Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1072-1075.
28. Tasic V, Avramoski V, Korneti P. Mild rhabdomyolysis in a child with fever and "hematuria". *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 462-464.
29. Vattimo MF, Boim MA, Santos OFP, Schor N. IRA nefrotóxica: drogas antineoplásicas. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia Clínica Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 1999, p 109-116.
30. Macfarlane RJ, McCully BJ, Fernandez CV. Rasburicase prevents tumor lysis syndrome despite extreme hyperleukocytosis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 924-927.
31. Vattimo MF, Santos OFP, Schor N, Boim MA. IRA nefrotóxica: drogas, antibióticos e antivirais. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia Clínica Tratamento*. Sarvier, São Paulo. 1997, p 103-108.
32. Krause I. Acute renal failure associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1295-1298.
33. Satoshi A, Alison K, Graham JR *et al*. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 490-493.
34. Chisholm CA, Chescheir NC, Kennedy M. Reversible oligohydramnios in a pregnancy with angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure. *Am J Perinatol* 1997; 14: 511-513.
35. Pietremont C, Malor L, Santerne B, Roussel B *et al*. Neonatal acute renal failure secondary to maternal exposure to telmisartan, angiotensin II receptor antagonist. *J Perinatol* 2003; 23: 254-255.

## NEFROLOGIA INTERVENCIONISTA

Rosilene Motta Elias  
 Cristiane Bitencourt Dias  
 James Hung



## INTRODUÇÃO

A nefrologia intervencionista vem crescendo nas últimas décadas em todo o mundo. Alguns procedimentos que podem ser realizados pelo nefrologista e que são abrangidos por essa nova área de atuação:

- Passagem de cateter tunelizado.
- Ultra-sonografia renal.
- Ultra-sonografia com Doppler de vasos antes de confecção de fístula arteriovenosa.
- Investigação de disfunção do acesso.
- Trombectomia de acessos trombosados.
- Revisão cirúrgica de acesso vascular.
- Passagem de cateter de Tenckhoff.
- Biópsia óssea.
- Biópsia renal guiada por ultra-sonografia.

Todos esses procedimentos, em geral, eram realizados somente por radiologistas, cirurgiões vasculares e cirurgiões de transplantes. A despeito de todas as dificuldades, a nefrologia intervencionista vem ganhando seu espaço. Os motivos são vários, uma vez que a "urgência" em casos de falta de acesso, por exemplo, é somente para o nefrologista. Além disso, há o maior reconhecimento pelo nefrologista dos riscos de um acesso temporário. Tratando-se da formação do especialista (residência médica), representa um atrativo a mais para a especialidade<sup>1</sup>.

Vale salientar que o nefrologista foi pioneiro em uma série de procedimentos como:

- Primeiro acesso para diálise (Quinton, Dillard e Scribner, 1960)<sup>2</sup>.
- Primeira fístula arteriovenosa (Brescia *et al.*, 1966)<sup>3</sup>.
- Cateter duplo-lúmen (Uldall *et al.*, 1979)<sup>4</sup>.

- Primeiro cateter peritoneal com *cuff* (Tenckhoff e Schechter, 1968)<sup>5</sup>.
- Primeira inserção de cateter peritoneal por meio de peritoneoscopia (Ash, 1998)<sup>6</sup>.

Hoje podemos novamente citar alguns nomes reconhecidos da nefrologia intervencionista, como Asif da Universidade de Miami, Beathard (desde 1991), Work, Rasmussen, Saad e Ash, entre outros. No Brasil, o pioneiro foi o Dr. Miguel Riella<sup>7</sup>, mas em todo o território nacional já podemos observar focos de nefrologia intervencionista. Em 2006, foi publicado um panorama com pequena amostra brasileira em resposta a um questionário<sup>8</sup>. Após 239 respostas de nefrologistas brasileiros, foi observado que mais de 80% deles tinham interesse no tema e que a experiência em procedimentos intervencionistas se restringia a passagem de cateter tunelizado e cateter peritoneal, além de biópsia renal.

Afinal, qual o propósito da nefrologia intervencionista? Por que é importante que o nefrologista participe desses procedimentos? Acreditamos que ninguém é melhor que o próprio nefrologista para acompanhar a maturação do acesso, sua evolução, o diagnóstico precoce das complicações, o tempo certo para o uso, trabalho continuado, expandir opções de tratamento para o paciente, motivação com os resultados, satisfação do residente em treinamento, além de uma posição economicamente neutra.

## ACESSO VASCULAR

Sabemos que o *Diseases Outcomes Quality Initiative* (DOQI)<sup>9</sup> de acesso vascular desencoraja o uso de cateter com *cuff* como permanente, limita o uso de cateter

em 10% do total, preconiza o uso de cateter duplo lúmen temporário por no máximo três semanas, assim como preconiza evitar punção de veia periférica em candidatos à fistula arteriovenosa. Também são recomendações: encaminhar para acesso quando a filtração é menor que 30mL/min; considerar diálise peritoneal e transplante para todos os pacientes e quando houver impossibilidade de acesso vascular; fazer a ultra-sonografia antes de realizar a fistula arteriovenosa ou enxerto.

Existe uma associação americana somente para a nefrologia intervencionista, a *American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology*. Essa associação regulamenta todos os serviços formadores de nefrologistas intervencionistas do país. Congressos anuais são realizados para definir normas e manter, além da funcionalidade, a segurança dos procedimentos. Segundo essa associação e em concordância com o DOQI, tratando-se de passagem de cateter recomenda-se:

1. Ordem de preferência de sítios de inserção: veia jugular interna direita, veia jugular externa direita, veia jugular interna e externa esquerda, veias subclávias, veias femorais e translombar – veia cava inferior. Não colocar cateter no membro com fistula arteriovenosa em maturação.
2. Ultra-sonografia em tempo real é mandatória para a punção de acesso venoso.
3. Fluoroscopia é recomendada para toda passagem de cateter e mandatória para passagem de cateter à esquerda.

Um acesso ideal é aquele com aplicabilidade universal, que pode ser inserido em múltiplos sítios, não necessita de tempo para maturação, não necessita de punções venosas; não acarreta conseqüências hemodinâmicas, tem menor custo comparado ao enxerto, com complicações trombóticas de fácil correção.

### CATETER VENOSO TUNELIZADO

O cateter venoso tunelizado para hemodiálise deve ficar no átrio<sup>10</sup>. Existe publicação que comprova maior duração, melhor fluxo e menor taxa de trombose com cateteres nessa posição comparados ao cateter na transição entre a veia cava e o átrio<sup>10</sup>. É ideal e recomendado pelo DOQI (baseado em opinião) que os cateteres sejam passados guiados por fluoroscopia. De qualquer forma, ela é imprescindível em todos os cateteres passados do lado esquerdo e em veia subclávia. Ou seja, a dúvida da sua obrigatoriedade é somente para o cateter tunelizado em veia jugular direita. Nessas condições, existem dados a favor e contra a obrigatoriedade da fluoroscopia.

*A favor:*

- Work, 2002<sup>11</sup>.
- Taal, Chesterton e McIntyre, 2004<sup>12</sup>; Beathard, 2002<sup>13</sup>; Saad<sup>14</sup>, 2004; Saad e Vesely<sup>15</sup>, 2004, e outros.

*Contra:*

- Nehme<sup>16</sup>, 1980, dizia que para Swan-Ganz a “fluoroscopia é desnecessária”; e

- LaBella<sup>17</sup> et al, 2005, diziam que o *Portocath* pode ser passado com segurança sem fluoroscopia.
- História da prática clínica de passagem de cateter agudo em jugular direita.

A maioria das complicações relacionadas ao acesso vascular (cateter) é decorrente da punção venosa<sup>18</sup>. Com o tempo de uso do acesso advêm as complicações tardias. Podemos listar entre as complicações mais comuns: embolia gasosa, pneumotórax, hemotórax, arritmia cardíaca, tamponamento cardíaco, punção arterial, sangramento, hematoma, hemomediastino, bacteriemia, sepse, estenose de veia central e trombozes<sup>18</sup>.

A ultra-sonografia é mandatória para a punção venosa<sup>9,19</sup>, uma vez que a anatomia da relação entre carótida e jugular é altamente variável (Fig. 12.1). Assim, seguindo a recomendação de punção com a inclinação da agulha a 45 graus e direcionada para o mamilo homolateral, encontraremos a veia jugular em no máximo 72% dos casos.

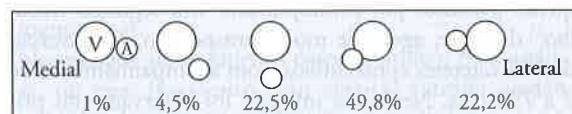


Figura 12.1 – Posição anatômica da carótida e jugular interna.

Para a passagem de um cateter tunelizado é necessário:

- Sala equipada com pontos de oxigênio, mínimo de 30m<sup>2</sup>, específica para procedimentos (de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde para procedimentos desse porte).
- Material estéril: campos, gazes, luvas, gorros, avental, além de seringas, agulhas, fios de sutura, material cirúrgico (pinças, tesoura, porta-agulha).
- Ideal: pelo menos duas pessoas da área médica e uma pessoa da enfermagem.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a passagem de cateter tunelizado pelo nefrologista começou em 2001 e é realizada pelo residente de nefrologia do segundo ano, sempre auxiliado por um assistente. Todos os cateteres são passados em veia jugular direita. Fazemos uma troca com fio guia em um cateter duplo-lúmen temporário prévio. A radiografia de tórax é realizada antes dessa troca para confirmar a posição do cateter duplo-lúmen e medir, a partir daí, quantos centímetros de cateter tunelizado deverão ser introduzidos para que esse fique posicionado no átrio. Não utilizamos ultra-sonografia, pois não é realizada a punção venosa e sim a troca por fio guia. Por dificuldades do serviço não utilizamos fluoroscopia e por isso o cuidado de usar somente a veia jugular direita. Cuidados adicionais são realizados como: verificação de sinais de infecção local, na introdução do fio guia (que não deve apresentar nenhuma resistência), na introdução do dilatador com a bainha removível (que não é introduzido até o final pelo risco de lesão do ventrículo,

## PASSAGEM DE CATETER DE TENCKHOFF

tampouco é forçado contra qualquer resistência). A todo instante, o fio guia é deslocado para verificar se está livre. Com todos esses cuidados e somente dentro de um ambiente hospitalar, essa técnica de passagem de cateter tunelizado em jugular direita, sem fluoroscopia, é utilizada. A principal indicação no caso do Hospital das Clínicas de São Paulo é para pacientes com previsão de uso de cateter duplo-lúmen maior que três semanas. Todos os pacientes recebem uma dose de 500mg de vancomicina um dia antes do procedimento, o que se justifica por haver troca por um cateter preexistente.

A conversão de um cateter temporário de hemodiálise para um cateter tunelizado já é descrita na literatura. Inicialmente, em estudo retrospectivo<sup>20</sup>, foram observados 42 cateteres trocados por fio guia, com taxa de infecção de 0,3/100 cateteres-dia, comparados com 52 cateteres passados por primopunção, com taxa de infecção de 0,36/100 cateteres. Nesse mesmo estudo, a taxa de patência em 30 dias foi semelhante, sendo de 72% nos cateteres convertidos para tunelizados e 83% naqueles passados por primopunção. Um segundo trabalho<sup>21</sup> descreve, agora de modo prospectivo, a conversão de 112 cateteres consecutivos, com acompanhamento de 2 a 790 dias. Nenhuma infecção foi observada nos primeiros 30 dias. A taxa de remoção por fratura, *kinking*, e retirada inadvertida foi de 0,18/100 cateteres-dia. A taxa de infecção observada foi de 0,14/100 cateteres-dia, e a patência primária, 86%, 64% e 39%, em 30, 90, 180 dias, respectivamente.

### FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Os procedimentos da nefrologia intervencionista ligados diretamente a fístula arteriovenosa são: ultra-sonografia com Doppler de vasos antes da confecção de fístula arteriovenosa, investigação de disfunção do acesso, trombectomia de acessos trombosados e revisão cirúrgica do acesso vascular.

Manipulações em fístula arteriovenosa, na tentativa de recuperá-la, fazem parte da rotina de serviços de nefrologia intervencionista. Porém, no Brasil, esses procedimentos ainda não estão totalmente difundidos. De qualquer forma, é muito importante que o nefrologista intervencionista reconheça que a fístula arteriovenosa é o acesso de escolha para o paciente em hemodiálise, em termos de morbidade e mortalidade. Todos os esforços devem ser feitos para minimizar o uso de cateter como acesso definitivo.

A passagem de cateter de Tenckhoff pode ser realizada pelo nefrologista, à beira do leito. A mesma sala especificada para a passagem de um cateter venoso é recomendada para esse cateter. Todos os procedimentos de técnicas de assepsia devem ser seguidos. O uso de antibiótico prévio ao procedimento é recomendado<sup>22</sup>. O mais amplamente empregado é a vancomicina. Cuidados que devem ser observados antes desse procedimento:

- Pedir ao paciente que esvazie a bexiga ou passar uma sonda vesical de alívio.
- Inspeccionar o abdome à procura de cicatrizes, hérnias, sopros e massas.
- Prescrever um *fleet-enema* em casos necessários.
- Avaliar coagulograma e plaquetas.

Atualmente, existem *kits* de passagem de cateter de Tenckhoff no mercado que levam a menor risco de lesões inadvertidas de vasos ou alças intestinais (Fig. 12.2). Esses novos materiais dispõem de fio guia e dilatador com bainha removível semelhantes aos utilizados para a passagem de um cateter venoso tunelizado. Na falta desse material, pode-se utilizar um trocarte, mas sempre tendo cuidado de provocar uma ascite inicialmente. Recomenda-se, na medida do possível, que o cateter peritoneal seja usado somente após 48 a 72 horas da passagem, para evitar vazamentos.

Da mesma forma que a fluoroscopia é importante na passagem de um cateter venoso tunelizado, a peritoneoscopia é na passagem do cateter peritoneal.

### BIÓPSIA ÓSSEA

A biópsia óssea é um procedimento também realizado por nefrologistas em virtude do diagnóstico e tratamento da osteodistrofia renal. Entretanto, somos solicitados por outras especialidades, como endocrinologia e reumatologia, para a realização desse procedimento no auxílio ao diagnóstico e tratamento de doenças como osteomalacia e osteoporose. Nesse âmbito, as indicações de biópsia renal são:

- suspeita de osteomalacia;
- diagnóstico e classificação da osteodistrofia renal;
- osteopenia em indivíduos jovens (< 50 anos);
- doenças hereditárias sem classificações;
- seguimento do tratamento de certas doenças (por exemplo, osteoporose, osteomalacia).

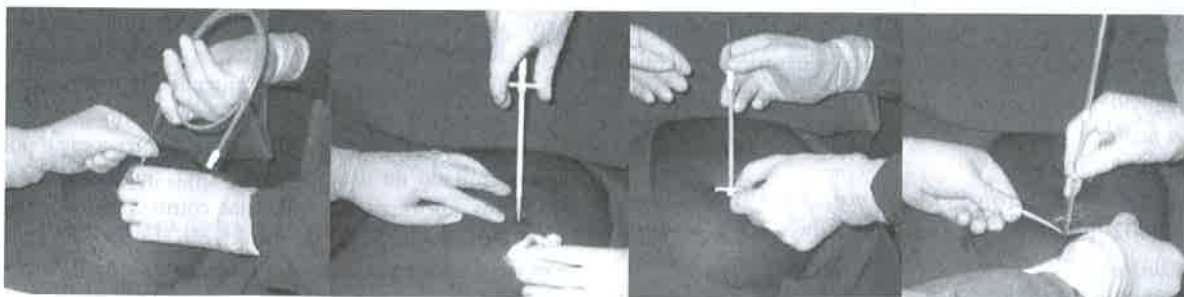


Figura 12.2 – Passagem de cateter de Tenckhoff com *kit* de punção.



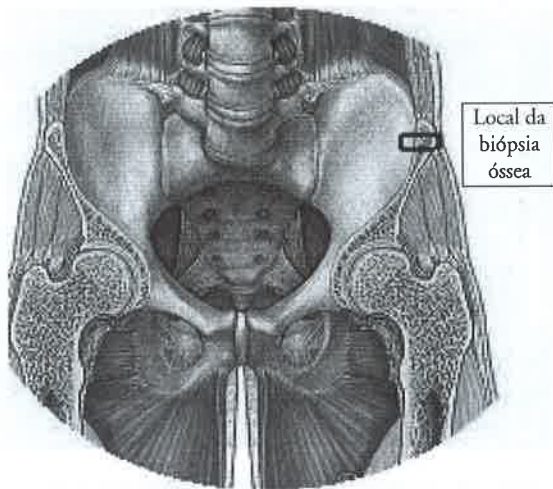


Figura 12.3 – Local de punção para biópsia óssea.

A biópsia óssea é realizada em osso íliaco, 2cm posteriores e 2cm abaixo da crista íliaca ântero-superior (Fig. 12.3). É feita sedação com midazolam 7,5mg por via intramuscular e anestesia local com lidocaína a 2% sem vasoconstritor. No ponto indicado, é realizada incisão de aproximadamente 2cm na pele e tecido subcutâneo, a seguir introduz-se um divulsionador e através dele um mandril que se fixa à superfície óssea. Através do mandril introduz-se uma trefina elétrica para a retirada de fragmento ósseo de mais ou menos 2cm (Fig. 12.4).



Figura 12.4 – Trefina e fragmento ósseo.

O fragmento ósseo sofre um processamento para ter sua histologia analisada principalmente por meio de medidas de superfícies e volumes; essa análise é chamada de histomorfometria óssea. Os parâmetros histomorfométricos são divididos em estruturais, de formação e reabsorção e seguem uma nomenclatura padronizada pela *American Society of Bone and Mineral Research*<sup>23</sup>, traduzida para o português, com exceção das abreviações.

Antes da biópsia, os pacientes recebem tetraciclina 20mg/kg por via oral, em duas doses por três dias<sup>24</sup>, havendo um intervalo de dez dias, após o qual, repete-se a tetraciclina na mesma posologia e tempo. A biópsia é realizada entre o terceiro e o quinto dia após o final da segunda dose de tetraciclina. Essa medicação promove uma marcação no osso (Fig. 12.5); que é utilizada para analisar alguns parâmetros da histomorfometria óssea.

Limitações da biópsia óssea:

- Poucos laboratórios especializados.
- O processamento da biópsia é longo e poucos profissionais no mundo fazem a leitura histomorfométrica.



Figura 12.5 – Marcação óssea pela tetraciclina.

- Limitação de número de biópsia por paciente: geralmente duas.
- Necessidade de fragmento ósseo completo para análise, ou seja, fragmento com cortical externa, região corticoendostial, osso trabecular e cortical interna.

As complicações da biópsia óssea são geralmente autolimitadas e compreendem principalmente hematomas locais, dor local por mais de uma semana, neuropatia transitória e infecção (mais rara), partindo-se de todo cuidado de assepsia.

## BIÓPSIA RENAL GUIADA POR ULTRA-SONOGRAFIA

A primeira biópsia renal foi descrita em 1923, quando o procedimento era realizado por meio de cirurgia aberta. A abordagem pela via percutânea só se tornou rotina a partir da década de 1950, após as publicações de Perez-Ara<sup>25</sup>, Iverson e Brun<sup>26</sup> e Alwall<sup>27</sup>. A biópsia era realizada com o paciente sentado, e a localização do rim era feita por meio de imagens com urografia e era biopsiada pelo método de sucção. Mais tarde, em 1954, essa técnica foi modificada, de modo que o paciente fique em decúbito ventral para a realização do procedimento através de uma agulha especial (agulha de Vim Silverman), sendo essa a técnica que persistiu por mais de 30 anos. Mais tarde, agulhas acopladas a pistolas automáticas e semi-automáticas passaram a ser utilizadas. A partir da década de 1980, a biópsia renal guiada por ultra-sonografia passou a ser utilizada para a localização do pólo inferior renal<sup>28</sup>.

São indicações de biópsia renal<sup>28,29</sup>:

- Insuficiência renal aguda: a biópsia renal está indicada naquelas situações em que a causa da insuficiência renal aguda não está elucidada apesar das informações clínicas e laboratoriais, e nos casos da prolongada.
- Síndrome nefrótica, salvo algumas exceções: crianças (o diagnóstico principal é de lesões mínimas) e diabé-

ticos (pode-se considerar o diagnóstico de nefropatia diabética naqueles pacientes com longa história de diabetes e presença de outras vasculopatias secundárias ao diabetes, como retinopatia e sedimento urinário normal).

- Proteinúria maior que 1g/24 horas e hematúria.
- Insuficiência renal crônica de etiologia não esclarecida.
- Disfunção do rim transplantado.

As contra-indicações relativas e absolutas variam entre os nefrologistas. No entanto, há certo consenso de que alguns cuidados devam ser tomados antes da biópsia renal:

- Ultra-sonografia: deve mostrar dois rins de tamanho e ecogenicidade normais (nos rins de tamanho reduzido e perda da diferenciação corticomedular, a biópsia renal, além de não acrescentar informações úteis, pode acarretar mais complicações).
- Pressão arterial sistêmica controlada: pressão arterial menor que 140/80mmHg.
- Urocultura estéril.
- Suspender o uso de aspirina uma semana antes do procedimento.
- Dados laboratoriais: hemoglobina superior a 10mg/dL; plaquetas > 100.000; tempo de protrombina e TTPA (R menor que 1,2); uréia menor que 140mg/dL.

Caso esses critérios não possam ser preenchidos, o procedimento deve ser postergado para a segurança do paciente.

São contra-indicações à biópsia:

- Presença de múltiplos cistos renais.
- Rim único ou rim "em ferradura".
- Pielonefrite aguda, abscesso perirrenal.
- Neoplasia renal.
- Pressão arterial não-controlada.
- Coagulopatia, uremia, anemia grave.
- Obesidade.
- Paciente não colaborativo ao procedimento.

Cabe lembrar que essas contra-indicações são, na maioria das vezes, relativas.

Durante o procedimento, o paciente é posicionado em decúbito ventral. A ultra-sonografia (Fig. 12.6) é utilizada para visualizar o rim em tempo real durante todo o procedimento (anestesia e biópsia). No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, após a realização da biópsia, os pacientes são instruídos a permanecer em repouso no leito por 6 horas. O controle da pressão arterial e o da frequência cardíaca são realizados a cada 15 minutos na primeira hora, a cada 30 minutos na segunda hora e a cada hora até a sexta hora. O paciente é orientado a fazer coleta de urina em três recipientes para observar hematúria. Hemoglobina e hematócrito são colhidos na sexta hora e 12ª hora pós-procedimento, ou mais precocemente caso haja hipotensão ou hematúria macroscópica. Recomenda-se não usar aspirina ou heparina por 14 dias.



Figura 12.6 – Imagem em tempo real de biópsia por agulha.

A biópsia renal percutânea guiada por ultra-sonografia é segura em mãos experientes. A principal complicação é o sangramento (hematoma), sendo notado na maioria dos pacientes caso eles sejam estudados com ultra-sonografia ou tomografia computadorizada após o procedimento. No entanto, o sangramento é autolimitado e raramente requer transfusão sanguínea ou intervenção cirúrgica. Em estudo de cerca de 5.500 biópsias renais percutâneas, a taxa de complicação, incluindo necessidade de transfusão sanguínea ou nefrectomia, foi de 2,1%. A mortalidade geral foi de aproximadamente 0,2%. Outras complicações que podem ocorrer após o procedimento: dor no local da punção, formação de fístula arteriovenosa (ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes, com resolução espontânea na maioria dos casos), perfuração de vísceras, hemotórax, perfuração de alças intestinais, biópsia de outros órgãos (fígado ou baço).

Como a nefrologia intervencionista é uma área de atuação relativamente nova na medicina, é importante acumular dados e publicações, que poderão guiar as novas diretrizes do DOQI<sup>32</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fine LG. A proposal to improve the attractiveness of nephrology as a subspecialty choice for residents in internal medicine. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 302-304.
2. Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 104-113.
3. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089-1092.
4. Uldall PR, Woods F, Bird M, Dyck R. Subclavian cannula for temporary hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1979; 9: 268-272.
5. Tenckhoff H, Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14: 181-187.
6. Ash SR. Bedside peritoneoscopic peritoneal catheter placement of Tenckhoff and newer peritoneal catheters. *Adv Perit Dial* 1998; 14: 75-79.
7. Riella MC. Challenges in interventional nephrology. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 131-137.

8. Nascimento M M, Chula D, Campos R *et al.* Interventional nephrology in Brazil: current and future status. *Semin Dial* 2006; 19: 172-175.
9. NRF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: (Supp 1): S137-S181.
10. Jean G, Chazot C, Vanel T *et al.* Central venous catheters for haemodialysis: looking for optimal blood flow. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1689-1691.
11. Work J. Hemodialysis catheters and ports. *Semin Nephrol* 2002; 22: 211-220.
12. Taal MW, Chesterton LJ, McIntyre CW. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1542-1545.
13. Beathard GA. Angioplasty for arteriovenous grafts and fistulae. *Semin Nephrol* 2002; 22: 202-210.
14. Saad TF. Interventional nephrology for hemodialysis vascular access: insight about an evolving branch. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2004; 15: 239-250.
15. Saad TF, Vesely TM. Venous access for patients with chronic kidney disease. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1041-1045.
16. Nehme AE. Swan-Ganz catheter: comparison of insertion techniques. *Arch Surg* 1980; 115: 1194-1196.
17. LaBella G, Kerlakian G, Muck P *et al.* Port-A-Cath placement without the aid of fluoroscopy or localizing devices: a community hospital series. *Cancer J* 2005; 11: 157-159.
18. Bagul A, Brook NR, Kaushik M, Nicholson ML. Tunnelled catheters for the haemodialysis patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 105-112.
19. Kumwenda MJ. Two different techniques and outcomes for insertion of long-term tunnelled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1013-1016.
20. Abigail F, Nagarathna P, Saudhamini P. Conversion of temporary hemodialysis to permanent hemodialysis catheter: a retrospective study of catheter exchange versus classic de novo placement. *Semin Dial* 2005; 18: 425-430.
21. Thuong G, Van H, Derek F *et al.* Conversion of non-tunneled to tunneled hemodialysis catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 222-225.
22. Gadallah MF, Ramdeen G, Mignone J *et al.* Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1014-1019.
23. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FM *et al.* Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Min Res* 1987; 6: 595-610.
24. Melsen F, Mosekilde L. Tetracycline double-labeling of trabecular bone in 41 normal adults. *Calcif Tiss Res* 1978; 26: 99-102.
25. Perez-Ara A. La biopsie-punctural del rinon no megalico – consideraciones generales y aprobacion de un nuevo metodo. *Bol Liga Contra Cancer Havana* 1950; 25: 121-134.
26. Iverson P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med* 1951; 11: 324-330.
27. Alwall N. Aspiration biopsy of the kidney. *Acta Med Scand* 1952; 143: 430.
28. Wiseman DA, Hawkins R, Numerow LM, Taub KJ. Percutaneous renal biopsy utilizing real time ultrasonic guidance and a semiautomated biopsy device. *Kidney Int* 1990; 38: 347-349.
29. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543.
30. Pasquariello A, Innocenti M, Batini V *et al.* Theoretical calculation of optimal depth in the percutaneous native kidney biopsy to drastically reduce bleeding complications and sample inadequacy for histopathological diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3516-3520.
31. Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed. Mosby-Elsevier: Saint Louis, 2003.
32. Tisher CC. Indications for and interpretation of the renal biopsy: evaluation by light, electron, and immunohistologic microscopy. In Schrier RW (eds). *Diseases of the Kidney & Urinary Tract*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2007.

## INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA SEPSE

Nilzete Liberato Bresolin

Júlio Toporovski

Eleonora Moreira Lima



## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda caracteriza-se pela redução súbita e, em geral, reversível da função renal com perda da capacidade de manutenção da homeostase do organismo<sup>1</sup>. A sepse é caracterizada por uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica com liberação de vários mediadores químicos em resposta a uma infecção<sup>2,3</sup>. A partir da entrada de microrganismo na corrente sanguínea, ocorre liberação de toxinas endógenas (componentes da parede ou membrana celular) e exógenas que resultarão em liberação de mediadores endógenos (histaminas, cininas, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano, interleucinas, endorfinas, fator depressor do miocárdio, fator de necrose tumoral, fator de ativação plaquetária e metabólitos do ácido araquidônico, endotelina-1 e componentes do complemento) e má distribuição do fluxo sanguíneo. Ocorre também destruição de células endoteliais por neutrófilos ativados por complemento, diminuição da fração de ejeção, dilatação ventricular, insuficiência microvascular (diminuição da capacidade de extração de O<sub>2</sub>, aumento do ácido láctico), grande diminuição da resistência vascular sistêmica (hipotensão refratária), além de depressão miocárdica que provocará disfunção de órgãos por oclusão do leito capilar e ainda destruição do leito vascular. Todos esses eventos podem culminar em uma síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e evoluir para recuperação com seqüelas, recuperação sem seqüelas ou óbito<sup>4</sup>.

A insuficiência renal aguda é complicação frequente em pacientes com sepse e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, conforme demonstram dados de diversos estudos que apontam a sepse como causa dessa doença em taxas que variam de 40 a 70%<sup>4-7</sup>. Essas taxas foram observadas também em um estudo realizado em nosso serviço, de março de 2001 a setembro de 2003,

no qual foram incluídas 110 crianças com diagnóstico de insuficiência renal aguda. Dessas, 19% tinham como diagnóstico de base sepse e 36% choque séptico, perfazendo um total de 55% de diagnóstico ligado à sepse. Nossa taxa de mortalidade foi de 33% (37/110). Dos 37 pacientes, 31 (98%) morreram em choque séptico e por disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

## MECANISMOS FISIOPATOGÊNICOS

Deve-se destacar que a insuficiência renal aguda secundária à sepse é muitas vezes pré-renal em origem devido a hipoperfusão, hipovolemia e hipoxemia e pode responder à reposição volêmica, adequação do débito cardíaco com drogas vasoativas e inotrópicos e otimização da oxigenação<sup>4,8,9</sup>. No entanto, quando essas situações não são antecipadas com correção ou eliminação dos fatores precipitantes, podem evoluir com vasoconstricção intensa e lesão orgânica. A intensidade da lesão hipóxico-isquêmica pode ocasionar desde disfunção tubular aguda leve até necrose tubular aguda e, nos casos mais graves, necrose cortical aguda e infarto renal<sup>5,10-13</sup>. Várias teorias surgiram para explicar os fatores envolvidos nesse evento e as alterações regionais no fluxo sanguíneo renal têm assumido importância em relação à maior suscetibilidade de alguns segmentos do néfron, especialmente a região da medula renal externa às situações de hipoperfusão e hipoxemia que podem cursar com necrose tubular aguda. Isto está de acordo com o fato de o suprimento de oxigênio (O<sub>2</sub>) intra-renal ser heterogêneo<sup>4,14,15</sup>. Há na medula renal externa uma forma fisiológica de hipóxia devido à baixa oferta de O<sub>2</sub> em relação ao córtex. O fluxo sanguíneo renal representa 20% do débito cardíaco; 90% desse fluxo supre o córtex com taxa de extração de O<sub>2</sub> de 10%, enquanto a medula renal externa, que recebe o menor fluxo sangüí-



neo, apresenta taxa de extração de O<sub>2</sub> de 90%. O alto consumo de O<sub>2</sub> da medula renal externa, resulta dos mecanismos de concentração urinária que incluem atividade de transporte tubular e formação de gradiente osmótico pela porção espessa da alça ascendente de Henle<sup>14</sup>. Para proteger essa região dos danos induzidos por esse desequilíbrio entre oferta e consumo de O<sub>2</sub> existem sistemas eficientes de controle que resultam em redistribuição do fluxo do córtex para a medula e troca do processo de filtração dos néfrons superficiais para os mais profundos (justamedulares) com maior capacidade de concentração urinária, visando preservar ou mesmo aumentar o suprimento de O<sub>2</sub> dessa região<sup>14-16</sup>. Assim, diante de situações hipóxico-isquêmicas (sepse, desidratação, hipoxemia, depressão miocárdica), mecanismos complexos são ativados, incluindo liberação de prostaglandinas vasodilatadoras, liberação de adenosina a partir da quebra de adenosina trifosfato e liberação de óxido nítrico para aumentar o fluxo sanguíneo medular, além de diminuição do transporte de solutos ao néfron distal através da redução do ritmo de filtração glomerular ou aumento de reabsorção proximal de sódio<sup>14,16</sup>. No entanto, apesar de todos esses mecanismos protetores, há estudos experimentais e clínicos de insuficiência renal aguda induzida por sepse demonstrando que o fluxo sanguíneo renal e o fluxo sanguíneo podem estar aumentados, normais ou diminuídos. Esses dados levam a inferir que, embora as alterações hemodinâmicas sejam importantes, provavelmente, representam apenas alguns dos mecanismos responsáveis pela perda da função renal, a qual pode resultar também de fatores imunológicos e citotóxicos<sup>7</sup>. Na sepse, indiscutivelmente, devem-se considerar, além dessas alterações hemodinâmicas, os efeitos diretos das endotoxinas derivadas da parede bacteriana sobre a função renal. Lugon *et al*<sup>17</sup> observaram, em estudo experimental, que a infusão por via intravenosa de lipopolissacarídeos reduzia o fluxo sanguíneo renal, o ritmo de filtração glomerular e a filtração glomerular por *single* néfron. Schaer *et al*<sup>18</sup> observaram que a infusão de endotoxinas exercia ação ativando hormônios vasoconstritores angiotensina II e endotelina e ou inibiam os vasodilatadores, provocando um desequilíbrio com predomínio da ação dos vasoconstritores. A partir do aumento do cálcio intracelular, tanto em células vasculares quanto em células mesangiais, esses hormônios provocam vasoconstrição de arteríolas aferente e eferente e contração da célula mesangial, culminando em redução do coeficiente de ultrafiltração (Kf) por reduzir a área disponível para filtração glomerular<sup>17</sup>. Deve-se considerar também, além dos fatores hemodinâmicos e da ação dos lipopolissacarídeos e endotoxinas sobre as estruturas renais (conforme exposto anteriormente), a liberação de grande número de citocinas inflamatórias, metabólitos do ácido araquidônico, substâncias vasoativas, agentes trombogênicos e outros mediadores biologicamente ativos que caracterizam a síndrome de resposta inflamatória sistêmica<sup>4,13</sup>. Nesse processo inflamatório inespecífico, a ativação da cascate inflamatória com a participação de citocinas ativa os

polimorfonucleares que geram radicais livres de O<sub>2</sub> e provocam a expressão de moléculas de adesão capazes de oxidar proteínas e membranas. Essa oxidação resulta em dano celular, contribuindo para a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e a insuficiência renal aguda é um dos componentes dessa síndrome<sup>13,19</sup>. Nesse contexto, estudos em modelos animais têm demonstrado que os antioxidantes e os bloqueadores das moléculas de adesão previnem ou limitam dano mediado por estresse oxidante<sup>20,21</sup>. Dentre as citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a sepse e/ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica, destaca-se o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que tem papel de destaque na patogênese do choque séptico por agentes gram-negativos, mediando amplo espectro de respostas do hospedeiro à endotoxemia<sup>7,22</sup>. Quando em altos níveis, o TNF- $\alpha$  apresenta um grande número de efeitos sistêmicos que incluem febre, hipoglicemia, diminuição da contratilidade miocárdica, aumento da permeabilidade vascular, trombose microvascular e ativação de macrófagos e leucócitos que liberam espécies reativas de O<sub>2</sub> e outros mediadores pró-inflamatórios<sup>22</sup>. Além dos efeitos sistêmicos bem documentados, o TNF- $\alpha$  pode apresentar um efeito renal específico<sup>4,23</sup>. Células mesangiais produzem TNF- $\alpha$  quando expostas a lipopolissacarídeos. Além disso, o TNF- $\alpha$  provoca acúmulo de leucócitos e fibrina na luz do capilar glomerular e pode induzir a morte por apoptose das células endoteliais glomerulares<sup>4,23</sup>. Iglesias *et al*<sup>22</sup> publicaram, recentemente, um estudo com 112 pacientes com sepse e insuficiência renal aguda e demonstraram que os níveis séricos de receptores solúveis de TNF funcionam como fator prognóstico independente para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda e mortalidade. Esses dados permitem inferir que eles atuam como mediadores diretos dos efeitos das toxinas na insuficiência renal aguda induzida por sepse<sup>22</sup>.

#### ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS

Todos os mecanismos descritos podem causar lesão das células tubulares renais e resultar em dois grupos de alterações morfológicas: a necrose tubular aguda e a apoptose.

A necrose tubular aguda franca é incomum na maioria dos casos de insuficiência renal aguda em humanos. Ela tende a ser parcial, envolvendo células isoladas ou pequenos grupos de células. Caracteriza-se frequentemente por danos menos óbvios, os quais incluem achatamento do epitélio tubular por perda da borda em escova, descolamento de células, formação de cilindros intratubulares e dilatação do lúmen tubular. Há ainda a possibilidade de ruptura da membrana tubular, isto é, a perda da barreira célula-epitelial e das junções *tigh* entre as células viáveis que podem resultar em retrodifusão de filtrado glomerular<sup>11</sup>. Todas essas alterações resultam do fato de que, diante da situação de isquemia, ocorre uma depleção grave de adenosina trifosfato que provoca colapso incoordenado da homeostase celular. Essa incoordenação causa alteração do citoesqueleto das

células tubulares e dos mecanismos de adesão celular, além de perda da polaridade por deslocamento da bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  da membrana basolateral para a membrana apical, o que contribui para alterar o conteúdo de cálcio, sódio e cloro intracelular. O aumento do cálcio intracelular, por estimular ATPases do retículo endoplasmático, aumenta o gasto de energia por consumo de adenosina trifosfato, ativa proteases e fosfolipases dependentes do cálcio que levam à proteólise e ruptura de membranas<sup>11</sup>.

Já a apoptose pode ser definida como morte celular sem precipitar resposta inflamatória<sup>6</sup>. Difere da necrose tubular aguda porque requer ativação de um programa mediado por uma via bioquímica geneticamente determinada que leva a fragmentação do DNA, condensação citoplasmática e formação de corpos apoptóticos<sup>7,24-26</sup>. Em resposta a um estímulo apoptótico (gatilho) que pode ser uma situação de isquemia, hipóxia, lesão oxidante, déficit de fatores de crescimento, endotoxinas e citocinas como o  $\text{TNF-}\alpha$ , ocorre ativação desse programa que pode ser dividido em duas fases: a de comprometimento e a de execução. Na fase de comprometimento a partir de um balanço entre mecanismos pró-apoptóticos e antiapoptóticos, decide-se se a célula sobreviverá ou morrerá por apoptose. As proteínas da família BCL-2, constituídas por pelo menos 12 isômeros, desempenham um papel importante na fase de comprometimento. Algumas dessas proteínas, por exemplo, a BCL-2 e a BCL-XL, protegem contra a apoptose, e outros membros da mesma família (BAD e Bax) atuam como fatores apoptóticos. Na fase de execução, a partir de uma via comum mediada por ativação de enzimas proteolíticas intracelulares chamadas de caspases, executa-se a apoptose por proteólise de múltiplos substratos intracelulares. Alguns substratos já identificados para as caspases incluem componentes nucleares das membranas, elementos do citoesqueleto (tais como actina), enzimas de reparo de DNA e elementos de transcrição<sup>7,24-26</sup>.

Jo *et al*<sup>27</sup> demonstraram recentemente a apoptose das células tubulares por citocinas inflamatórias e lipopolissacarídeos como um possível mecanismo de disfunção de células renais nas situações de endotoxemia.

## MECANISMOS DE REPARO CELULAR

No entanto, apesar da gravidade dos eventos descritos, muitas vezes a insuficiência renal aguda por sepse pode ser transitória ou reversível. Esse fenômeno se deve à capacidade de regeneração e diferenciação das células tubulares que são capazes de restabelecer um epitélio íntegro e funcional. Dentre os mecanismos de reparo no rim pós-isquêmico, incluem-se as *heat shock proteins*, que são proteínas intracelulares que apresentam expressão máxima algumas horas após o fenômeno isquêmico. Essas proteínas induzem o reparo da célula e a proteção contra a lesão isquêmica, modificando a resposta renal a ela e promovendo recuperação do citoesqueleto após a isquemia<sup>28,29</sup>. Em um estudo recente, Muller *et al*<sup>28</sup> demonstraram que essas proteínas podem

ser dosadas na urina após lesão isquêmica tanto em modelos experimentais quanto em modelos clínicos de isquemia renal. Além disso, evidências experimentais recentes apontam para a possibilidade de que a infiltração renal com células-tronco derivadas da medula óssea contribuem para o reparo celular<sup>30,31</sup>. Kale *et al*<sup>31</sup> demonstraram que, uma semana após isquemia/reperfusão, camundongos que receberam transplante de células-tronco de medula óssea de outros animais apresentavam os segmentos S<sub>3</sub> do túbulo proximal, previamente necróticos, alinhados por células de origem do doador que se diferenciaram em células epiteliais renais. Os autores sugeriram que essas células migraram da medula óssea e localizaram-se especificamente na área lesada a partir de secreção de fatores específicos por células tubulares sobreviventes de áreas renais comprometidas. Essas atuam causando liberação de grande número de células derivadas das células-tronco da medula óssea para a circulação e assim promoveriam o reparo das células lesadas.

## MANUSEIO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INDUZIDA POR SEPSE

Feitas essas considerações fisiopatológicas, sugere-se que o manuseio da insuficiência renal aguda induzida por sepse deve basear-se no tripé: tratamento precoce e agressivo ao primeiro sinal de disfunção renal; reversão da doença de base e de doenças associadas visando à prevenção de agravo; e manutenção da homeostase.

O primeiro item, tratamento precoce e agressivo ao primeiro sinal de disfunção renal, é importante para minimizar o dano funcional da massa renal restante e também para a reversão do dano renal já existente. Como os sinais e sintomas da insuficiência renal aguda são, na maioria das vezes, inespecíficos, há necessidade de que o clínico apresente alto grau de suspeita diante dos pacientes de risco e que se lembre que, embora a oligúria quando presente funcione como um alerta para a possibilidade de insuficiência renal aguda, ela nem sempre está presente<sup>11</sup>. Assim, a avaliação laboratorial regular torna-se necessária para o diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda e deve incluir dosagens séricas de uréia, creatinina, eletrólitos, gasometria, hemograma e urinálise. Dentre os índices urinários destaca-se a fração excretora de sódio, e dentre os exames de imagem, a ultra-sonografia<sup>11,16</sup>.

O segundo item, reversão da doença de base, deve incluir, no caso da sepse, além da tentativa de identificar o agente e o foco infeccioso, possíveis coleções purulentas que necessitem de drenagem; identificar também possíveis doenças associadas tais como neoplasias que podem cursar com síndrome de lise tumoral e hiperuricosúria, situações de hemólise (transfusão sanguínea incompatível, circulação extracorpórea, acidentes por picada de abelha ou aranha) que podem causar hemoglobinúria e situações de rabdomiólise que podem ser secundárias a distúrbios metabólicos, esmagamento muscular em politraumatismo, ou acidentes por pica-

das de abelha e que podem resultar em mioglobínúria<sup>32</sup>. Essa busca deve-se ao fato de que essas toxinas podem causar nefrotoxicidade tubular, obstrução tubular mecânica e inibição do fluxo glomerulotubular por inibição das prostaglandinas ou ativação de renina que podem desencadear ou agravar o quadro de insuficiência renal aguda. Essas situações são, no entanto, em sua maioria, potencialmente preveníveis e tratáveis se precocemente reconhecidas<sup>16,32,33</sup>. Um outro ponto relacionado ao tratamento da doença de base inclui, sempre que possível, descontinuar ou evitar o uso de nefrotoxinas. Aqui cabe ressaltar que os rins estão particularmente expostos à agressão tóxica porque recebem 25% do débito cardíaco e também porque um grande número de substâncias é transportado através do epitélio tubular e concentra-se no interstício<sup>34</sup>. Assim, permanecem altamente vulneráveis, principalmente, em situações adversas aos efeitos tóxicos de várias substâncias. Nas situações nas quais não seja possível descontinuar ou evitar o uso de substâncias nefrotóxicas, deve-se adequá-las ao *clearance* de creatinina ou, nos pacientes em terapia de substituição renal, a sua capacidade de ser dialisada<sup>1,11</sup>. As drogas que merecem especial atenção são: os aminoglicosídeos, a anfotericina B, a vancomicina, os contrastes radiológicos, os antiinflamatórios não-hormonais, os inibidores da enzima de conversão e a indometacina, entre outras<sup>35</sup>.

O terceiro item, manutenção da homeostase, deve incluir as medidas de suporte às necessidades do paciente<sup>1</sup>. Nesse contexto, pode-se usar tanto o tratamento conservador quanto da terapia de substituição renal, que inclui entre suas possibilidades as técnicas-padrão de diálise (diálise peritoneal e hemodiálise intermitente) e as terapias contínuas (hemofiltração, hemodiafiltração, hemodiálise prolongada).

Para o tratamento conservador, utilizam-se as medidas de suporte visando otimizar a oferta de O<sub>2</sub> às necessidades do paciente, adequar a oferta hídrica a seu estado volêmico, adequar o débito cardíaco a partir do uso de aminas vasoativas, vasopressores, vasodilatadores e por vezes o uso de furosemida; correção de distúrbios hidroeletrólíticos e distúrbios acidobásicos<sup>13,22,34-36</sup>. Recomenda-se especial atenção aos distúrbios do potássio que podem levar ao colapso circulatório devido a arritmias cardíacas e cuidados com a correção da acidose metabólica que nos pacientes com hipernatremia pode causar aumento de osmolaridade sérica e sangramento cerebral<sup>36</sup>.

Em relação ao suporte nutricional, lembrar que a restrição proteica não se aplica a pacientes gravemente enfermos devido aos riscos da desnutrição que, além da perda de massa corpórea, pode causar disfunção orgânica e déficit imunológico, comprometendo o prognóstico do paciente<sup>1,16,35,37</sup>. Para o suporte nutricional, é importante lembrar que, embora a insuficiência renal aguda não afete o gasto energético, esse costuma estar aumentado em 20 a 40% devido à sepsis ou disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Destacar também que a insuficiência renal aguda é uma síndrome hipermetabólica e

que esse hipermetabolismo é mediado por alterações endocrinológicas que envolvem a liberação de glucagon, catecolaminas, mediadores da síndrome de resposta inflamatória sistêmica e enzimas proteolíticas. Em relação às gorduras, a insuficiência renal aguda pode cursar com hipertrigliceridemia secundária à diminuição da lipólise e diminuição do *clearance* lipídico em 50% dos seus valores normais<sup>38</sup>. Com base nessas considerações, para o suporte nutricional deve-se optar pela via enteral sempre que possível e para manter a oferta calórica adequada a partir da mistura de carboidratos e gorduras com controle das taxas de triglicérides devido ao risco de hipertrigliceridemia. Evitar, também, o excesso de carboidratos que pode aumentar o consumo de O<sub>2</sub> e a produção de CO<sub>2</sub>, precipitando ou agravando a insuficiência respiratória, complicação que não é incomum nos pacientes sépticos. Além disso, devem-se ofertar proteínas na dose de 1,5g/kg/dia visando compensar o catabolismo proteico<sup>37</sup>. Em relação aos aminoácidos, embora houvesse controvérsias sobre a melhor mistura a ser utilizada, tem-se recomendado a mistura de aminoácidos essenciais e não-essenciais que nos quadros de insuficiência renal aguda podem tornar-se condicionalmente essenciais<sup>38</sup>. Além disso, minimizar a oferta de potássio e fósforo<sup>37</sup>. Faz parte ainda do tratamento conservador o chamado tratamento farmacológico da insuficiência renal aguda, que tem sido tentado em base empírica com taxas variáveis de sucesso. Várias são as terapias experimentais que parecem promissoras em modelos animais e que, no entanto, aguardam avaliação em humanos. Em relação à furosemida, que não parece interferir no prognóstico da insuficiência renal aguda já estabelecida, a maioria dos autores concorda que seu uso se justifica naqueles pacientes que respondam com diurese<sup>13,35</sup>. Dentre suas possíveis vantagens encontra-se a redução do consumo de O<sub>2</sub> na medula renal externa por inibir o mecanismo de contracorrente na alça ascendente de Henle, o aumento do fluxo urinário tubular minimizando o risco de obstrução por restos celulares e *debris* e o auxílio no controle da hiperpotassemia e manuseio hídrico nos pacientes que respondem a sua administração<sup>4,13,14,16,35,39</sup>. As principais desvantagens são risco de ototoxicidade e nefrite intersticial, depleção de volume que pode agravar a insuficiência renal aguda principalmente se associada ao uso de nefrotoxinas como os aminoglicosídeos e a vancomicina<sup>1,16,35,36</sup>. Quanto ao modo de administração (em bolo ou contínuo), estudos têm demonstrado que a infusão em bolo apresenta maior estimulação neuroendócrina e vasoconstrição e que, com a infusão contínua, promove-se a manutenção da diurese com menor ototoxicidade em relação ao uso convencional de bolo intermitente<sup>4,13,40-43</sup>. A furosemida deve ser contra-indicada em pacientes anúricos, hipovolêmicos, hipersensíveis e em coma hepático. Em relação às drogas vasoativas, a dopamina em dose dopaminérgica 0,5 a 5µg/kg/min, efetivamente, causa vasodilatação renal seletiva, aumenta a perfusão renal, diminui a absorção de sódio e aumenta o fluxo urinário prevenindo obstrução tubular<sup>24,44-46</sup>.



No entanto, estudos falharam em demonstrar efeito benéfico, melhora na sobrevivência ou redução na necessidade de diálise com sua administração<sup>11,44,45</sup>. Há, ainda, os efeitos hemodinâmicos adversos, a supressão do *drive* respiratório, o risco de desenvolvimento de arritmia, o comprometimento da resposta dos linfócitos T e o desenvolvimento de *shunt* intrapulmonar<sup>1,11,44,46</sup>. Recentemente, os resultados negativos com uso de baixas doses de dopamina (estimulante não-seletivo de receptores dopa 1 e 2) e seus potenciais efeitos adversos fizeram surgir interesse pelo fenoldopam, um agonista seletivo de receptor dopaminérgico-1, que foi aprovado para uso de curto prazo em hipertensão grave<sup>46,47</sup>. Estudos em animais têm demonstrado que os efeitos do fenoldopam na hemodinâmica renal podem melhorar a perfusão renal, o fluxo urinário e a excreção de sódio e potássio, com potencial para preservar a função renal<sup>47</sup>. No entanto, há necessidade de estudos controlados para avaliar o uso potencial desses agonistas dopa-1 seletivos, sua eficácia e segurança na insuficiência renal aguda.

## TERAPIAS PROTETORAS DE ÓRGÃOS NA SEPSE E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Em relação ao tratamento conservador da insuficiência renal aguda, dentro dos novos conhecimentos fisiopatológicos apresentados, Wan *et al*<sup>7</sup> demonstraram recentemente evidências de novas terapias que podem alterar a mortalidade de pacientes gravemente enfermos. Essas novas terapias, que parecem ter atividade antiapoptótica, têm sido chamadas de terapias protetoras de órgãos na seps e insuficiência renal aguda e incluem: proteína C antitrombótica, insulinoaterapia agressiva e inibidores das caspases.

A proteína C antitrombótica é uma proteína endógena que promove fibrinólise e inibe trombose e inflamação. É um modulador importante da coagulação e inflamação associada à seps grave. Sabe-se que durante a seps níveis reduzidos de proteína C antitrombótica estão associados com aumento do risco de morte. Joyce *et al*<sup>48</sup> demonstraram, em estudo experimental, que a proteína C antitrombótica recombinante humana modula o padrão da expressão de genes de grupos de células endoteliais que produzem proteínas que inibem apoptose. Em outro estudo, Cheng *et al*<sup>49</sup> demonstraram que a proteína C antitrombótica bloqueia apoptose no endotélio do cérebro humano e é neuroprotetora.

Em relação à insulinoaterapia agressiva, Van den Berghe *et al*<sup>50</sup> demonstraram, em estudo recente, que o uso agressivo de insulinoaterapia (manutenção da glicemia abaixo de 110mg/dL) em pacientes gravemente enfermos, em comparação com a insulinoaterapia convencional, reduziu significativamente a taxa de mortalidade e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda grave, requerendo terapia de substituição renal. Uma possível explicação para esse fato seria a ação antiinflamatória que a insulina desempenha na seps, a qual pode ser resultado de um efeito imune em origem e não-endocrinológico. Além disso, a insulina apresenta

também um poderoso efeito antiapoptótico. Para reforçar essa teoria, há o fato de que altas concentrações de glicose induzem apoptose mediada por estresse oxidativo nas células epiteliais tubulares<sup>51</sup>. Em fevereiro de 2006, Van den Berghe *et al*<sup>51</sup> relataram seus últimos achados observando que o uso agressivo da insulina reduzia significativamente a morbidade, mas não a mortalidade, entre os pacientes internados em unidade de terapia intensiva por até três dias. No entanto, tanto a mortalidade quanto a morbidade mostraram-se reduzidas nos pacientes internados na unidade de terapia intensiva por um período superior a três dias. Nesse estudo, embora os autores tenham considerado os resultados "positivos", sugeriram a necessidade de mais estudos multicêntricos para sua confirmação.

Quanto aos inibidores das caspases, enzimas intracelulares que quando ativadas provocam a proteólise de múltiplos substratos intracelulares com conseqüente apoptose, os resultados dos estudos têm sido controversos<sup>50,53-55</sup>. Estudos experimentais de Fauvel *et al*<sup>52</sup> e de Nevier *et al*<sup>53</sup> demonstraram que esses inibidores diminuem a disfunção miocárdica e a apoptose nuclear 2, 4 e 14 horas após endotoxemia experimental. Diante da possibilidade de que tratamentos antiapoptóticos possam prevenir disfunção miocárdica, estabelece-se uma possibilidade de que estudos futuros permitam demonstrar que o rim é outro órgão que pode beneficiar-se da inibição das caspases<sup>7</sup>. No entanto, a complexidade do balanço dos fatores envolvidos na apoptose em resposta à seps é realçada pelo fato de que a inibição da caspase também pode ser danosa, conforme demonstrado por Cauwels *et al*<sup>54</sup>. Nesse estudo, houve mais estresse oxidativo, lesão mitocondrial, colapso hemodinâmico agudo, insuficiência renal e morte. Essas alterações resultaram do fato de que, ao inibir a caspase, o *feedback* caspase dependente protetor (de formação excessiva de radicais livres de O<sub>2</sub>) foi inibido causando desequilíbrio entre os mecanismos antiapoptóticos e pró-apoptóticos. Com isso, pode-se realçar o quanto distante estamos do entendimento do significado e da complexa biologia da apoptose na seps.

De qualquer forma, apesar do nosso limitado entendimento, alguns resultados promissores têm sido obtidos com o uso de fatores de crescimento fosfolipídicos endógenos com propriedades antiapoptóticas<sup>55</sup>. Em um modelo recente de isquemia-reperfusão em camundongos, sua administração preveniu apoptose da célula tubular, perda da integridade da borda em escova, influxo de neutrófilos, ativação de complemento e perda da função renal<sup>55</sup>.

## TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

A terapia de substituição renal engloba as técnicas-padrão de diálise que incluem a diálise peritoneal e a hemodiálise intermitente e as terapias de substituição renal contínuas.

Em relação à terapia de substituição renal, um conceito que não deve ser esquecido é que, embora possa



haver dúvidas sobre quando exatamente indicá-la e sobre qual o melhor método para dialisar um paciente, há um consenso bem estabelecido de que o paciente deve ser dialisado ao menor sinal de necessidade<sup>56</sup>. Deve-se ter em mente que as indicações são mais clínicas que laboratoriais e que a precocidade da indicação pode alterar positivamente o prognóstico do paciente<sup>56</sup>. São indicações comuns de terapia de substituição renal as situações de instabilidade hemodinâmica, os distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos que não respondam ao tratamento conservador, sinais e sintomas de uremia grave, bem como a necessidade de adequação do suporte nutricional às condições do paciente e a gravidade do paciente com insuficiência renal aguda<sup>1,11,35,56</sup>. Em relação ao método, recentemente, em um estudo publicado por Flynn<sup>57</sup>, os autores defendem que a escolha deverá ser baseada no objetivo da diálise, considerando o estado clínico do paciente e a maior necessidade a ser preenchida pela terapia de substituição renal (se *clearance* de solutos, ultrafiltração ou ambos), as vantagens e desvantagens únicas de cada método, a experiência do nefrologista e os recursos institucionais disponíveis<sup>11,35,56,57</sup>. A partir da década de 1990 observam-se novas modalidades de diálise, principalmente as terapias de substituição renal contínuas. As vantagens dessas novas modalidades sobre as técnicas-padrão de diálise incluem controle preciso da ultrafiltração e correção gradual dos distúrbios metabólicos, diminuição da instabilidade hemodinâmica e, nos pacientes com sepse e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, possibilidade de remoção de citocinas danosas<sup>13,11,36</sup>. Destaca-se, no entanto, que muitas crianças com insuficiência renal aguda ainda são tratadas com diálise peritoneal devido à simplicidade da técnica, ao baixo custo e à possibilidade de manuseio de pacientes hemodinamicamente instáveis<sup>1,16,35,36,57</sup>. A remoção gradual de solutos e a correção lenta dos distúrbios metabólicos podem ser vantajosas em pacientes gravemente enfermos ou em lactentes pequenos<sup>35,36,57,58</sup>. Um estudo publicado por Bunchman *et al*<sup>58</sup> com 226 crianças com insuficiência renal aguda e instabilidade hemodinâmica, em uso de vasopressor, concluiu que elas foram manuseadas com sucesso com diálise peritoneal apesar da sua esperada baixa eficácia devido ao comprometimento hemodinâmico. No que se refere à hemodiálise intermitente, a principal vantagem é a rapidez de *clearance* de solutos e ultrafiltração, particularmente importantes nos pacientes com sobrecarga hídrica grave, ou hipercalemia com risco de morte<sup>56</sup>. Outras vantagens incluem a possibilidade de ajustar a concentração do dialisato para tratar anormalidades hidroeletrólíticas, como a hipernatremia<sup>13,57</sup>. No entanto, tecnicamente em alguns casos, como, por exemplo, em recém-nascidos pequenos, pode ser difícil obter acesso adequado para promover diálise adequada<sup>57,59</sup>. Além disso, os custos são altos e há necessidade de pessoal especializado, nem sempre disponível<sup>57</sup>. Quanto ao manuseio do paciente, sua capacidade de ultrafiltração estará limitada naqueles significativamente hipotensos. Nesses, a diálise peritoneal ou a

hemofiltração podem ser as melhores opções. Há, também, o risco de síndrome do desequilíbrio devido às variações rápidas de osmolaridade e, ainda, à possibilidade de que a bioincompatibilidade de membranas resulte em ativação do complemento e liberação de citocinas com agravamento do estado geral do paciente<sup>57</sup>. Nesse sentido, a recomendação atual é de que se utilize, nas crianças com insuficiência renal aguda, apenas membranas biocompatíveis, tais como as de acetato de celulose<sup>13,57</sup>. Em relação às técnicas contínuas que englobam a hemofiltração, a hemodiafiltração e a hemodiálise prolongada, dentre as várias vantagens, enfatiza-se como principal a capacidade de prover *clearance* de solutos e ultrafiltração contínuos, mimetizando, de certo modo, a função renal normal<sup>13,11,35,57</sup>. Essas técnicas são particularmente úteis para tratar pacientes com instabilidade cardiovascular, hipotensão e necessidade de remoção contínua de fluidos<sup>13,11,35,56,57</sup>.

Quanto às futuras estratégias para manuseio da insuficiência renal aguda secundária à sepse, uma vez que a sepse, com a descoberta de vários novos mediadores inflamatórios malignos, é uma condição que permanece complexa e pouco entendida, além das medidas de suporte, dos possíveis tratamentos protetores de órgãos e dos tratamentos que visam estimular a recuperação da função renal (incluindo administração de fatores de crescimento que poderiam atuar sobre células-tronco), o uso das novas terapias de purificação sanguínea surgem como uma possibilidade lógica e excitante de progresso<sup>7,30,31,56</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bresolin NL. Insuficiência renal aguda no período neonatal. *Arch Latin Nefr Pediatr* 2003; 3: 18-30.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Members of the International Consensus Conference on Pediatrics Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
3. Tobin JR, Wetzel RC. Shock and multi-organ system failure. In Rogers MC (ed). *Textbook of Pediatric Intensive Care*, 3<sup>rd</sup> ed. Williams and Wilkins: Baltimore, 1996, pp 555-608.
4. Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 792-805.
5. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-59.
6. Lins RL, Elseviers M, Daelemans R *et al*. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 53: 10-17.
7. Wan L, Bellomo R, Giantomasso DD, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Care* 2003; 9: 496-502.
8. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:183-188.
9. Lowrie LH. Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 6-12.
10. Stewart CL, Barnett R. Acute renal failure in infants, children and adults. *Crit Care Clin* 1997; 13: 575-589.
11. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
12. Akil I, Yüsel H, Coskun S *et al*. Fulminant meningococemia and acute renal failure in a 3-year-old boy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 237-239.
13. Durão Jr MS, Neto MC, Santos OFP, Schor N. Suporte renal na sepse. *Rev Bras Ter Intensiva* 2004; 16: 238-240.

14. Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *New Horiz* 1995; 3: 597-607.
15. Nogueira PCK, Carvalhaes JTA, Santos BRM. Aspectos da função renal em crianças submetidas à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *J Bras Nefrol* 1991; 13: 151-158.
16. Bresolin NL, Perrone HC, Schor N. IRA no período neonatal. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda – Fisiopatologia Clínica Tratamento*, Sarvier: São Paulo, 1997, pp 235-244.
17. Lugon JR, Boim MA, Ramos OL *et al.* Renal function and glomerular hemodynamics in male endotoxemic rats. *Kidney Int* 1989; 36: 570-575.
18. Schaer GL, Fink MP, Chernow B *et al.* Renal hemodynamics and prostaglandin E<sub>2</sub> excretion in a non human primate model of septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 52-59.
19. Endo S, Inada K, Kasai T *et al.* Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J Inflamm* 1995-1996; 46: 212-219.
20. Kelly KJ, Williams WW, Colvin RB, Bonventre JV. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 812-816.
21. Andrade SC, Dezoti C, Shibuya CA *et al.* Insuficiência renal aguda isquêmica: efeitos comparativos do allopurinol e N-acetilcisteína como antioxidantes. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 69-75.
22. Iglesias J, Marik PE, Levine JS. Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor- $\alpha$  as predictive factors for ARF in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 62-75.
23. Messmer UK, Briner VA, Pfeilchifter J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 55: 2322-2337.
24. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
25. Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 301-308.
26. Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 1996; 271: F477-F488.
27. Jo SK, Yun SY, Chang KH *et al.*  $\alpha$ -MSH decreases apoptosis in ischemic acute renal failure in rats: possible mechanism of this beneficial effect. *Nephron Dial Transplant* 2001; 16: 1583-1591.
28. Müller T, Bidmon B, Pichler P *et al.* Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 97-99.
29. Kelly KJ, Baird NR, Greene AL. Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2001; 59: 1798-1802.
30. Lameire N, Vanholder R. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Best Practice & Research* 2004; 18: 21-36.
31. Kale S, Karihaloo A, Clark PR *et al.* Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *Clin Invest* 2003; 112: 42-49.
32. Bresolin NL, Carvalho FLC, Goes JEC *et al.* Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 625-627.
33. Shenoi A, Phadke KD. Uric acid nephropathy as an unusual cause of acute renal failure in neonate. *Indian Pediatr* 2000; 37: 322-324.
34. Lombardi R. IRA no paciente crítico. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda Fisiopatologia Clínica Tratamento*, Sarvier: São Paulo, 1997, pp 171-183.
35. Bagga A. Management of acute renal failure. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 225-239.
36. Flynn JT. Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure in children. *Curr Opin Pediatrics* 1998; 10: 184-189.
37. Woroniecki R, Stewart CI, Katz SP, Kaskel FJ. Acute renal failure. In Trachtman H, Gautier B (eds). *Pediatric Nephrology*, Harwood Academic Publisher: Australia, 1998, pp 305-324.
38. Kierdorf HP. The nutritional management of acute renal failure in the intensive care unit. *New Horiz* 1995; 3: 699-707.
39. Atkins JL, Lankford SP. Changes in cytochrome oxidation in outer stripe and inner stripe of the outer medulla. *Am J Physiol* 1991; 261: F849-F857.
40. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994; 267: F1059-F1062.
41. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1-6.
42. Martin SJ, Danziger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 1323-1329.
43. Bestic M, Reed MD. Common diuretics used in the preterm and term infant. *NeoReviews* 2005; 6: e392-398.
44. Thompson BT, Cockrill BA. Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet* 1994; 344: 7-8.
45. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-1531.
46. Singer I, Epstein M. Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. *Am J Kid Dis* 1998; 31: 743-755.
47. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam – a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001; 22: 1548-1557.
48. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A *et al.* Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 11199-11203.
49. Cheng T, Liu D, Griffin JH. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and its neuroprotective. *Nat Med* 2003; 9: 338-342.
50. Van den Berge G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
51. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 345: 449-461.
52. Fauvel H, Marchetti P, Chopin C *et al.* Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1608-H1614.
53. Neviere R, Fauvel H, Chopin C. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and hearts apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 218-225.
54. Cauwels A, Janssen B, Wayetens A *et al.* Caspase inhibition causes hyperacute tumor necrosis factor-induced shock via oxidative stress and phospholipase A2. *Nat Immunol* 2003; 4: 387-393.
55. de Vries B, Matthijsen RA, van Bijnen AA *et al.* Lysophosphatidic acid prevents renal ischemia-reperfusion injury by inhibition of apoptosis and complement activation. *Am J Pathol* 2003; 163: 47-56.
56. Fernandez C, Herce JL, Flores JC *et al.* Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1473-1477.
57. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 61-69.
58. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE *et al.* Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1067-1071.
59. Coulthard MG, Sharp J. Haemodialysing infants: theoretical limitations, and single versus double lumen lines. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 332-334.

# INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS EXTENSAS

Mariana Batista Pereira  
Kizz Raquel Meneses  
Benedito Jorge Pereira



## INTRODUÇÃO

A queimadura extensa é uma lesão que não se restringe apenas à pele, sendo considerada uma doença sistêmica grave frequentemente acompanhada de sérias complicações<sup>1</sup>.

A insuficiência renal aguda acomete 0,5 a 30% dos pacientes internados por queimaduras, sinalizando pior prognóstico para esses doentes (mortalidade de 80%)<sup>2</sup>. Apresenta incidência variável, dependente da gravidade da queimadura e da definição de insuficiência renal aguda utilizada<sup>2</sup>. Atualmente, há uma tentativa de uniformizar seu conceito com a utilização do critério de RIFLE<sup>3\*</sup>, a fim de podermos delinear quais pacientes estão em:

- Risco: aumento de 1,5 na creatinina sérica ou diminuição do ritmo de filtração glomerular em 25% ou do débito urinário em < 0,5mL/kg por hora por 6 horas.
- Dano ou lesão: elevação em dois pontos no aumento da creatinina sérica ou diminuição do ritmo de filtração glomerular em 50% ou do débito urinário em 0,5mL/kg por hora por 12 horas.
- Insuficiência: aumento em três pontos da creatinina sérica por redução do ritmo de filtração glomerular em 75% ou débito urinário em < 0,5mL/kg por hora por 24 horas, ou anúria por 12 horas.
- Perda: completa perda da função renal por mais de quatro semanas.
- Doença renal terminal: completa perda da função renal por mais de três meses.

As queimaduras são classificadas de acordo com sua profundidade e extensão<sup>4</sup>. Classicamente, são divididas em primeiro grau (acomete apenas a epiderme), segundo grau (atinge a derme) e terceiro grau (a lesão avança para o tecido celular subcutâneo).

Para a determinação da extensão da lesão, utiliza-se o diagrama de Lund e Browder, que divide a superfície corporal em porcentagens (cabeça e pescoço correspondem a 9%; tórax e abdome, a 31%; braços, a 18%; pernas, a 36%; e nádegas e genitais, a 6%).

De acordo com a *American Burn Association*, a definição do "grande queimado" é a presença de um dos seguintes critérios:

1. Adultos com superfície corporal queimada > 20%.
2. Crianças ou idosos com superfície corporal queimada >10%.
3. Lesões de terceiro grau acometendo > 5%.
4. Queimaduras causadas por alta voltagem.
5. Presença de lesão inalatória.
6. Acometimento significativo de face, olhos, orelha, órgãos genitais ou articulações.
7. Presença de traumatismo (fratura ou outro traumatismo maior)<sup>4</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

As queimaduras correspondem à terceira causa de morte por acidente nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Apesar de a maioria de suas vítimas não necessitar de internação, os "grandes queimados" são potencialmente graves. Dentre os acometidos, aproximadamente 1.000.000 de pessoas por ano procuram atendimento hospitalar, sendo que um terço necessita de atendimento de emergência<sup>5</sup>.

\* R (*risk of renal failure*), I (*injury to the kidney*), F (*failure of kidney function*), L (*loss of kidney function*), E (*end stage kidney disease*).



Levantamento realizado em 70 hospitais norte-americanos em 2006 mostrou que 142.318 vítimas de queimaduras necessitaram de internação<sup>6</sup>. A maioria (70%) dos pacientes foi do sexo masculino, com faixa etária média de 30 anos; 65% tinham entre 5 e 50 anos; e 9% foram classificados como “grandes queimados”<sup>6</sup>. A mortalidade geral foi de 5,3%, sendo a falência de múltiplos órgãos sua principal causa (27%)<sup>6</sup>.

No Brasil, estima-se que ocorra aproximadamente 1.000.000 de queimaduras ao ano, com necessidade de atendimento hospitalar em 100.000 pacientes, dos quais 2.500 irão falecer direta ou indiretamente devidos às lesões<sup>7</sup>.

A alta mortalidade nos “grandes queimados” está relacionada aos seguintes fatores: desenvolvimento de insuficiência renal aguda; extensão da superfície corporal queimada, da profundidade e localização da lesão; presença de lesão inalatória; presença de lesões e/ou doenças crônicas associadas e idade do paciente (mais grave em crianças e idosos)<sup>6</sup>.

A incidência de insuficiência renal aguda nos pacientes vítimas de queimaduras varia de 1 a 30%, com mortalidade em torno de 73 a 100%, a despeito do manejo adequado e do suporte dialítico<sup>6,8</sup>. O desenvolvimento de insuficiência renal aguda nesses pacientes está relacionado à maior área de superfície corporal queimada e à presença de hipoalbuminemia<sup>2,8,9</sup>.

Foram levantados os dados dos pacientes acompanhados pelo grupo de interconsultas do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo de janeiro de 2004 a junho de 2007, internados na Unidade de Queimados, portadores de grandes queimaduras e que desenvolveram insuficiência renal aguda. A maioria dos pacientes estudados foi do sexo masculino (59%), o agente da queimadura mais frequente foi chama (70%), seguida de choque elétrico (11%) e líquidos (5%). A principal causa da insuficiência renal aguda foi multifatorial (82%), sendo composta pela insuficiência renal aguda secundária a sepse e nefrotoxicidade por antibióticos. Das variáveis analisadas, as que se encontraram relacionadas à maior mortalidade nesses doentes foram o uso de drogas vasoativas e a necessidade de diálise. Dos 17 pacientes analisados, 64,7% evoluíram para óbito.

## FISIOPATOLOGIA

Os “grandes queimados” podem evoluir para insuficiência renal aguda de duas maneiras principais, que se diferenciam pelo tempo de instalação<sup>1</sup>.

Nos primeiros dias após a queimadura, o desenvolvimento de insuficiência renal aguda encontra-se relacionado principalmente à depleção de volume intravascular (insuficiência renal aguda pré-renal)<sup>8</sup>. Após a queimadura, é deflagrada uma resposta inflamatória sistêmica (mediada por interleucinas-1, 6 e 8) que resulta em aumento da permeabilidade capilar com perda de proteínas e transferência de fluido do compartimento intravascular para o espaço intersticial<sup>10</sup>. Também ocorre

grande perda hídrica pela superfície queimada. Esses dois fatores contribuem para a hipovolemia e a redução do débito cardíaco<sup>1</sup>.

O estresse originado após a queimadura estimula a produção e a secreção de hormônios (catecolaminas, aldosterona, angiotensina II e vasopressina), levando à vasoconstrição sistêmica<sup>1,11</sup>.

A soma desses fatores provoca queda do fluxo sanguíneo renal, retenção de sódio e água e desenvolvimento de insuficiência renal aguda se o paciente não for submetido a uma reposição volêmica adequada<sup>1</sup>.

Concomitantemente, pode haver dano tubular renal devido ao depósito de hemoglobina e mioglobina<sup>1,11</sup>. A ação direta do calor provoca destruição muscular (rabdomiólise) e hemólise maciça, liberando mioglobina e hemoglobina livre para a circulação. Em situações normais, a hemoglobina livre conjuga-se a haptoglobina presente no plasma, formando um complexo que é metabolizado no fígado. Porém, quando grande quantidade de hemoglobina livre é produzida, a haptoglobina plasmática esgota-se. A hemoglobina livre então atravessa a membrana basal glomerular e é excretada na urina<sup>1</sup>.

A combinação de mioglobinúria, hemoglobinúria, hipovolemia e endotoxemia promovem a iniciação da insuficiência renal aguda<sup>1</sup>. Devido à ressuscitação volêmica precoce para manter o débito cardíaco e a diurese adequados, essa forma de insuficiência renal aguda está tornando-se menos frequente<sup>1</sup>.

A outra forma desenvolve-se mais tardiamente e apresenta uma patogênese mais complexa: encontra-se relacionada a sepse, falência de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada<sup>2,11</sup>. Ocorre com maior frequência em indivíduos com lesão inalatória e atualmente é a principal causa de insuficiência renal aguda no paciente queimado<sup>2</sup>. Apesar das medidas preventivas, a ferida provocada pela queimadura frequentemente se infecta pela proliferação de microrganismos no exsudato e nos tecidos desvitalizados<sup>11</sup>. A sepse originada da infecção da superfície queimada provavelmente é a complicação de maior letalidade no grande queimado (responsável por 50% dos óbitos)<sup>11</sup>. A utilização de medicamentos nefrotóxicos para o tratamento ou prevenção dessas infecções contribui para o desenvolvimento da insuficiência renal aguda<sup>11</sup>.

## TRATAMENTO

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda nos “grandes queimados” constitui-se fator de mau prognóstico e sua mortalidade permanece elevada apesar dos avanços terapêuticos alcançados<sup>1,10</sup>. Dessa forma, sua prevenção é uma medida importante para reduzir a mortalidade desses pacientes<sup>1</sup>.

Foi demonstrado que a ressuscitação volêmica precoce (nas duas primeiras horas) reduz a lesão renal por meio da minimização do hipofluxo renal<sup>2,11</sup>. Porém, a reposição excessiva pode ser problemática e foi demonstrado associar-se ao aumento da pressão intra-abdominal e desenvolvimento de síndrome compartimental



abdominal<sup>12</sup>. Portanto, a reposição de fluidos deve ser cuidadosamente calculada e ajustada de acordo com a resposta fisiológica de cada paciente.

Inicialmente, deve ser administrado cristalóide, sendo o Ringer-lactato mais utilizado, no entanto a solução ideal ainda não foi determinada<sup>13</sup>. O uso de colóide ou de solução hipertônica não aumentou a sobrevivência quando comparado ao cristalóide<sup>13</sup>. Após a ressuscitação adequada e a estabilização do paciente, o cristalóide poderá ser substituído por soro glicosado a 5% ou soro fisiológico a 0,45%<sup>13</sup>.

Nenhuma fórmula se mostrou precisa para calcular a necessidade de fluido inicial a ser repostado em pacientes vítimas de queimaduras<sup>13</sup>. Muitos fatores como idade, gravidade da queimadura e presença de co-morbidades podem alterar substancialmente a necessidade de fluidos em cada paciente<sup>13</sup>. A fórmula de Parkland é a mais utilizada para guiar a ressuscitação volêmica inicial, que deve ser realizada nas primeiras 24 horas com Ringer-lactato (4mL/kg/% de superfície corporal queimada), sendo metade nas primeiras 8 horas e o restante nas 16 horas subsequentes<sup>7,13,14</sup>. A confirmação da ressuscitação adequada por meio de parâmetros clínicos é mais importante do que o rigoroso seguimento de fórmulas. Utiliza-se o débito urinário como método de monitorização da resposta fisiológica à reposição de fluidos, almejando-se uma diurese > 0,5mL/kg/h<sup>13</sup>. Parâmetros laboratoriais com o lactato arterial e a saturação venosa mista de oxigênio também são importantes guias de adequação da ressuscitação<sup>15</sup>. Monitorização invasiva com cateter venoso central, se disponível, pode ser útil, porém geralmente não é utilizada devido às dificuldades técnicas para sua implantação, dependendo da superfície queimada<sup>13</sup>.

O desbridamento precoce da área queimada e sua substituição por auto-enxerto reduzem a colonização da ferida e diminuem a resposta inflamatória sistêmica, podendo evitar o desenvolvimento de sepse e o agravamento da insuficiência renal aguda<sup>11</sup>. É fundamental a vigilância constante da queimadura na busca de sinais clínicos de infecção, porém a tendência atual é a não-utilização de antibioticoterapia profilática sistêmica<sup>10,11,13</sup>.

Os pacientes "grandes queimados" recebem considerável quantidade de líquidos sob diversas formas: por meio da dieta para suprir suas necessidades calóricas, uma vez que se encontram hipercatabólicos; medicações e transfusão de hemoderivados<sup>2,13</sup>. O balanço hídrico nesses pacientes torna-se um desafio na prática clínica, devendo ser estritamente controlado, especialmente naqueles que necessitarem de terapia de substituição renal<sup>2,14</sup>.

A diálise peritoneal atualmente é menos utilizada devido a algumas desvantagens: baixa eficiência, baixa ultrafiltração, perda de proteínas, restrição ventilatória, peritonite bacteriana ou fúngica e disfunção do cateter<sup>14</sup>. Além disso, é importante frisar que a diálise peritoneal está contra-indicada em pacientes com queimadura em região abdominal<sup>14</sup>. No entanto, é um método de fácil realização, sendo o único disponível em alguns centros.

A hemodiálise convencional intermitente é um método de alta eficiência que proporciona alta taxa de ultrafiltração, porém associa-se a hipotensão e arritmia cardíaca, sendo inviável em pacientes que apresentam instabilidade hemodinâmica<sup>14</sup>.

A terapia de substituição renal contínua é um método dialítico alternativo mais bem tolerado em pacientes hipotensos, pois leva à remoção lenta e contínua de solutos e volume<sup>2,14</sup>. Esse método apresenta algumas limitações, como uso de anticoagulação, acompanhamento eletrolítico e acidobásico rigoroso, necessidade de enfermagem especializada e não-disponibilidade em alguns centros devido ao alto custo<sup>2,14</sup>.

Levantamento realizado no centro de referência em atendimento ao "grande queimado" do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo mostrou que 63% dos pacientes com insuficiência renal aguda necessitaram de terapia de substituição renal, sendo o método utilizado a hemodiálise convencional intermitente.

O diagnóstico e o tratamento precoce são importantes nesses pacientes, com rigorosa correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásico; realização de diálise quando necessário (escolhendo o melhor método de acordo com a experiência e disponibilidade do serviço); controle e tratamento das infecções.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aikawa N, Wakabayashi GO, Ueda M, Shinowawa Y. Regulation of renal function in thermal injury. *J Trauma* 1990; 30: S174-S179.
2. Holm C, Horbrand F, von Donnermarck GH, Muhlbauer W. Acute renal failure in severely burned patients. *Burns* 1999; 25: 171-178.
3. Lopes JA, Jorge S, Neves FC *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in severely burned patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 285.
4. Morgan ED, Miser WF. Treatment of minor thermal burns. *Up to Date* 2007; 15.1.
5. Brigham PA, McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: estimates, trends and data sources. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 95-107.
6. National Burn Repository 2006. *American Burn Association* 2007. <http://ameriburn.org/2006NBR.pdf> (accessed November 2007).
7. Dino RG, Serra MC, Macieira L. Queimaduras no Brasil. In *Condições Atuais em Queimaduras*, 1ª ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2001, pp 1-3.
8. Kim GH, Oh KH, Yoon JW *et al.* Impact of burn size and initial serum albumin level on acute renal failure occurring in major burn. *Am J Nephrol* 2003; 23: 55-60.
9. Lopes JA, Jorge S, Neves FC *et al.* Acute renal failure in severely burned patients. *Resuscitation* 2007; 73: 318-323.
10. Curiel-Balsara E, Prieto-Palomino MA, Fernández-Jiménez S *et al.* Epidemiología, manejo inicial y análisis de morbimortalidad del gran quemado. *Med Intensiva* 2006; 30: 363-369.
11. Chrysopoulou MT, Jeschke MG, Dziewulski P *et al.* Acute renal dysfunction in severely burned adults. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 1999; 46: 141-144.
12. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med* 2006; 34: S239-S244.
13. Rice PL. Emergency care of moderate and severe thermal burns in adults. *Up to Date* 2007; 15.2.
14. Sun IF, Lee SS, Lin SD, Lai CS. Continuous arteriovenous hemodialysis and continuous venovenous hemofiltration in burn patients with acute renal failure. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23: 344-350.
15. Holm C, Melcer B, Horbrand F *et al.* Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. *Burns* 2000; 26: 25-33.

# INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA VIDEOLAPAROSCÓPICA

Henrique Palomba  
Ronaldo Roberto Bérghamo



## INTRODUÇÃO

O advento da cirurgia videolaparoscópica representou um avanço importante na Medicina, com alcance em diversas especialidades cirúrgicas. O desenvolvimento tecnológico cada vez maior dos equipamentos e o aprimoramento técnico dos cirurgiões determinaram rápida evolução do método, que se tornou altamente especializado e com necessidade de um processo de aprendizagem e treinamento devidamente estruturados. A insuflação da cavidade abdominal através do pneumoperitônio é um evento fisiológico complexo, com conseqüências neuroendócrinas, respiratórias, cardiovasculares e renais. Atualmente, a abordagem laparoscópica do transplante renal com doador vivo apresenta o potencial de incentivar a doação de órgãos com menor redução do tempo de internação hospitalar e rápido retorno às atividades normais. Entretanto, parece ocorrer maior necessidade de diálise nas primeiras semanas pós-transplante, possivelmente em função das conseqüências deletérias do pneumoperitônio sobre o enxerto, além de os efeitos sobre o rim remanescente do doador ainda não serem completamente elucidados<sup>1,2</sup>. A incidência de obesidade mórbida, com necessidade de *bypass* cirúrgico, também vem aumentando globalmente e, com a abordagem laparoscópica amplamente utilizada, justifica-se a necessidade de um conhecimento adequado sobre as possíveis conseqüências na evolução da função renal<sup>3</sup>. As primeiras descrições de insuficiência renal aguda associada a procedimentos laparoscópicos são recentes<sup>4,5</sup> e originam-se, em sua grande maioria, de estudos experimentais<sup>6,7</sup>. Este capítulo tem como objetivo descrever as principais alterações fisiopatológicas responsáveis pelo desenvolvimento de insuficiência renal agu-

da associada a cirurgia videolaparoscópica, assim como identificar os pacientes de alto risco para essa complicação e abordar as medidas terapêuticas atuais que previnam ou minimizem os riscos de insuficiência renal aguda nessa situação.

## FISIOPATOLOGIA

Apesar da intensa pesquisa sobre cirurgia videolaparoscópica nos últimos anos, os efeitos fisiológicos do pneumoperitônio em diversos órgãos e sistemas ainda não são completamente conhecidos, embora a relação entre o aumento da pressão intra-abdominal e oligúria seja bem estabelecida<sup>8</sup> e estudos com marcadores sensíveis de disfunção renal demonstram que a redução do volume urinário nessa situação encontra-se associada com o desenvolvimento de lesão tubular renal<sup>9</sup>. O mecanismo da insuficiência renal aguda observado durante a insuflação da cavidade abdominal parece estar relacionado ao aumento da pressão intra-abdominal e à absorção sistêmica de CO<sub>2</sub>. O pneumoperitônio com pressões superiores a 10mmHg pode induzir a deterioração da função renal por meio da redução da perfusão arterial e drenagem venosa renal, além de contribuir secundariamente para a elevação dos níveis plasmáticos de renina. A rápida absorção do CO<sub>2</sub> através da superfície peritoneal pode determinar maior ativação do sistema nervoso simpático, liberação de renina, catecolaminas e aldosterona, resultando em vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo renal, com conseqüente queda do ritmo de filtração glomerular<sup>10</sup>. Atualmente existem novas evidências que contribuem para a compreensão do desenvolvimento de insuficiência renal aguda associada

à cirurgia videolaparoscópica, como o aumento de endotelina e vasopressina observado durante a insuflação da cavidade abdominal em estudos experimentais<sup>11-13</sup>. Entretanto, a insuficiência renal aguda observada durante o pneumoperitônio é reversível, com a resolução da oligúria após a desinsuflação da cavidade abdominal, e a longo prazo não foram observadas lesões histológicas crônicas nos fragmentos de enxertos renais submetidos a efeitos da laparoscopia<sup>14-16</sup>. De maneira semelhante, a análise imunoistoquímica do tecido renal submetido à nefrectomia laparoscópica durante transplante renal experimental não revelou aumento na expressão de marcadores imunológicos compatíveis com isquemia renal e migração leucocitária<sup>17</sup>.

## FATORES DE RISCO

O conhecimento dos fatores de risco associados à insuficiência renal aguda pós-cirurgia videolaparoscópica é importante para a identificação dos pacientes de maior risco para o desenvolvimento dessa complicação e adoção de medidas preventivas que minimizem os efeitos sistêmicos da disfunção renal. A redução do fluxo sanguíneo renal durante o pneumoperitônio parece estar relacionada com o déficit prévio de função renal, hidratação intra-operatória, posicionamento do paciente, tempo de cirurgia e pressão de CO<sub>2</sub> na insuflação da cavidade abdominal<sup>18</sup>.

## DISFUNÇÃO RENAL PRÉVIA

Os pacientes com disfunção renal prévia são mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda em diversas situações clínicas, provavelmente em função da menor capacidade de auto-regulação renal da hipóxia medular, como observado na redução da perfusão renal com o pneumoperitônio. Alguns autores<sup>19</sup> acreditam que a manutenção da pressão intra-abdominal entre 12 e 14mmHg não afeta a evolução da função renal em indivíduos com *clearance* de creatinina pré-operatório dentro da faixa de normalidade, embora o mesmo não possa ser afirmado para pacientes com déficit prévio de função renal, que apresentam piora progressiva do fluxo renal de acordo com o aumento da pressão intra-abdominal. Cisek *et al*<sup>20</sup> observaram, em modelo experimental, que animais com disfunção renal prévia eram mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda pós-cirurgia videolaparoscópica, apesar dos parâmetros hemodinâmicos otimizados no intra-operatório. Aparentemente, os pacientes com déficit prévio de função renal parecem ser os mais suscetíveis para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, sendo reversível após a desinsuflação da cavidade abdominal.

## PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL

Existe relação direta entre o aumento da pressão intra-abdominal e a redução do fluxo sanguíneo renal. Chiu *et al*<sup>21</sup> observaram, em modelo experimental, redução de 25% no fluxo sanguíneo renal durante pneumoperitônio com pressão intra-abdominal de 15mmHg. No

entanto, como a grande maioria dos trabalhos que avaliam as alterações renais em cirurgia laparoscópica são experimentais, surgem divergências quanto ao nível de pressão intra-abdominal associado à redução da perfusão renal, podendo variar de 10 a 20mmHg, conforme o animal utilizado<sup>5,7</sup>. Estudos clínicos demonstram que a utilização de pneumoperitônio com pressões entre 12 e 13mmHg estão associados ao desenvolvimento de isquemia renal e oligúria<sup>9,22</sup>.

## TIPO DE GÁS

Como a compreensão da fisiopatologia da insuficiência renal aguda associada ao pneumoperitônio aponta para a absorção sistêmica do CO<sub>2</sub> como um dos principais fatores causais, algumas tentativas de insuflação da cavidade abdominal com outros gases foram realizadas. Entretanto, essa manobra não apresentou impacto na redução da incidência de insuficiência renal aguda entre os diferentes tipos de gases utilizados<sup>17,23</sup>.

## TIPO DE CIRURGIA

O impacto do pneumoperitônio na evolução da função renal independe do tipo de cirurgia realizada, sendo descrito em colecistectomias<sup>22</sup>, *bypass* gástrico para obesidade mórbida<sup>24</sup> e nefrectomia laparoscópica no transplante renal com doador vivo<sup>25</sup>.

Podemos observar que a análise da literatura sobre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda pós-cirurgia laparoscópica é limitada e necessita de novos estudos clínicos bem elaborados, onde sejam avaliados fatores de risco comumente associados ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda, como, por exemplo, idade, sexo, comorbidades e manuseio intra-operatório.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

### HIDRATAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA

O tratamento da insuficiência renal aguda associada a procedimentos videolaparoscópicos segue a mesma linha do tratamento da insuficiência renal aguda de maneira geral, com as orientações sobre reposição volêmica adequada, evitar uso de drogas nefrotóxicas e terapêutica dialítica quando necessário. Entretanto, alguns pesquisadores<sup>26</sup> acreditam que a reposição volêmica vigorosa no intra-operatório seja capaz de reverter ou atenuar a redução do fluxo sanguíneo renal associada ao pneumoperitônio, provavelmente em função da melhora do desempenho do miocárdio e dos parâmetros hemodinâmicos sistêmicos. Uma explicação convincente seria a otimização da pré-carga por meio da hidratação vigorosa intra-operatória, minimizando o impacto do aumento da pressão intra-abdominal sobre a veia cava inferior, impedindo redução do volume sistólico e conseqüente queda da perfusão renal. Da mesma forma, Demyttenaere *et al*<sup>27</sup> observaram que a hidratação agressiva intra-operatória aumentou o volume urinário intra-operatório durante a cirurgia videolaparoscópica e



reduziu a incidência de insuficiência renal aguda, embora avaliada através da fração de excreção de sódio. No entanto, é importante salientar que a hipervolemia não é isenta de riscos sistêmicos, como demonstrado por Holte *et al*<sup>28</sup>.

#### PAPAVERINA

Existem referências na literatura sobre a utilização de papaverina periarterial em transplante renal de doador vivo com nefrectomia videolaparoscópica, para reduzir a vasoconstrição intra-renal associada ao pneumoperitônio e diminuir a incidência de insuficiência renal aguda. Zacherl *et al*<sup>29</sup> observaram, em estudo experimental, que a utilização de papaverina intra-operatória aumentou o volume urinário e o *clearance* de creatinina no enxerto renal; entretanto, a utilização dessa terapêutica merece cautela e necessita de confirmação em novos estudos clínicos.

#### DOPAMINA

Atualmente, a utilização de dopamina em baixas doses como renoproteção em pacientes críticos com insuficiência renal aguda não é recomendada<sup>30</sup>. No entanto, Perez *et al*<sup>31</sup> observaram que em pacientes eletivos, submetidos aos efeitos do pneumoperitônio com pressão intra-abdominal de 15mmHg durante cirurgia laparoscópica colorretal, a utilização intra-operatória de dopamina na dosagem de 2µg/kg/min aumentou o volume urinário e o *clearance* de creatinina pós-operatória, embora esses efeitos não sejam os melhores indicadores para avaliar a evolução da função renal, necessitando de confirmação em novos estudos clínicos randomizados e controlados.

### DIREÇÕES FUTURAS

#### MARCADORES URINÁRIOS

A maioria dos estudos que utilizam oligúria como definição de insuficiência renal aguda observam efeitos adversos do pneumoperitônio na queda da filtração glomerular. Entretanto, esses achados não se confirmam quando são utilizados marcadores clássicos de insuficiência renal aguda como creatinina sérica e *clearance* de creatinina, muito provavelmente em função da sensibilidade reduzida desses métodos em detectar alterações discretas e/ou precoces de lesão tubular renal aguda. Sendo assim, é justificável a realização de novos estudos clínicos com a utilização de marcadores urinários sensíveis para a detecção precoce da insuficiência renal aguda associada ao pneumoperitônio. Koivusalo *et al*<sup>9</sup> utilizaram um marcador urinário de lesão renal aguda (N-acetil-beta-D-glicosaminidase/U-NAG) e observaram níveis aumentados na urina de pacientes submetidos a cirurgia videolaparoscópica. Esse é provavelmente o único estudo clínico com marcadores urinários de insuficiência renal aguda. Por outro lado, Micali *et al*<sup>32</sup> não confirmaram esses achados, com níveis semelhantes de U-NAG na urina de pacientes submetidos a cirurgias

laparoscópica e convencional, necessitando de novos estudos clínicos nessa área, possivelmente com marcadores mais específicos para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, como KIM-1 (molécula de injúria renal), lipocalina e interleucina-18<sup>33-35</sup>.

#### PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO

Segundo Bonventre *et al*<sup>36</sup>, existe uma adaptação do epitélio tubular renal diante de episódios de isquemia, com o desenvolvimento de uma "resistência renal adquirida" a novos episódios de hipóxia e/ou danos nefrotóxicos tubulares. Sendo assim, a redução do fluxo sanguíneo renal observada durante o pneumoperitônio renderia ao rim a capacidade de suportar novas agressões, como, por exemplo, nefrotoxicidade dos imunossupressores no enxerto renal submetido a nefrectomia laparoscópica. No entanto, esse assunto ainda é controverso e necessita de confirmação em estudos clínicos.

### SUMÁRIO

Existem evidências suficientes para acreditar que a presença de pneumoperitônio reduz o fluxo sanguíneo renal e que essa alteração é pressão-dependente, melhora com a hidratação agressiva intra-operatória, não depende do gás utilizado durante a insuflação da cavidade abdominal e do tipo de cirurgia realizada. Embora a redução do fluxo sanguíneo renal seja bem documentada, desconhece-se o impacto clínico dessa alteração na morbimortalidade dos pacientes. Aparentemente, os pacientes com déficit prévio de função renal parecem ser os mais suscetíveis para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, sendo reversível após o término do pneumoperitônio. São necessários novos estudos clínicos com marcadores urinários específicos para a detecção precoce da lesão tubular renal.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flowers JL, Jacobs S, Cho E. Comparison of open and laparoscopic live donor nephrectomy. *Ann Surg* 1997; 226: 483-489.
2. Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC. A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open live donor nephrectomy. *Transplantation* 1999; 67: 722-728.
3. Nguyen NT, Wolfe BM. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg* 2005; 241: 219-226.
4. Iwase K, Takenaka H, Ishizaka T *et al*. Serial changes in renal function during laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 1993; 25: 203-212.
5. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT *et al*. Renal effects of CO<sub>2</sub> insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. *Urology* 1994; 43: 453-459.
6. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 397-406.
7. Razvi HA, Fields D, Vargas JC *et al*. Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. *J Endourol* 1996; 10: 1-4.
8. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. Changes in urinary output and electrolytes during gaseous and gasless laparoscopy. *Urol Res* 1996; 24: 361-366.



9. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method 1. *Anesth Analg* 1997; 85: 886-891.
10. Ben-David B, Croitoru M, Gaitini L. Acute renal failure following laparoscopic cholecystectomy: a case report. *J Clin Anesth* 1999; 11: 486-489.
11. Ambrose JA, Onders RP, Stowe NT *et al.* Pneumoperitoneum upregulates preproendothelin-1 messenger RNA. *Surg Endosc* 2001; 15: 183-188.
12. Dolgor B, Kitano S, Yoshida T *et al.* Vasopressin antagonist improves renal function in a rat model of pneumoperitoneum. *J Surg Res* 1998; 79: 109-114.
13. Hamilton BD, Chow GK, Inman SR *et al.* Increased intra-abdominal pressure during pneumoperitoneum stimulates endothelin release in a canine model. *J Endourol* 1998; 12: 193-197.
14. Dunn MD, McDougall EM. Renal physiology. Laparoscopic considerations. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 609-614.
15. Hazebroek EJ, de Bruin RW, Bouvy ND *et al.* Long-term impact of pneumoperitoneum used for laparoscopic donor nephrectomy on renal function and histomorphology in donor and recipient rats. *Ann Surg* 2003; 237: 351-357.
16. Lee BR, Cadeddu JA, Molnar-Nadasdy G *et al.* Chronic effect of pneumoperitoneum on renal histology. *J Endourol* 1999; 13: 279-282.
17. Hazebroek EJ, de Bruin RW, Bouvy ND *et al.* Short-term impact of carbon dioxide, helium, and gasless laparoscopic donor nephrectomy on renal function and histomorphology in donor and recipient. *Surg Endosc* 2002; 16: 245-251.
18. Demyttenaere S, Feldman LS, Fried GM. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc* 2007; 21: 152-160.
19. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E. The European Association for Endoscopic Surgery Clinical Practice Guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 1121-1143.
20. Cisek LJ, Gober RM, Peters CA. Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. *J Endourol* 1998; 12: 95-100.
21. Chiu AW, Azadzi KM, Ktane RJ. Effects of intraabdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J Endourol* 1994; 8: 99-103.
22. Miki Y, Iwase K, Kamiike W *et al.* Laparoscopic cholecystectomy and time-course changes in renal function. The effect of the retraction method on renal function. *Surg Endosc* 1997; 11: 838-841.
23. Shuto K, Kitano S, Yoshida T. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. *Surg Endosc* 1995; 9: 1173-1178.
24. Sharma SK, McCauley J, Cottam D *et al.* Acute changes in renal function after laparoscopic gastric surgery for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 389-392.
25. Linares Quevedo AI, Burgos Revilla FJ, Villafruela Sanz JJ *et al.* Comparative analysis about hemodynamic and renal blood flow effects during open versus laparoscopic nephrectomy. An experimental study. *Actas Urol Esp* 2007; 31: 382-393.
26. London ET, Ho HS, Neuhaus AM *et al.* Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. *Ann Surg* 2000; 231: 195-201.
27. Demyttenaere SV, Feldman LS, Bergman S *et al.* Does aggressive hydration reverse the effects of pneumoperitoneum on renal perfusion? *Surg Endosc* 2006; 20: 274-280.
28. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89: 622-632.
29. Zacherl J, Stangl M, Feussner H *et al.* Periarterial papaverine application improves intraoperative kidney function during laparoscopic donor nephrectomy. *J Surg Res* 2002; 103: 268-271.
30. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-1531.
31. Perez J, Taura P, Rueda J *et al.* Role of dopamine in renal dysfunction during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 1297-1301.
32. Micali S, Silver RI, Kaufman HS *et al.* Measurement of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase to assess renal ischemia during laparoscopic operations. *Surg Endosc* 1999; 13: 503-506.
33. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-482.
34. Mishra J, Dent C, Tarabishi R *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
35. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H *et al.* Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
36. Bonventre JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 43-48.

**Nefrologia Clínica**



## LIPÍDIOS E METABOLISMO RENAL

Caroline Azevedo Martins  
Tereza Cristina Alves Ferreira  
Mauricio Younes-Ibrahim



## INTRODUÇÃO

As 20 variedades de células que compõem o parênquima renal apresentam especificidades funcionais que, no seu conjunto, exigem intensa e contínua atividade metabólica. Embora células de diferentes tecidos e órgãos possam variar em suas estruturas e funções, algumas características são comuns a todas as células do organismo, tais como as habilidades de: 1. promover trocas com o meio; 2. obter energia a partir de nutrientes orgânicos; 3. sintetizar complexos moleculares; e 4. replicação. As células, que são as menores unidades teciduais capazes de preservar a vida biológica, são também estruturas vulneráveis ao desenvolvimento das doenças. Alguns mecanismos fisiopatológicos afetam apenas células de um único órgão, outros afetam as células de um determinado tipo de tecido e ainda outros são capazes de acometer todas as células do organismo.

As células eucarióticas têm em comum uma estrutura formada por núcleo, citoplasma e membrana celular. O meio interno das células, que também é chamado protoplasma, é composto de água (70 a 85%), proteínas (10 a 20%) e lipídios (2 a 3%), além de uma pequena quantidade de carboidrato e íons (cationes e anions)<sup>1</sup>. Os lipídios celulares mais abundantes são os fosfolipídios e o colesterol. Como os lipídios são insolúveis em água, eles se combinam com proteínas para formar barreiras compartimentais como a membrana celular e as membranas dos compartimentos intracelulares. A quantidade celular de triglicérides varia de acordo com o tipo de célula. Nas células adiposas, por exemplo, os triglicérides podem atingir mais de 95% da massa celular total<sup>2</sup>. Os lipídios estocados nos adipócitos representam estoques de energia, que teoricamente pode ser consumida por células de qualquer outro tecido do organismo. O carboidrato intracelular é utilizado primariamente como combustível. Já os cationes e anions

participam de reações metabólicas e da geração e transmissão de impulsos eletroquímicos. Predominam no protoplasma potássio, magnésio, fosfato, sulfato e bicarbonato, enquanto sódio, cálcio e cloro estão presentes em baixas concentrações no meio intracelular.

Correlações entre distúrbios do metabolismo lipídico (dislipidemias) e doenças renais têm sido descritas em estudos clínicos e experimentais. Flutuações nos níveis séricos de colesterol, triglicérides e ácidos graxos acompanham insuficiência renal aguda e/ou renal crônica. Em contrapartida, distúrbios primários do metabolismo lipídico também têm-se mostrado deletérios para a função renal. Porém, como as relações causais desses fenômenos não estão completamente estabelecidas, são comuns as dúvidas de interpretação clínica diante das dislipidemias, se estariam implicadas na gênese ou seriam conseqüência do distúrbio fisiopatológico que afeta seu parênquima renal. O tratamento farmacológico das dislipidemias modificou a história natural das doenças cardiovasculares, mas seu efeito benéfico específico sobre as nefropatias ainda é discutível. Como veremos a seguir, a literatura sugere que a redução terapêutica dos níveis de colesterol e dos triglicérides seja efetiva na proteção da progressão da doença renal de pacientes ainda em tratamento conservador. Porém, nos pacientes mantidos em hemodiálise e nos transplantados, aparentemente, não ocorre redução efetiva no risco de eventos cardiovasculares apenas pelo controle farmacológico das dislipidemias.

## METABOLISMO LIPÍDICO RENAL

O tecido renal desperta grande interesse dos estudos metabólicos devido a seu elevado consumo de O<sub>2</sub> por grama de tecido<sup>3</sup>. A grande atividade metabólica reflete as intensas funções fisiológicas exercidas pelo rim, em

especial a reabsorção de sódio<sup>4</sup> a partir do ultrafiltrado glomerular. O tecido renal humano que corresponde apenas a 0,5% do peso corporal recebe constantemente um fluxo sanguíneo equivalente a 20% do débito cardíaco. Fisiologicamente, 99% do ultrafiltrado glomerular (cerca de 180 litros/dia) é reabsorvido através de um intenso mecanismo de transporte ativo, que integra o fluxo de água, íons e macromoléculas por meio do epitélio tubular. A energia para o transporte epitelial é fornecida pelas moléculas de adenosina trifosfato (ATP). As ATPases são enzimas que realizam suas atividades consumindo energia proveniente da hidrólise de ATP, dentre elas a Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, Ca<sup>2+</sup>-ATPase, H<sup>+</sup>-ATPase e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ATPase. No rim, a Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase é responsável por 60 a 80% do total de ATP consumido.

A fonte molecular de energia (ATP) possui elevado peso molecular e não atravessa a membrana celular íntegra. Assim, cada célula deve produzir internamente a quantidade de ATP que irá consumir. Essa tarefa envolve intenso metabolismo aeróbio, o que justifica o elevado consumo de O<sub>2</sub> do parênquima renal. O metabolismo aeróbio que ocorre nas mitocôndrias fornece mais de 90% da energia que a célula necessita<sup>3</sup>. Para manter o balanço energético, as células renais devem assegurar um contínuo suplemento de ATP e prover a energia demandada pelos processos de transporte. Cada célula necessita utilizar os substratos energéticos disponibilizados pelo organismo e sintetizar quantidades equivalentes a sua própria demanda de ATP. A síntese de ATP celular depende de diversos eventos metabólicos, tais como oferta de oxigênio, transporte de substratos, distribuição de enzimas relacionadas ao uso de substratos endógenos e/ou exógenos. Quando o organismo utiliza os ácidos graxos como fonte de energia, ele o faz por meio da oxidação de ácidos graxos<sup>3</sup>. Essa via catabólica degrada ácidos graxos para a produção de energia (ATP) na matriz mitocondrial. A utilização celular de ácidos graxos requer uma etapa prévia de ativação pela enzima acil-CoA sintetase, para que eles atinjam o interior da mitocôndria<sup>5</sup>.

As células renais também utilizam carboidratos como substrato energético para a produção de ATP. O metabolismo renal de carboidratos caracteriza-se pela presença simultânea das vias glicolítica e gliconeogênica. Além da glicose, frutose, galactose e sorbitol, assim como oligossacarídeos e cadeias complexas de glicoproteínas e glicolipídios também são metabolizados no rim<sup>4</sup>.

As células dos diferentes segmentos do néfron apresentam preferências variadas para as moléculas de substratos utilizadas na geração de ATP. As células também estocam um tipo específico de substrato, para o caso de haver interrupção nas vias normais de abastecimento dos substratos exógenos. Cerca de 95% do ATP consumido pelas células renais é produzido pela fosforilação oxidativa mitocondrial<sup>3</sup>. A tabela 16.1 reúne diferentes substratos orgânicos e seus respectivos rendimentos energéticos, representados pela quantidade gerada de ATP. Os principais ácidos graxos utilizados para a produção

Tabela 16.1 – Rendimento molecular da síntese de ATP a partir dos respectivos substratos.

Reação Nº de moléculas	ATP Nº de moléculas
1 ácido palmítico → 16 CO <sub>2</sub>	+ 129
1 glicose → 6 CO <sub>2</sub>	+ 36
1 glutamina → 5 CO <sub>2</sub>	+ 27
1 lactato → 3 CO <sub>2</sub>	+ 18
2 glutaminas → 1 glicose + 4 CO <sub>2</sub>	+ 14

de ATP pelas células renais são o ácido oléico, o ácido palmítico e o ácido linoléico. Como mostra a tabela 16.1, uma molécula de ácido palmítico (C16:0) gera 129 moléculas de ATP, enquanto uma molécula de glicose gera apenas 36 moléculas de ATP, tornando coerente a opção fisiológica pelo consumo de ácidos graxos como substrato energético preferencial para o epitélio renal. A oxidação de ácidos graxos de cadeia longa fornece entre 60 e 80% do combustível para o rim<sup>3</sup>. A oxidação completa de 1mol de ácido oléico (C18:1) requer 25,5 moles de O<sub>2</sub> e gera 18 moles de CO<sub>2</sub><sup>3</sup>. Ao mesmo tempo, uma elevação na concentração circulante de ácido graxo livre também exerce papel modulador sobre o consumo de energia celular, pois inibe diretamente as atividades de diferentes ATPases. A contribuição da glicose como fonte de energia renal foi determinada experimentalmente como sendo entre 27 e 30% em ratos com dieta normal e rica em carboidratos e 11% nos animais privados de alimentação por 48 horas<sup>3</sup>.

Nas células do túbulo proximal, os ácidos graxos penetram através da membrana basolateral, em quantidades linearmente correlacionadas às suas concentrações presentes no sangue arterial<sup>6</sup>. Uma fração dos ácidos graxos captados pela célula é oxidada e a maior parte é incorporada sob a forma de triglicérides. A β-oxidação de ácido graxo é vital para a produção de ATP no córtex e na medula externa, enquanto na medula interna a fonte de energia também é atribuída aos carboidratos. Nas células tubulares, a β-oxidação de ácido graxo para acetil-CoA ocorre tanto na mitocôndria quanto nos peroxissomos. No citosol, os ácidos graxos são convertidos em acil-CoA, que é uma molécula impermeável à membrana mitocondrial e necessita sofrer uma transsterificação pelos derivados da carnitina, para ser transportada para o interior da mitocôndria<sup>3</sup>.

## LIPÍDIOS E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Estudos experimentais têm enfatizado a relação ente os distúrbios lipídicos e a insuficiência renal aguda<sup>7,9</sup>. O colesterol é um abundante constituinte das membranas plasmáticas e o acúmulo de colesterol livre e éteres de colesterol nas células tubulares proximais parece ser um componente essencial da resposta renal ao dano tecidual agudo<sup>7</sup>. Esse fenômeno ocorre em diferentes formas de insuficiência renal aguda: tóxica, isquêmica, térmica, obstrutiva e inflamatória. O acúmulo do colesterol livre



## LIPÍDIOS E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

e esterificado nos túbulos proximais ocorre entre 18 e 24 horas após o início da lesão, persistindo enquanto durar a agressão<sup>8</sup>. As conseqüências fisiopatológicas desse incremento induzido pela lesão tecidual não estão completamente definidas. Há indicações de que o aumento de colesterol celular atua protegendo o rim de maiores agressões, em um fenômeno denominado citoresistência. Zager *et al*<sup>8</sup> demonstraram que quando, por extração química, os níveis de colesterol são reduzidos para o normal em túbulos citoresistentes, eles perdem a propriedade de citoresistência. Já a diminuição em cerca de 20% do conteúdo de colesterol em células normais (que pode ser promovida por diferentes mecanismos, como por meio da utilização de estatinas) aumenta sua vulnerabilidade às agressões tóxicas ou hipoxêmicas. Em resumo, o acúmulo de colesterol é atualmente considerado uma resposta celular inespecífica desencadeada por diferentes mecanismos de lesão tubular aguda<sup>9</sup>. Esse fenômeno metabólico parece contribuir efetivamente para o estado de citoresistência a danos futuros promovidos sobre essas células<sup>9,10</sup>.

Os triglicérides apresentam primariamente uma função de "estoque energético" cuja toxicidade é atribuída, principalmente, aos ácidos graxos não-esterificados presentes na sua molécula, além dos produtos gerados, como a ceramida e o diacilglicerol. Na insuficiência renal aguda, uma disfunção mitocondrial induzida pelos ácidos graxos não-esterificados tem sido considerada o mecanismo primário responsável pela insuficiência energética, que ocorre nos túbulos proximais durante o processo de hipóxia/reperfusão. O aumento persistente dos triglicérides e ácidos graxos não-esterificados nas células tubulares é verificado *in vivo* durante a insuficiência renal aguda<sup>11</sup>, em associação com a redução das atividades das enzimas de beta-oxidação mitocondrial<sup>12-14</sup>.

A avaliação dos níveis de triglicérides em túbulos proximais isolados de ratos submetidos a três modelos de agressão renal (endotoxemia, isquemia/reperfusão e rabdomiólise induzida por glicerol) mostrou que também há aumento dramático dos níveis de triglicérides celulares<sup>11</sup>. Essa também parece ser uma resposta genérica que independe da natureza da agressão celular. O acúmulo de triglicérides (ou de seus constituintes, como os ácidos graxos), além de ser marcador de dano celular, também aumenta a vulnerabilidade das células tubulares às espécies reativas ao oxigênio ou ao "ataque oxidante"<sup>8</sup>.

Especial participação fisiopatológica dos ácidos graxos não-esterificados na insuficiência renal aguda da leptospirose foi descrita recentemente por nosso grupo. Os níveis séricos elevados de ácido graxo nos pacientes leptospiróticos, sobretudo de ácido oléico, guardam correlação positiva com as disfunções renal e hepática e correlação negativa com os níveis de potássio séricos<sup>15</sup>. Como a albumina é a principal molécula de adsorção dos ácidos graxos não-esterificados, a citotoxicidade potencial dos ácidos graxos séricos livres é agravada pela hipoalbuminemia e a reposição de albumina promove um efeito efetivo na proteção da citotoxicidade do ácido oléico *in vitro*<sup>15</sup>.

O papel dos lipídios na progressão da doença renal tem sido estudado intensamente nas duas últimas décadas, por meio de protocolos clínicos e experimentais<sup>16,17</sup>. A correlação entre os níveis de colesterol e o declínio da taxa de filtração glomerular foi observada em pacientes com nefropatia diabética (tipos 1 e 2)<sup>17-20</sup>. O aspecto preditivo da dislipidemia na progressão da doença renal em diabéticos também foi estudado<sup>21-23</sup>. Ravid *et al*<sup>19</sup> demonstraram, em estudo prospectivo com 574 pacientes com diabetes tipo 2, que níveis elevados de colesterol estavam associados com incidência significativamente maior de microalbuminúria. Os níveis elevados de triglicérides também foram considerados fator preditivo independente para doença renal em pacientes com diabetes tipo 1<sup>24</sup>. Os não-diabéticos portadores de insuficiência renal crônica também apresentaram forte correlação entre triglicéride e apolipoproteína B e a taxa de progressão de doença renal<sup>25,26</sup>. Muntner *et al*<sup>27</sup> verificaram que indivíduos com baixos níveis séricos de HDL-colesterol e hipertrigliceridemia apresentaram maior risco para disfunção renal.

O excesso de ácido graxos, acompanhado pelo acúmulo de triglicérides nas células parenquimatosas de vários tecidos (incluindo células musculares cardíacas e esqueléticas, hepatócitos e células pancreáticas tipo beta), resulta em disfunção crônica e agressão celular. O processo, agora descrito como lipotoxicidade, pode ser responsável por muitas das manifestações da chamada síndrome metabólica<sup>9</sup>. A síndrome metabólica, que acomete 23% da população acima de 20 anos nos EUA, é caracterizada por obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixos níveis plasmáticos de HDL-colesterol, hipertensão e intolerância à glicose. A síndrome metabólica é associada ao aumento do risco para *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares, assim como aumento da mortalidade. Mais recentemente, correlações significativas entre síndrome metabólica, risco de insuficiência renal crônica e microalbuminúria foram verificadas em pacientes não-diabéticos<sup>28</sup>. Curiosamente, a síndrome metabólica e a insuficiência renal crônica apresentam fatores de risco semelhantes para doença cardiovascular. Ambas estão relacionadas a dislipidemia, aumento da inflamação, estado de hipercoagulabilidade e resistência insulínica. A afirmação que essas similaridades sejam resultado de um mesmo processo biológico ou ainda que representem o resultado metabólico final de diferentes processos fisiopatológicos ainda não está claro. Entretanto, há uma forte associação entre adiposidade e síndrome metabólica com o desenvolvimento e a progressão da doença renal crônica<sup>29</sup>.

A hiperlipidemia é capaz de acelerar a progressão da doença renal por diferentes mecanismos. A lipotoxicidade dos ácidos graxos não-esterificados, fosfolipídios e colesterol, que são filtrados adsorvidos à albumina e são reabsorvidos pelas células tubulares. Os lipídios são capazes de estimular a inflamação tubulointersticial, formação de *foam cells* e causar dano tecidual<sup>30,31</sup>. O

acúmulo de lipoproteínas no mesângio glomerular estimula a formação de matriz protéica, com a geração de citocinas pró-inflamatórias capazes de causar glomerulosclerose<sup>32,33</sup>.

Os lipídios circulantes podem ligar-se e agregar-se às moléculas da matriz extracelular, onde sofrem oxidação *in situ*, aumentando a formação de espécies reativas a oxigênio, superóxido e peróxido de hidrogênio. Como consequência, há diminuição de vasodilatadores derivados do endotélio/inibidores de crescimento, como a prostaciclina e o óxido nítrico. Existe predominância do efeito de vasoconstritores derivados do endotélio/promotores de crescimento como a angiotensina II, endotelina 1 e PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*), e suas conseqüências fisiopatológicas vasculares e renais. Os macrófagos atuam localmente fagocitando os lipídios oxidados, formando macrófagos espumosos ou *foam cells*, que são produtores de citocinas. As citocinas promovem o recrutamento de mais macrófagos para a lesão e interferem na proliferação de células musculares lisas, na função endotelial e favorecem o depósito lipídico, em um mecanismo patogênico comum tanto para o desenvolvimento da aterosclerose como para a doença renal crônica<sup>34</sup>. Os mecanismos de dano renal pela dislipidemia e o estresse oxidativo podem ser reproduzidos em ratos, no modelo de nefrectomia unilateral. Nesses, a superposição de hiperlipidemia aumenta a intensidade do infiltrado de macrófagos e monócitos nos glomérulos e no espaço tubulointersticial e aumenta também a densidade das células mesangiais e da matriz mesangial, agravando o desenvolvimento de glomerulosclerose<sup>35</sup>.

## LIPÍDIOS E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

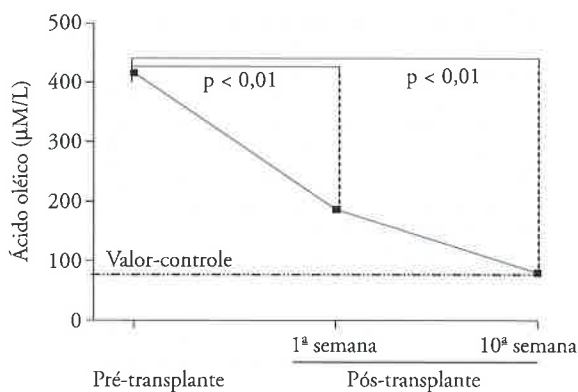
Nos últimos 30 anos, vários estudos enfocaram as características e os mecanismos da dislipidemia induzida pela insuficiência renal crônica. Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam uma forma secundária de dislipidemia que se assemelha à dislipidemia aterogênica dos pacientes insulino-resistentes e portadores de síndrome metabólica<sup>29</sup>. A insuficiência renal crônica é caracterizada por elevação da trigliceridemia do LDL-colesterol, com baixos níveis séricos da fração de colesterol de alta densidade (HDL). A etiologia da dislipidemia reflete-se mais no perfil das apolipoproteínas, que são componentes protéicos e servem como ligantes para o colesterol. Na insuficiência renal crônica, níveis de apolipoproteínas A I e II estão freqüentemente reduzidos, acompanhados da redução da produção de HDL-colesterol. Em contrapartida, a apolipoproteína C-III, que é essencial para o metabolismo do LDL e VLDL-colesterol, encontra-se elevada. Nível elevado de apolipoproteína C-III, que foi identificado como fator preditivo para doença coronariana, também está associado à resistência à insulina, à obesidade e à hipertrigliceridemia da síndrome metabólica. O acúmulo orgânico de apolipoproteína B, contendo partículas de VLDL-colesterol, é fator importante para o desenvolvimento e perpetuação da dislipidemia<sup>36-38</sup>.

No paciente urêmico, o colesterol total está geralmente normal ou diminuído e apenas ocasionalmente se encontra aumentado. Isoladamente, o colesterol não tem valor prognóstico nessa população, mas, quando ligado às alterações das lipoproteínas, sua influência nos processos inflamatórios e na patogênese da aterosclerose parece ser substancial. Dentre os fatores relacionados com as anormalidades do metabolismo do HDL-colesterol no paciente urêmico, são descritas: 1. diminuição da atividade da enzima lecitina aciltransferase colesterol; 2. elevação da enzima colesterol ester-transfer; 3. deficiência da lipase hepática; e 4. deficiência das apolipoproteínas I e II<sup>36</sup>.

Na insuficiência renal crônica, a hipertrigliceridemia ocorre tanto por aumento da síntese de triglicérides quanto pela diminuição de sua depuração. A resistência à insulina classicamente presente na insuficiência renal crônica gera aumento da produção hepática de VLDL-colesterol com conseqüente aumento dos níveis de triglicérides plasmáticos<sup>37</sup>. Em modelos experimentais com ratos portadores de insuficiência renal crônica, tem sido observado o aumento da produção de ácidos graxos e a expressão das enzimas envolvidas na sua síntese em tecido adiposo<sup>38,39</sup>. A redução da atividade da lipase lipoprotéica e conseqüentemente da atividade lipolítica no plasma de pacientes com insuficiência renal crônica é multifatorial. Alguns desses fatores seriam resistência insulínica, diminuição da expressão da enzima devido ao hiperparatireoidismo secundário e presença de inibidores não-dialisáveis da atividade lipásica (como o pré-β HDL-colesterol), cuja concentração se encontra elevada nos plasmas urêmicos. O uso da heparina e a redução nas apolipoproteínas C-II e E também parecem influenciar a atividade lipásica<sup>36</sup>.

Dentre as alterações metabólicas observadas no paciente em diálise, incluem-se as anormalidades do metabolismo do ácido graxo. Os trabalhos que documentam essa alteração baseiam-se em três elementos principais: 1. evidência de níveis elevados de ácido graxo no plasma nos pacientes com insuficiência renal crônica e em tratamento por hemodiálise; 2. diminuição do metabolismo tecidual de ácido graxo; e 3. alterações nas moléculas de ácido graxo e da relação da acilcarnitina livre nessa população<sup>40-42</sup>.

Em recente estudo realizado por nosso grupo, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, analisamos amostras de sangue de pacientes nefropatas, em tratamento conservador, em tratamento dialítico regular em transplantados. Constatamos a presença de alterações significativas nos níveis de ácidos graxos séricos (de cadeias de 14 a 18 carbonos), saturados e insaturados, que foram inversamente relacionadas ao nível da insuficiência renal crônica, mesmo quando os pacientes eram tratados em ambulatório especializado em nefrologia<sup>43</sup>. Na figura 16.1, ilustramos a evolução, ao longo de 10 semanas, do nível sérico de ácido oléico (C18:1) em um paciente mantido em programa de hemodiálise ambulatorial (pré-transplante) e que recebeu um transplante de rim de cadáver. As análises foram determinadas por



**Figura 16.1** – Níveis séricos de ácido oléico (C18:1) em (µM/L) avaliados por cromatografia: pré-transplante e após 1 e 10 semanas após enxerto de rim de cadáver. Valor-controle baseado nas dosagens de ácido oléico no soro de indivíduos saudáveis.

meio de cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês HPLC). Nesse paciente com insuficiência renal crônica, os níveis de ácido oléico eram elevados (submetido a tratamento hemodialítico regular) e apresentaram queda significativa, já na primeira semana pós-transplante, evoluindo para valores compatíveis com os verificados em indivíduos saudáveis (valores-controle), na amostra colhida na décima semana<sup>43</sup>.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

### COLESTEROL

O emprego das estatinas, inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), no tratamento da dislipidemia e da inflamação provocou evidências efetivas em pacientes com insuficiência renal crônica estágios 2 e 3, com estudos de séries clínicas numerosas, randomizadas e controladas. As estatinas apresentaram efeito benéfico na redução da proteinúria e na diminuição da velocidade de deterioração da função renal nos pacientes com dislipidemia<sup>44</sup>. Efeitos benéficos das estatinas descritos também ocorreram independentemente da redução do nível sérico de colesterol<sup>45</sup>. Zoja *et al*<sup>46</sup> descreveram o uso combinado do inibidor da enzima conversora de angiotensina e estatina, promovendo efeito antiproteinúrico e melhora significativa da função renal. A combinação dessas drogas reduziu a glomerulosclerose, os danos tubulares e a inflamação intersticial, quando comparada com placebo ou uso das drogas isoladamente. Estudos *in vitro* também mostraram que as estatinas influenciam importantes vias intracelulares que estão envolvidas nas respostas inflamatórias e na fibrogênese, vias comuns em diferentes formas de insuficiência renal progressiva. As estatinas inibem a proliferação de células mesangiais e de células epiteliais tubulares, por meio de sua capacidade de suprimir a formação de metabolitos intermediários do mevalonato, particularmente os isoprenóides não-esteróides, essenciais para a replicação celular<sup>47,48</sup>.

Cerca de dois terços dos portadores de insuficiência renal crônica estágio 5 e transplantados sofrem de dislipidemia. De acordo com as recentes orientações da AFSSPS (*Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*) e da NKF/DOQI (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), os pacientes com LDL-colesterol maior ou igual a 100mg/dL (2,59mmol/L) deverão ser tratados com dieta e estatinas<sup>44,49</sup>. A eficácia das estatinas em diminuir os níveis de colesterol total e LDL-colesterol nesses pacientes é similar à verificada na população geral<sup>50</sup>. Porém, algumas séries clínicas amplas não mostraram benefício significativo na redução da doença cardiovascular nesse tipo de paciente. A introdução precoce de estatinas em pacientes transplantados também não promoveu melhora da função renal nem preveniu a perda do enxerto<sup>44,49,51</sup>. Nos pacientes em hemodiálise, os resultados são controversos quanto ao valor prognóstico dos lipídios<sup>51</sup>. Nos EUA, entre julho de 2001 a junho de 2004, 15.859 pacientes em hemodiálise foram estudados, e a hipercolesterolemia total estava associada a melhor prognóstico. Aparentemente, essa associação também ocorreu com os níveis séricos de triglicérides e LDL-colesterol. Porém, o HDL-colesterol não teve nenhuma associação com a sobrevida. A correlação entre LDL-colesterol sérico baixo (menor que 70mg/dL) e a elevação da mortalidade foi verificada por meio de ajustes estatísticos multivariados. Contudo, em pacientes negros, valores de LDL-colesterol séricos elevados foram associados ao risco de morte por evento cardiovascular. Essas relações têm sido questionadas, pois, nesses pacientes, outros fatores podem estar associados à redução do colesterol, como a inflamação sistêmica e a desnutrição<sup>52</sup>. Embora essas observações possam ser casuais, elas suscitam a questão se determinados subgrupos de pacientes, submetidos a tratamento dialítico ou não, devem ser alvos diferenciados para terapia hipolipemiante<sup>50,51</sup>.

### TRIGLICÉRIDES

Embora a hipertrigliceridemia seja a anormalidade lipídica mais comum na insuficiência renal crônica, o emprego de fibratos é contra-indicado nesses pacientes, pelo elevado risco de efeitos colaterais (hepáticos e rabdomiólise)<sup>53</sup>.

### CARNITINA

Há evidências de que a suplementação de levocarnitina (L-carnitina) modifique os efeitos deletérios decorrentes do distúrbio metabólico dos ácidos graxos<sup>54</sup>. A L-carnitina tem papel essencial na beta-oxidação dos ácidos graxos por catalisar seu transporte na matriz mitocondrial e favorecer assim o consumo do substrato para a formação de ATP. Na insuficiência renal crônica, tanto a perda do parênquima renal, que é um sítio de síntese de carnitina, como a depuração de L-carnitina pelo método dialítico podem contribuir para uma deficiência orgânica de carnitina, relacionada à diálise (DCD). As musculaturas cardíaca e esquelética são particularmente dependentes do metabolismo de ácidos graxos



para a produção de energia. A eficácia da reposição de L-carnitina é observada em certas condições comuns aos pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, tais como fraqueza muscular, fadiga, miocardiopatia, hipotensão diálise-relacionada, hiperlipidemia e anemia resistente ao tratamento com eritropoetina recombinante. A reposição de carnitina também é recomendada para promover o bem-estar funcional dos pacientes, após outras causas já terem sido investigadas e tratadas. Segundo a NKF, o diagnóstico da DCD é baseado apenas em sinais e sintomas clínicos, não sendo dependente de testes laboratoriais, já que esses são caros e de difícil acesso. Entretanto, se a dosagem de carnitina for instituída, o método deve ser validado e padronizado, antes de ser utilizado como parâmetro laboratorial. A prescrição recomendada na dose injetável é de 20mg/kg por via intravenosa, após cada sessão de hemodiálise, sendo a avaliação da resposta ao tratamento revista a cada três meses. O tratamento deve ser interrompido se não houver resposta em 9 a 12 meses<sup>40,41</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert C. The constitution of protoplasm. *Science* 1943; 97: 451-456.
- Dawkins MJR, Stevens JF. Fatty acid composition of triglycerides from adipose tissue. *Nature* 1966; 209: 1145-1146.
- Weidemann MJ, Krebs HA. The fuel of respiration of rat kidney cortex. *Biochem J* 1969; 112: 149-166.
- Wirthenson G, Guder W. Renal substrate metabolism. *Physiol Rev* 1986; 66: 469-497.
- Trimble ME. Long chain fatty acid transport by the perfused rat kidney. *Renal Physiol* 1982; 5: 136-142.
- Meyer C, Nadkarni V, Stumvoll M *et al*. Human kidney free fatty acid and glucose uptake: evidence for a renal glucose-fatty acid cycle. *Am J Physiol* 1997; 273: E650-654.
- Zager RA. Plasma membrane cholesterol: a critical determinant of cellular energetic and tubular resistance to attack. *Kidney Int* 2000; 58(1): 193-205.
- Zager RA, Johnson A, Anderson K, Wright S. Cholesterol ester accumulation: an immediate consequence of acute *in vivo* ischemic renal injury. *Kidney Int* 2001; 59: 1750-1761.
- Zager RA, Johnson ACM, Hanson SY *et al*. Acute tubular injury causes dysregulation of cellular cholesterol transport proteins. *Am J Pathol* 2003; 163: 313-320.
- Zager RA, Andoh T, Bennetti WM. Renal cholesterol accumulation. *Am J Pathol* 2001; 159: 743-752.
- Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Renal tubular triglyceride accumulation following endotoxic, toxic and ischemic injury. *Kidney Int* 2005; 67(1): 111-121.
- Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006; 70: 1560-1566.
- Feldkamp T, Kribben A, Roeser NF *et al*. Accumulation of nonesterified fatty acids causes the sustained energetic deficit in kidney proximal tubules after hypoxia-reoxygenation. *Am J Physiol Renal* 2006; 290: F465-F477.
- Johnson AC, Stahl A, Zager RA. Triglyceride accumulation in injured renal tubular cells: alterations in both synthetic and catabolic pathways. *Kidney Int* 2005; 67: 2196-2209.
- Burth P, Younes-Ibrahim M, Santos MCB *et al*. Role of nonesterified unsaturated fatty acids in the pathophysiological processes of leptospiral infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 51-57.
- Thomas MC, Rosengard-Barlund M, Mills V *et al*. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 317-322.
- Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH *et al*. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 2): S46-S53.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia: a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: S125-S131.
- Ravid M, Brosh D, Ravid-Safra D, Zohar L *et al*. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158(9): 998-1004.
- Groop PH, Elliott T, Ekstrand A *et al*. Multiple lipoprotein abnormalities in type I diabetic patients with renal disease. *Diabetes* 1996; 45: 974-979.
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A *et al*. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2150-2155.
- Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ *et al*. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1993; 16: 1376-1383.
- Watts GF, Powrie JK, O'Brien SF *et al*. Apolipoprotein B independently predicts progression of very-low-level albuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996; 45: 1101-1107.
- Hadadj S, Duly-Bouhanick B, Bekheraz A *et al*. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004; 30: 43-51.
- Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Progression of renal failure: role of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S98-S101.
- Ozsoy RC, van der Steeg WA, Kastelein JJ *et al*. Koopman Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1578-1586.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC *et al*. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301.
- Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.
- Kaysen GA. Metabolic syndrome and renal failure: similarities and differences. *Panminerva Med* 2006; 48: 161-164.
- Brunskill NJ. Albumin Signals the coming of age proteinuric nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 504-505.
- Magil AB. Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease. *Mod Pathol* 1999; 12: 33-40.
- Moorhead JF, Wheeler DC, Varghese Z. Glomerular structures and lipids in progressive renal disease. *Am J Med* 1999; 87: 12N-20N.
- Wheeler DC, Chana RS. Interactions between lipoproteins, glomerular cells and matrix. *Min Electrolyte Metab* 1993; 19: 149-164.
- Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004; 24: 46-53.
- Scheuer H, Gwinner W, Hobbach J *et al*. Oxidant stress in hyperlipidemia-induced renal damage. *Am J Physiol* 2000; 278: F63-F74.
- Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol* 2006; 290: F262-272.
- Kimak E, Ksiazek A, Solski J. Disturbed lipoprotein composition in non-dialyzed, hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and post-transplant patients with chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 64-69.
- Fytilli CI, Progia EG, Panagoutsos SA *et al*. Lipoprotein abnormalities in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Failure* 2002; 24: 623-630.
- Rutkowski B, Szolkiewicz M, Korczynska J *et al*. The role of lipogenesis in the development of uremic hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S84-S88.
- Schreider B. Levocartine and dialysis: a review. *Nutr Clin Practice* 2005; 20: 218-243.
- Matera M, Bellinghieri G, Constantino G *et al*. History of L-carnitine: implications for renal disease. *J Ren Nutr* 2003; 13: 2-14.



42. Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Semin Dial* 2006; 19: 323-328.
43. Ferreira TCA. *Monografia. Análise do perfil de ácidos graxos não esterificados (C14-C18) no sangue de pacientes portadores de disfunção renal crônica submetidos a tratamento conservador, hemodíalise e transplante renal.* Mestrado – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Medicina, Área de Concentração em Nefrologia, Rio de Janeiro, 2003.
44. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G *et al.* Statins in patients with kidney failure: efficacy, tolerance, and prescription guidelines in patients with chronic kidney disease and renal transplant. *Presse Med* 2006; 35: 219-229.
45. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y *et al.* Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1993; 91: 83-87.
46. Zoja C, Corna D, Rottoli D *et al.* Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 1635-1645.
47. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40: 575-584.
48. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y *et al.* The mevalonate pathway: importance in mesangial cell biology and glomerular disease. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 173-179.
49. Krane V, Drechsler C, Wanner C. Dyslipidemia, inflammation and dialysis outcomes: what we know now. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 566-570.
50. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 2006; 26: 523-539.
51. Ritz E, Wanner C. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12 Suppl 3): 226-230.
52. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP *et al.* Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 293-302.
53. National Kidney Foundation KDOQI. Clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney failure. *Am J Dis* 2003; 41(Suppl 3): S1-S77.
54. Eknoyan G, Latos D, Lindberg J and the National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 868-876.

## MARCADORES DE ATIVIDADE LÚPICA

Grace T. Moscoso-Solorzano  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



### INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença auto-imune crônica, de distribuição mundial e que afeta principalmente a raça negra (com menor incidência nas raças de origem caucasiana, hispânica, asiática e indígena). Existe alta prevalência em mulheres em idade reprodutiva, acometendo uma em cada 1.000 mulheres jovens (20-40 anos de idade). Também é diagnosticada em crianças e adolescentes, mas é pouco freqüente. A proporção de mulheres e homens é de 9:1, embora alguns autores afirmem que a relação pode ser de 5:1<sup>1</sup>. Tem-se demonstrado que existe forte associação entre o lúpus eritematoso sistêmico e os genes de histocompatibilidade maior das classes I e II, particularmente com o DR3, DQ2, B8<sup>2</sup> e com o DR2-DQ6<sup>3,4</sup>.

Essa doença caracteriza-se pela produção de grandes quantidades de auto-anticorpos dirigidos a uma variedade de constituintes celulares e extracelulares, incluindo o DNA e outros ácidos nucleicos, nucleoproteínas, componentes do citoplasma, antígenos da superfície celular e componentes da matriz celular<sup>5-7</sup>.

O lúpus eritematoso sistêmico é um bom modelo para demonstrar que a tolerância ao DNA próprio é mantida por uma série de mecanismos. A perda de tolerância ao próprio DNA ocorre quando fatores genéticos e/ou externos levam a um bloqueio funcional desses mecanismos<sup>8</sup>. Considerando os modelos existentes de lúpus eritematoso sistêmico em animais<sup>9,10</sup>, esta doença implica: 1. falta de regulação imune (deficiência de células supressoras e fatores como linfócitos CD8+, *natural killer*, *transforming growth factor-beta* 1-TGF-β1); 2. ativação de células T auto-reativas que levam à ativação de células B, produção de auto-anticorpos com depósito de complexos imunes, que envolvem uma série de citocinas (como o interferon-alfa – IFN-α), quimiocinas (como o MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein-1*) e ativação de complemento; tudo isso leva a: 3. inflamação

tecidual (sistêmica ou localizada, como é o caso da nefrite lúpica), com produção local de fatores antiinflamatórios (como TGF-β1); e 4. resposta defeituosa ou deficiente à reparação e remodelação tecidual com produção descontrolada de citocinas (TGF-β, interleucina-4), que determinam 5. fibrose tecidual, produzindo lesão do órgão (pode ser fibrose renal) e morte. Geralmente, esse desfecho é impedido ou retardado na maioria dos casos graças ao tratamento imunossupressor a que é submetido o paciente. Não obstante, alguns pacientes mostram má resposta a essa terapia e chegam à fase 5 da doença renal crônica<sup>11,12</sup>.

Os critérios para diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico foram estabelecidos em 1971, pela Associação Americana de Reumatologia, e revisados em 1982<sup>13</sup>. Esses critérios são atualmente muito utilizados para diagnóstico da doença, embora tenham sido desenvolvidos com o propósito de utilização em pesquisa para padronizar a entrada de indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico em ensaios clínicos. Critica-se o fato de que tais critérios não precisam estar presentes simultaneamente, podendo ser cumulativos, ao longo de anos. Eles podem guiar a avaliação inicial do paciente com lúpus eritematoso sistêmico do ponto de vista clínico, mas, em geral, não são suficientes<sup>14</sup>. Não avaliam o grau de atividade ou de lesão acumulada ao longo do tempo, nem o estado geral do paciente, sendo necessária a utilização de recursos diversos, na prática clínica, para determinar a atividade da doença, permitindo assim a tomada de decisões terapêuticas o mais objetivamente possível.

A atividade da doença pode ser definida como manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente. Envolve a presença de novos sintomas ou sinais de acometimento de um órgão ou piora do envolvimento de um órgão já acometido, ou seja, aumento da atividade da doença<sup>11</sup>. Reflete o tipo e a gravidade do envolvimento

mento dos órgãos a cada momento. A capacidade de estabelecer o grau de atividade da doença em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico é de grande importância, já que muitas decisões terapêuticas se baseiam na precisão do julgamento clínico.

Sabemos que, em lúpus eritematoso sistêmico, alterações laboratoriais peculiares à doença (como aquelas relacionadas à atividade imunológica) podem ocorrer na ausência de sintomas clínicos manifestos e vice-versa. Além disso, comumente observamos uma combinação imprevisível de manifestações clínicas, que podem envolver todo o organismo, e laboratoriais, não só em pacientes diferentes, como em um mesmo paciente. Sem dúvida, esse polimorfismo das manifestações do lúpus eritematoso sistêmico torna seu manuseio complicado, assim como dificulta enquadrá-lo em qualquer tipo de sistema de classificação, em especial quando se fala de atividade, por tratar-se de um fenômeno contínuo e potencialmente reversível.

Atualmente, existem dois tipos principais de sistemas para a determinação de atividade no lúpus eritematoso sistêmico:

1. Sistemas de pontuação global (como, por exemplo: ECLAM, *European Consensus Lupus Activity Measurement*; SLAM, *Systemic Lupus Activity Measure*; SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; LAI, *Lupus Activity Index*), que possibilitam uma mensuração geral da atividade da doença<sup>15</sup>.
2. Sistemas de avaliação individual, que analisam a atividade do lúpus eritematoso sistêmico em determinado órgão (por exemplo, o índice BILAG, *British Isles Lupus Assessment Group*)<sup>15</sup>. Nenhum desses índices foi completamente aceito em âmbito internacional, e só três deles, o SLEDAI, SLAM e BILAG, têm-se revelado válidos quando são usados pelos pesquisadores de diferentes países<sup>15</sup>.

## SLEDAI

O índice SLEDAI, publicado em 1992<sup>16</sup>, é o mais objetivo dos instrumentos atualmente utilizados. É um formulário com 24 itens que avaliam variáveis clínicas e de laboratório. Suas definições encontram-se ao lado dos itens; aqueles que estão presentes são anotados na coluna dos pontos e o total é calculado pela soma desses pontos. Os itens que se relacionam com risco de morte têm maior pontuação. As manifestações descritas em cada item devem estar presentes nos 10 dias que precedem a avaliação.

Os itens constantes do SLEDAI, com suas respectivas pontuações, são os seguintes: convulsões (8), psicose (8), síndrome cerebral orgânica (8), distúrbios visuais (8), alterações dos nervos cranianos (8), cefaléia do lúpus eritematoso sistêmico (8), acidente cerebrovascular (8), vasculite (8), artrite (4), miosite (4), cilindros urinários (4), hematuria (4), proteinúria (4), piúria (4), novo rash (2), alopecia (2), úlceras de mucosa (2), pleurite (2), pericardite (2), complemento baixo (2),

positividade para anticorpos anti-DNA ou aumento de título, de acordo com o método utilizado para sua determinação (2), febre (1), trombocitopenia (1) e leucopenia (1).

Embora seja um dos sistemas mais práticos (alguns autores o consideram como o mais fácil e rápido de preencher), não chega a ser um sistema ideal para o acompanhamento de pacientes com acometimento renal predominante; isso fica evidente quando consideramos as "definições" dos itens referentes à atividade renal:

- a) Cilindros urinários: cilindros hemegranulares ou hemáticos.
- b) Hematuria: > 5 eritrócitos/campo; excluir litíase, infecção ou outras causas.
- c) Proteinúria: > 0,5g/24h; reinício ou aumento recente > 0,5g/24h.
- d) Piúria: > 5 leucócitos/campo; excluir infecção.

Alterações mínimas no exame de urina ou nos níveis de proteinúria de 24 horas já garantem uma pontuação relativamente alta, que, em quase todos os itens, não é sensível às mudanças.

O índice SLEDAI tem duas limitações relevantes para seu uso em estudos clínicos como uma medida de resultados<sup>17</sup>. A primeira limitação (que tem um comportamento contrário à do SLAM) é que as pontuações no SLEDAI estão mais baseadas na detecção da importância de um órgão do que no nível de gravidade das manifestações do órgão no contexto geral; a segunda limitação é que ele valoriza somente a presença ou a persistência do sintoma, sem considerar se ocorre melhora ou piora, de modo que esse índice é o menos sensível para a detecção de mudanças.

O SLEDAI vem sendo modificado; foram criados o SLEDAI 2000<sup>18</sup> e o SLEDAI-SELENA<sup>19</sup>, versão utilizada em um estudo para avaliar a segurança do uso de estrógenos no lúpus eritematoso sistêmico. Existe ainda uma versão do SLEDAI simplificada, em inglês e espanhol, sem inclusão dos testes imunológicos na avaliação, o que torna sua aplicação mais econômica. Criou-se também o MEX-SLEDAI<sup>20</sup>, uma versão igualmente simplificada em espanhol do SLEDAI, na qual não se incluem os exames imunológicos. Em 1996, Arce-Salinas *et al*<sup>21</sup>, em estudo sobre o uso do SLEDAI, constataram que a pontuação obtida tinha uma correlação importante com a atividade da doença, mas que a pontuação do SLEDAI, quando reunida retrospectivamente, tendia a subestimar a atividade. Os autores concluíram que a pontuação da atividade da doença pode ser calculada retrospectivamente a partir dos dados clínicos, mas, dessa forma, constitui-se apenas em uma avaliação qualitativa e não pode substituir o índice obtido diretamente.

## SLAM

O índice SLAM foi publicado em 1989<sup>22</sup>, mas utiliza-se mais frequentemente a versão revisada (SLAM-R) desse índice<sup>23,24</sup>. Trata-se de uma lista de 33 manifesta-



ções clínicas e laboratoriais de lúpus eritematoso sistêmico, sendo cada uma classificada como ativa ou inativa. As graduações dessa atividade estão baseadas na gravidade crescente da incapacidade, acometimento de diferentes órgãos e manifestações presentes no mês que antecede a avaliação<sup>14</sup>.

São apontados dois pontos fracos nesse índice: o primeiro deles é que atribui igual pontuação ao grau da atividade da doença em um órgão, independente da importância de cada manifestação; por exemplo, um paciente com sintomas subjetivos, tais como astenia, dor de cabeça, artralgias, recebe a mesma pontuação que um paciente com nefrite lúpica; em segundo lugar, os itens são avaliados de forma muito subjetiva, porque a pontuação se baseia mais nos sintomas relatados pelo paciente do que em uma documentação objetiva, como requerido pelo SLEDAI<sup>14</sup>.

### LAI

O índice de atividade conhecido como LAI (*Lupus Activity Index*) foi descrito em 1989. Consiste em cinco seções, inclui oito parâmetros para avaliar os diversos órgãos e três marcadores laboratoriais, que são os níveis de anticorpos anti-DNA de dupla hélice, proteinúria e complemento. Esse índice corresponde a uma avaliação global e a um escore para o tratamento com corticóide e drogas imunossupressoras. Ele permite graduar a gravidade da doença com base no julgamento do médico<sup>15</sup>. Todas as pontuações vão do 0 a 3, dependendo do critério do médico para avaliar a gravidade das manifestações clínicas, o grau das alterações laboratoriais e as mudanças no tratamento.

### BILAG

O índice BILAG foi modificado em 2000 e, hoje, é possível calculá-lo com um sistema computadorizado, chamado de *British Lupus Integrated Prospective System* (BLIPS)<sup>25</sup>. Esse *software* pode também ser usado para calcular o SLAM-R e o SLEDAI-SELENA, assim como o SLICC/ACR e o SF-36. A última versão do BILAG foi validada e publicada em 2005<sup>26</sup>. O BILAG foi o único índice desenvolvido em um estudo multicêntrico e de intervenção<sup>15,27,28</sup> e é amplamente utilizado nos Estados Unidos e na Europa, porque combina o melhor do SLAM (classificação da gravidade) e do SLEDAI (percepção da gravidade da manifestação).

O índice BILAG analisa a atividade do lúpus eritematoso sistêmico em oito sistemas do organismo. A pontuação de cada sistema está baseada na intenção de tratar. As divisões são as seguintes: A) doença que requer tratamento urgente e modificações no tratamento; B) doença que suscita maiores atenções e talvez modificações menores do tratamento; C) doença inativa ou inalterada sem precisar tratamento ou apenas tratamento sintomático; D) ausência de sintomas ou de alterações laboratoriais. As avaliações estão baseadas na condição do paciente durante o último mês (o mês que

precede a consulta). O BILAG permite a observação de padrões em órgãos individuais, o que facilita decidir quais as medicações que poderiam ser mais efetivas para o tratamento de certas manifestações<sup>14</sup>.

Os critérios do BILAG referentes à atividade renal abrangem quatro categorias (A-D) e incluem considerações sobre proteinúria, aumento de pressão arterial, declínio da função renal, sedimento urinário ativo e evidências histológicas de nefrite ativa<sup>27</sup>.

Na prática diária e ainda mais em países em vias de desenvolvimento, ao serem aplicados esses sistemas de critérios, constatou-se que muitos dos resultados de exames necessários para compor o sistema de classificação não se encontravam disponíveis por ocasião da consulta (por exemplo, resultados das determinações de anticorpos anti-DNA, C3, C4), que acabam sendo anotados retrospectivamente. Isso indica que o sistema pode até ser adequado para mensurar atividade, mas, no momento de estabelecer a conduta, não nos auxilia junto ao paciente, servindo eventualmente para estudos posteriores. Isso levou alguns autores a questionarem se certos testes laboratoriais deveriam ser incluídos nesses sistemas; argumenta-se ainda que alguns deles (determinações de anticorpos anti-DNA e complemento) podem estar associados à atividade da doença apenas em casos isolados ou em subgrupos de pacientes, tais como aqueles com nefrite lúpica.

Por outro lado, nos últimos anos, vem aumentando o interesse pela avaliação objetiva (por meio de medidas) do estado funcional das doenças, do estado de saúde e da qualidade da vida relacionada à saúde<sup>29</sup>. O conceito de qualidade da vida relacionada à saúde incorpora perspectivas diferentes à análise de variáveis clínicas e biológicas, e inclui uma avaliação da situação social, das incapacidades, do acesso aos serviços sanitários e da percepção subjetiva de bem-estar geral do indivíduo, entre outras, enriquecendo o conceito global de saúde<sup>30</sup>. Os especialistas na área recomendam, no momento de avaliar a qualidade de vida de pacientes de qualquer tipo, a utilização de instrumentos específicos para cada doença, associada à aplicação do instrumento genérico que se escolha em cada caso<sup>31</sup>.

Em relação aos instrumentos específicos para avaliar a qualidade da vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, no momento atual, são utilizados dois questionários, o *Lupus QOL* e o *Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Instrument* (SLEQOL). O *Lupus QOL*<sup>32</sup> leva em consideração a opinião de equipes multidisciplinares e conta com oito domínios: funcionamento físico, dor, contribuição do aspecto emocional, percepção da imagem, relações íntimas, dependência de outros e concentração. O SLEQOL<sup>33,34</sup> foi desenvolvido e validado por Leong *et al*, na população da China, mostrando-se adequado para medir a qualidade da vida relacionada à saúde em lúpus eritematoso sistêmico. É constituído por 40 itens, com um alfa de Chronbach de 0,95, e compreende oito domínios ou fatores que cobrem as esferas física, mental e social. Leong *et al* compararam o SLEQOL com o *SLE Symptom Checklist* (SSC)<sup>16</sup>, mostrando que



eles são diferentes. O SSC consiste de uma lista de sintomas físicos relacionados com o lúpus eritematoso sistêmico, enquanto o SLEQOL procura avaliar todas as áreas de qualidade da vida relacionada à saúde que podem estar afetadas. Nesse estudo, o SLEQOL apresentou uma correlação débil com os índices de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, porém mostrou-se válido, prático e sensível a mudanças<sup>34</sup>.

## AVALIAÇÃO DO DANO CUMULATIVO

Mais recentemente, além da preocupação com a mensuração de atividade, tem-se procurado avaliar de forma objetiva a lesão acumulada<sup>14</sup>.

Um grupo de pesquisadores interessados no desfecho clínico dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico desenvolveu um índice clínico de lesão crônica, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index*, que recebeu o apoio do *American College of Rheumatology* e por isso é chamado SLICC/ACR<sup>14</sup>. Esse índice tem 41 itens que avaliam 12 sistemas do organismo e inclui co-morbidades específicas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico, tais como doença vascular prematura, assim como fibrose pulmonar, por exemplo, e também características que são freqüentemente decorrentes de toxicidade pelo tratamento, como catarata pelo corticóide. Em outras palavras, a lesão pode resultar do processo da doença em si, de suas seqüelas ou do tratamento. Ele mede a lesão orgânica acumulada que vem ocorrendo desde o início da doença. Aplica-se a pacientes com doença ativa ou inativa.

A fim de evitar confusão com atividade, cada item deve estar presente por pelo menos seis meses para ser incluído como índice de lesão. Assume-se que inflamação persistente por pelo menos seis meses causaria algum dano tecidual, resultando em lesão<sup>14</sup>. Diferentemente da atividade, a lesão aqui referida no órgão implica doença irreversível.

## COMENTÁRIOS FINAIS

Detectar atividade em lúpus eritematoso sistêmico tem sido um desafio para todos aqueles que trabalham com a doença. Vários marcadores têm sido analisados na esperança de se diagnosticar precocemente a atividade, visando sobretudo a que as devidas medidas terapêuticas sejam tomadas em tempo útil.

Além do conjunto de critérios aqui discutidos, a utilização de marcadores biológicos constitui-se em avanço importante na avaliação de atividade em lúpus eritematoso sistêmico. Uma série de novos biomarcadores vem sendo avaliada pelo seu potencial de predizer a atividade da doença, assim como de guiar o tratamento; entre eles, citam-se as determinações de interferon-alfa e *toll like receptors* 3 e 9. No momento, entretanto, não existe um biomarcador isolado que seja uniforme e rigorosamente validado para a aplicação no acompanhamento do lúpus eritematoso sistêmico, embora os anti-

corpos anti-DNA de dupla hélice e os níveis dos componentes do sistema complemento sejam bons marcadores e de uso habitual nessa condição<sup>16</sup>.

Encarando-se a doença de forma mais ampla, tem-se considerado que, para determinar o prognóstico em lúpus eritematoso sistêmico, estabelecer a necessidade de tratamento e enquadrar o indivíduo em subgrupos nos estudos clínicos, devem ser avaliados: atividade da doença, alteração acumulada e estado de saúde do paciente. Assim, diante da necessidade de uniformização dessas avaliações, vêm sendo criados e testados os sistemas de critérios de atividade e lesão acumulada, como aqui exposto.

Em nosso Serviço de Glomerulopatias (UNIFESP), no qual pacientes com lúpus eritematoso sistêmico são acompanhados em função do acometimento renal da doença, temos aplicado os sistemas de atividade internacionalmente conhecidos e índices de desenvolvimento local (que também mudaram ao longo dos anos), sem encontrar, entretanto, um sistema ideal de critérios. Os sistemas mais usados, com destaque para o BILAG e o SLEDAI, não se mostraram suficientemente satisfatórios no seguimento de nossos pacientes com nefrite lúpica, não traduzindo adequadamente, na prática, os momentos de comprovada atividade renal da doença.

De modo geral, a escolha do índice pelos clínicos depende de sua familiaridade com o índice e da facilidade para utilizá-lo. Alguns autores têm sugerido que a escolha de um ou dois índices seria o melhor procedimento. Embora não existam sistemas adequados até o momento, a utilização dos sistemas de critérios já validados e mais aceitos possibilita a comparação dos resultados de estudos realizados em diferentes centros, o que, por si só, independente do seu valor na prática clínica, é bastante relevante.

## Agradecimentos

À FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) e ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) que financiaram, em nosso Serviço, pesquisas relacionadas ao desenvolvimento de marcadores laboratoriais aplicáveis no acompanhamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contreras G, Pardo V, Cely C *et al.* Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 890-895.
2. Gladman DD, Urowitz MB, Darlington GA. Disease expression and class II HLA antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 466-470.
3. Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD *et al.* Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 543-553.
4. Marchini M, Antonioli R, Lleo A *et al.* HLA class II antigens associated with Lupus nephritis in Italian SLE patients. *Hum Immunol* 2003; 63: 462-468.
5. Hahn B. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338: 1359-1368.

6. Sabbaga J, Pankewycz OG, Lufft V *et al*. Cross-reactivity distinguishes serum and nephrotogenic anti-DNA antibodies in human lupus from their natural counterparts in normal serum. *J Autoimmun* 1990; 3: 215-235.
7. Madaio MP, Shlomchik MJ. Emerging concepts regarding B cells and autoantibodies in murine lupus nephritis. B cells have multiple roles, all autoantibodies are not equal. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 387-396.
8. La Cava A, Fang CJ, Sinah RP *et al*. Manipulation of immune regulation in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 515-519.
9. Singh RR. SLE. translating lessons from model systems to human disease. *Trends Immunol* 2005; 26: 572-579.
10. Bagavant H, Deshmukh US, Gaskin F, Fu SM. Lupus glomerulonephritis revisited 2004: autoimmunity and end-organ damage. *Scand J Immunol* 2004; 60: 52-63.
11. Gladman DD, Urowitz MB, Keystone EC. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: a discordance between clinical and serologic features. *Am J Med* 1979; 66: 210-215.
12. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
13. Hochberg M. Updating The American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725-1730.
14. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685-708.
15. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB *et al*. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
16. Merrill JT, Buyon JP. The role of biomarkers in the assessment of lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 709-726.
17. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 289-291.
18. Buyon JP, Petri MA, Kim MY *et al*. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 1): 953-962.
19. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A *et al*. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-1558.
20. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 846-849.
21. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1107-1118.
22. Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R *et al*. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start a major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *J Rheumatol* 1998; 25: 277-284.
23. Bae SC, Koh HK, Chang DK *et al*. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 405-409.
24. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA *et al*. Development and assessment of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988; 69: 927-937.
25. Hay EM, Bacon PA, Gordon C *et al*. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86: 447-458.
26. Isenberg DA, Gordon C. BILAG Group British Isles Lupus Assessment Group. From BILAG to BLIPS-disease activity assessment in lupus past, present and future. *Lupus* 2000; 9: 651-654.
27. Isenberg DA, Rahman A, Allen E *et al*. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 902-906.
28. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB *et al*. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 608-611.
29. Testa M, Simonson D. Assessment of quality of life outcomes (current concepts). *N Engl J Med* 1996; 334: 835-840.
30. Prieto L, Prieto L, Badiá X. Cuestionarios de salud: concepto y metodología. *Aten Primaria* 2001; 28: 201-209.
31. Carr A, Gibson B, Robison P. Is quality of life determined by expectation or experience? *BMJ* 2001; 332: 1240-1243.
32. McElhone K, Abbott J, Franklin-Stevens A *et al*. A disease specific health related quality of life measure for adults with systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res* 2004; 13: 1554-1556.
33. Leong K, Kong K, Thong B *et al*. Psychometric properties of a new systemic lupus erythematosus-specific quality of life instrument (SLEQOL). *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(5 Suppl): S35-S37.
34. Leong KP, Kong KO, Thong BY *et al*. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality of life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1267-1276.

# REVISITANDO A SÍNDROME METABÓLICA

Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Silvana Kesrouani



## CONCEITO

A síndrome metabólica é definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, habitualmente relacionado ao depósito central de gordura e resistência à insulina<sup>1</sup>.

Seu conceito, conhecido há mais de 80 anos<sup>2</sup>, consolidou-se provavelmente com Reaven, em 1988<sup>3</sup>, com a descoberta da síndrome de resistência à insulina. Para Reaven, a resistência à insulina provocaria hiperinsulinemia, seguida de intolerância à glicose (quando a liberação de insulina é insuficiente para metabolizar toda quantidade de glicose ingerida), elevação dos triglicérides plasmáticos, redução da fração HDL-colesterol e hipertensão arterial. Essa síndrome ele denominou síndrome X<sup>4,5</sup>. O termo síndrome X seria depois abandonado devido a uma confusão com uma variante de *angina pectoris*: angina microvascular, acompanhada de angiografia coronariana normal<sup>6,7</sup>. Outro nome dessa síndrome foi quarteto fatal<sup>8</sup>, que achamos ideal por reunir quatro fatores de risco que costumeiramente levariam à morte precoce.

## DIAGNÓSTICO

Existem várias formas de se diagnosticar síndrome metabólica, mas seus componentes são bastante variáveis:

1. Conceito de Reaven – resistência à insulina, HDL-colesterol baixo, triglicérides altos e hipertensão<sup>3-5</sup>. Em seu conceito, ele omitiu a obesidade por ter encontrado a síndrome também em cerca de 25% de indivíduos não-obesos e com tolerância normal à administração oral de glicose<sup>3</sup>.
2. Segundo o relatório do *National Cholesterol Education Program's-Adult Treatment Painel III* (NCPE-ATP III)<sup>9,10</sup> – a síndrome metabólica deve ser diagnosticada

da havendo presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertensão, HDL-colesterol baixo e hipertriglicéridemia (Quadro 18.1).

Quadro 18.1 – Componentes da síndrome metabólica segundo a tabela da NCPE-ATP III, modificada.

Obesidade abdominal conforme a circunferência abdominal	Homens > 102cm Mulheres > 94cm*
Triglicérides	≥ a 150mg/dL
HDL-colesterol	Homens < 40mg/dL Mulheres < 50mg/dL
Pressão arterial	≥ a 130/85mmHg ou medicada
Glicemia de jejum	≥ a 110mg/dL

\* Na classificação original a circunferência abdominal das mulheres era > 88cm<sup>10</sup>.

3. Segundo parecer da Federação Internacional de Diabetes (IDF)<sup>8</sup>, em 2005, a presença de obesidade abdominal representa a condição básica para o diagnóstico de síndrome metabólica (Quadro 18.2).
4. Segundo a tabela da WHO (*World Health Organization*) modificada, a síndrome metabólica estaria presente em indivíduos com hiperinsulinemia ou com glicemia de jejum ≥ 110mg/dL acrescida de pelo menos dois dos seguintes fatores: obesidade abdominal, dislipidemia ou hipertensão (Quadro 18.3).

Devido à epidemia de obesidade que está ocorrendo mundialmente e ao estilo de vida muito sedentário, os trabalhos sobre a síndrome metabólica estão muito em moda atualmente, em diferentes especialidades médicas, desde a clínica geral até à geriatria<sup>12,13</sup>. Segundo o terceiro *National Health and Nutrition Examination*

**Quadro 18.2** – Definição de síndrome metabólica da Federação Internacional de Diabetes<sup>11</sup>, modificada.

**Obesidade central**

Circunferência abdominal, variando conforme a etnia ou índice de massa corporal > 30kg/m<sup>2</sup>

Homens variando entre ≥ 85 e ≥ 94cm

Mulheres variando entre ≥ 80 e ≥ 90cm

**Adicionar mais dois dos seguintes itens**

Triglicérides > 150mg/dL

HDL-colesterol < 40mg/dL em homens ou

HDL-colesterol < 50mg/dL em mulheres

Hipertensão arterial ≥ 130/85mmHg ou em tratamento

Glicemia de jejum ≥ 100mg/dL ou

*Diabetes mellitus* tipo 2 previamente diagnosticado

**Quadro 18.3** – Classificação da WHO, modificada<sup>9</sup>.

Hiperinsulinemia (quartil superior da população não-diabética) ou glicemia de jejum ≥ 110mg/dL

E ao menos dois dos seguintes índices:

Obesidade abdominal

Definição 1 de síndrome metabólica: relação cintura-quadril > 0,90

ou índice de massa corporal ≥ 30

Definição 2 de síndrome metabólica: cintura ≥ 94cm

Dislipidemia (triglicérides no soro ≥ 150mg/dL ou HDL-colesterol < 35mg/dL)

Hipertensão (pressão sanguínea ≥ 140/90mmHg ou recebendo medicação)

*Survey*<sup>14</sup>, um terço dos homens e mulheres de meia-idade, nos Estados Unidos, tem síndrome metabólica, porém se a finalidade desses estudos é diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovascular pessoalmente eu discordo dos conceitos anteriores e, para não causar maior confusão, proponho um novo quarteto fatal que reuniria as quatro condições que considero mais perigosas (Quadro 18.4).

**Quadro 18.4** – Proposta de um novo quarteto fatal.

Glicemia superior a 110mg/dL ou resistência à insulina

Dislipidemia não tratada e/ou não controlada

Hipertensão arterial não tratada e/ou não controlada

“Estresse maligno”

Vários fatores poderiam contribuir para esse aumento de morbidade e de mortalidade. Anexamos alguns que consideramos mais comuns (Quadro 18.5).

## NOSSO QUARTETO FATAL E OBESIDADE

### GLICEMIA DE JEJUM SUPERIOR A 110MG/DL OU RESISTÊNCIA À INSULINA

O *diabetes mellitus*, especialmente do tipo 2, é provavelmente a causa mais importante de uma síndrome metabólica e a causa, até o presente momento, de mais difícil controle. Conforme nossa experiência, só um paciente muito obediente, que sacrifique sua qualidade de

**Quadro 18.5** – Fatores associados, por ordem alfabética.

Angina ou infarto agudo do miocárdio

Arritmias

Arteriosclerose generalizada<sup>15</sup>

Cirrose hepática

Consumo excessivo de sal

Dieta aterogênica<sup>15</sup>

Doença hepática obstrutiva

Doença renovascular

Etilismo crônico

Exercício excessivo

Fatores genéticos<sup>15</sup>

Fatores pró-inflamatórios<sup>15</sup>

Fatores pró-trombóticos<sup>15</sup>

HDL-colesterol baixo<sup>15</sup>

Hipercolesterolemia familiar

Hipertensão sistólica permanente

Hipertrofia do ventrículo esquerdo

Hiperuricemia<sup>15</sup>

Hipotireoidismo

História familiar de doença cardiovascular prematura

Homocisteína elevada<sup>15</sup>

Idade acima de 60 anos<sup>15</sup>

Lipoproteína (a)<sup>15</sup>

Microalbuminúria e/ou proteinúria

Nefropatia crônica

Obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 40kg/m<sup>2</sup>)<sup>15</sup>

Relação cintura/quadril aumentada

Retinopatia diabética ou hipertensiva

Rigidez da aorta

Síndrome de Cushing

Tabagismo<sup>15</sup>

Tolerância à glicose diminuída<sup>15</sup>

Vida sedentária<sup>15</sup>

vida e consiga manter sua glicemia sempre bem controlada, é capaz de ter longa sobrevivência sem grandes problemas cardiocirculatórios, renais e visuais.

Há dúvidas na literatura se um paciente sem diagnóstico de diabetes, mas com provável pré-diabetes (obesidade, parentes diabéticos, história de diabetes gestacional ou glicemia de jejum entre 105 e 140mg/dL), teria sua progressão afetada por tratamento profilático. Kirkman *et al*<sup>16</sup> acham que o tratamento pouco afetaria essa evolução, ao contrário de Lindstrom *et al*<sup>17</sup>, que relataram o resultado do *Finnish Diabetes Prevention Study Group*, concluindo que dieta adequada e exercício podem provocar redução da incidência de diabetes tipo 2.

O diabetes incidia em 6% da população norte-americana em 1998, sendo que esse número está crescendo junto com a obesidade e a vida sedentária. Ele é a principal causa de mortalidade e de invalidez precoce nos Estados Unidos, a principal causa de cegueira entre os trabalhadores adultos, de insuficiência renal crônica terminal e de amputação não-traumática dos membros. Ele aumenta por duas a sete vezes o risco de doença cardíaca, cerebral e vascular periférica e contribui para a maior morbidade e mortalidade neonatal<sup>1</sup>.

No Brasil, o diabetes e a hipertensão arterial são as maiores causas de insuficiência renal crônica terminal.



Há alguns anos, acreditava-se que 50% dos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e 10% daqueles com tipo 2 evoluiriam para insuficiência renal crônica terminal. Atualmente, essas porcentagens são 30 a 35% e 20 a 25%, respectivamente, com uma clara tendência de se igualarem<sup>1</sup>.

Sem tratamento adequado, o tempo necessário para essa evolução é de 10 anos para o tipo 1, mas com tratamento esse número aumenta para 25 anos. Com o tipo 2, esses detalhes são menos evidentes<sup>1</sup>.

Os principais fatores de risco para um diabético evoluir para insuficiência renal crônica terminal são o tempo de duração da doença e os níveis sanguíneos da hemoglobina glicada, além da presença concomitante de hipertensão arterial, hiperlipidemia, hábito de fumar<sup>1,18</sup> e fatores genéticos<sup>18</sup>.

Nefropatia diabética é a causa mais comum em adulto de insuficiência renal crônica terminal nos Estados Unidos. Assim, 40% dessas são por diabetes, das quais 80% por diabetes tipo 2, ao custo anual de 9 bilhões de dólares<sup>18</sup>.

A incidência de diabetes tipo 1 nos Estados Unidos e na Europa é de 0,5% da população, sendo maior ao norte da Escandinávia e menor ao sul da Europa e no Japão<sup>18</sup>. Já a incidência de diabetes tipo 2 é oito vezes maior, 4%<sup>15</sup>.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou ambos são medicamentos essenciais para o tratamento da nefropatia diabética.

Estão surgindo novas medidas terapêuticas para prevenir, interromper a evolução ou reverter uma nefropatia diabética: inibidores dos AGE (produtos finais avançados de glicação, como a pimgedina, de segunda geração), inibidores da PKC (proteinocinase C), inibidores do estresse oxidativo, inibidores da formação de hemoglobina glicada, e a sulodexida, uma droga capaz de saturar os locais de carga das paredes dos capilares glomerulares<sup>18</sup>.

Sabe-se, há mais de 10 anos, que a hiperglicemia crônica é o maior vilão das lesões vasculares induzidas pelo diabetes. Várias teorias tentam explicar esse mecanismo e citaremos quatro: a) o aumento da glicose intracelular induz maior produção de AGEs (produtos finais avançados de glicosilação), através da via de glicosilação não-enzimática das proteínas intra e extracelulares; b) a hiperglicemia induz aumento do metabolismo da glicose através da via sorbitol; a glicose intracelular seria metabolizada predominantemente por fosforilação e subsequente glicólise, mas, por haver excesso, alguma glicose é convertida em sorbitol pela enzima aldose redutase; c) a hiperglicemia induz maior formação de diacilglicerol, através da proteinocinase C (PKC), que altera a transcrição de genes para fibronectina, um colágeno tipo IV; d) a hiperglicemia aumenta o fluxo através da via hexosamina, gerando frutose-6-fosfato, um substrato para glicosilação e produção de proteoglicanos. A via hexosamina pode alterar a fração de glicosilação de proteínas, como a sintetase endotelial do óxido nítrico, alterando a expressão genética do fator de crescimento

transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e do inibidor do ativador do fibrinogênio-1 (PAI-1)<sup>15</sup>.

Os fatores de crescimento parecem desempenhar um papel importante nas complicações relacionadas ao diabetes tipos 1 e 2. O fator de crescimento do endotélio vascular apresenta-se aumentado localmente na retinopatia proliferativa diabética, diminuindo após a fotocoagulação com raios laser<sup>15</sup>.

A Associação Americana de Diabetes considera que uma pessoa tem diabetes quando:

1. Apresenta os sintomas clássicos: poliúria, polidipsia, perda inexplicável de peso ou glicemia isolada igual ou superior a 200mg/dL.
2. Glicemia de jejum  $\geq$  126mg/dL.
3. Glicemia pós-prandial, 2 horas após ingestão de 75g de glicose,  $\geq$  200mg/dL<sup>1</sup>.

Porém, ela considera também o limite de 110mg/dL de glicemia como o máximo normal e denomina as variações entre 110 e 125mg/dL como IFG (*impaired fasting glucose*)<sup>1</sup>.

Muitos idosos, aparentemente por arterioaterosclerose do pâncreas, costumam apresentar freqüentemente glicemias de jejum superiores a 100mg/dL. Quando elas tendem a ficar entre 110 e 125mg/dL, há muitos anos eu costumo receitar meio comprimido de uma sulfaniluréia, 250mg de clorpropamida ou 5 mg de glibenclamida, que fazem a glicemia voltar a ser menor que 100mg/dL. Não sei porque, no Brasil, as autoridades governamentais resolveram substituir a clorpropamida pela glibenclamida. Nos Estados Unidos, a clorpropamida continua a ser a mais utilizada e a glibenclamida nem é citada, pois lá ela é conhecida como gliburida<sup>19</sup>.

## DISLIPIDEMIA

A dislipidemia é, a meu ver, a segunda grande vilã, porém, os conceitos de síndrome metabólica foram baseados na síndrome de resistência à insulina de Reaven<sup>3,5</sup>, que descreveu que essa síndrome se acompanhava de HDL-colesterol baixo e de triglicérides altos, o que foi um erro. Muitos diabéticos têm triglicérides muito altos, algumas vezes acima de 1.000mg/dL e também, freqüentemente, HDL-colesterol baixo, mas isso não é válido para os indivíduos normais. Quanto ao HDL-colesterol, é recomendável que ele fique  $>$  29mg/dL no sexo masculino e  $>$  35mg/dL no sexo feminino<sup>1</sup>.

Um paciente normal, do sexo masculino, que possui constitucionalmente colesterol total de jejum baixo, muitas vezes menor que 150mg/dL e triglicérides ao redor de 200mg/dL, apresenta rotineiramente HDL-colesterol abaixo de 40mg/dL e muitas vezes abaixo de 35mg/dL, podendo não correr nenhum risco cardiovascular, pois sua relação LDL/HDL-colesterol está em torno de 2 ou menos, ótimo índice de seu perfil lipídico.

Um paciente, diabético ou não, para não ser considerado dislipidêmico deve ter o colesterol total de jejum inferior a 200mg/dL e relação LDL/HDL-colesterol inferior a 3.

Não acho necessário impor limites tão baixos para os triglicérides. Os triglicérides e a fração HDL-coleste-

rol apresentam relação inversa; quando os triglicérides aumentam, a fração HDL-colesterol cai e quando diminuem, somente por dieta, a fração HDL-colesterol se eleva<sup>20</sup>. Apesar de os idosos, considerados normais, podem apresentar níveis mais altos de triglicérides, em ambos os sexos<sup>20</sup>, é recomendável mantê-los  $\leq 250\text{mg/dL}$ . Talvez, para indivíduos diabéticos, com dificuldade em manter a glicemia e a pressão arterial normais, poder-se-ia adotar valores  $\leq 150\text{mg/dL}$ .

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão arterial é definida pela pressão sistólica maior ou igual a 140mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90mmHg<sup>21</sup>. Esse limite foi proposto, convencional e arbitrariamente, na década de 1920 e consolidado na década de 1930<sup>22</sup>. Em 1939, Robinson e Brucer, após estudarem 11.383 indivíduos normais, consideraram a pressão arterial normal aquela dentro dos limites de 90/60 a 120/80mmHg<sup>23</sup>. Fishberg também<sup>24</sup> escreveu que "indivíduos com pressão arterial de 120/80mmHg são os "mais normais", porque eles têm a menor incidência de doença cardiovascular subsequente". Mesmo assim, vários autores passaram a aumentar muito esses níveis, como Julius<sup>25</sup>, que disse: "hipertensão arterial é pressão arterial acima de 160/100mmHg na idade entre 17 e 60 anos e acima de 175/100mmHg acima de 60 anos".

Nós, há mais de 15 anos, ensinamos aos nossos alunos e procuramos manter em nossos pacientes a pressão arterial, em qualquer idade, abaixo de 120/80mmHg, sempre que possível. Por isso, foi com prazer que vimos a evolução dos *Joints*, culminando com o *JNC 7*<sup>21</sup>, que considerou pressão normal quando  $< 120/80\text{mmHg}$  e pré-hipertensão quando entre 120/80 e 139/89mmHg. Esse *Joint* relatou também que em vários ensaios clínicos o tratamento hipotensor foi associado com reduções na incidência de acidentes vasculares cerebrais de 35 a 40%, de infarto do miocárdio de 20 a 25% e de insuficiência cardíaca de mais de 50%. O que ele não disse, ao comentar sobre as doenças renais crônicas e é nossa experiência, é que o tratamento hipotensor, mesmo não muito eficaz, é capaz de impedir a evolução de uma hipertensão essencial benigna para insuficiência renal crônica terminal, mas, se ele for muito eficaz, mantendo a pressão normal, inferior a 120/80mmHg, com medicamentos, a maioria desses pacientes atingirá idade avançada com proteinúria negativa e creatinina sérica normal, embora com alguma diminuição do ritmo de filtração glomerular.

Para conseguirmos esse perfeito controle da hipertensão, é necessário que o tratamento comece cedo, quando o paciente ainda não apresenta lesão vascular e que um diurético tiazídico e um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador dos receptores da angiotensina II façam parte do tratamento. Quando esse iniciou tarde, muitas vezes porque o médico ficou testando antes medidas não-farmacológicas ou indeciso se as eventuais elevações da pressão arterial não eram decorrentes de hipertensão do avental branco, o hipertenso apresentará hipertensão sistólica isolada ou

dominante relativamente cedo. Janeway já dizia, em 1913<sup>26</sup>, que a hipertensão sistólica acima de 150mmHg deve ser considerada anormal em todos os idosos.

Lewington *et al*<sup>27</sup>, em 2002, concluíram que, para pessoas entre 40 e 70 anos de idade, o risco para doença cardiovascular aterosclerótica a partir da pressão arterial 115/75mmHg dobra a cada aumento dessa pressão de 20/10, até atingir 185/115mmHg.

Define-se hipertensão sistólica isolada aquela igual ou superior a 140mmHg, enquanto a pressão diastólica mantém-se abaixo de 90mmHg. Sua prevalência aumenta com a idade, ocorrendo em dois terços dos indivíduos com 60 anos ou mais e em três quartos daqueles com mais de 75 anos<sup>28</sup>.

Segundo o estudo NHANES III, após a idade de 50 anos 80% dos pacientes apresentam hipertensão sistólica isolada, e 65%, hipertensão arterial<sup>29</sup>. Hipertensão sistólica isolada está associada a um aumento da morbidade e da mortalidade até os 94 anos de idade<sup>30</sup>.

Comentaremos um pouco sobre o tratamento não-farmacológico que consideramos uma medida complementar necessária, mas é indispensável normalizar a pressão arterial com medicamentos por ser o mais rápido e o mais adequado tratamento para a boa saúde cardiovascular.

Como é referido no *JNC 7*<sup>21</sup>, para a saúde pública a finalidade do tratamento anti-hipertensivo é reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular e renal. As medidas não-farmacológicas que ele indica são modificações no estilo de vida, redução do peso quando está aumentado ou há obesidade, usar dieta rica em potássio e cálcio, reduzir o sódio da dieta, fazer atividade física e moderação no consumo de bebidas alcoólicas. Faltou nessa breve lista incluir parar de fumar e relatar que comer sempre com pouco sal é difícil, diminui a qualidade de vida e que o uso de diuréticos é necessário na imensa maioria das hipertensões essenciais benignas. Em trabalho não publicado, no tempo que dieta sem sal era a única terapia eficaz para reduzir a pressão arterial, dosamos a excreção de sódio na urina de 24 horas de pacientes que supostamente estavam comendo sem sal. Demonstramos que apenas 3,2% estavam realmente comendo sem sal, 11,2% haviam reduzido um pouco o sal da dieta e os demais estavam comendo comida salgada, apesar de jurarem estar comendo alimentos sem sal.

Consideramos o exercício excessivo perigoso, principalmente quando tende a provocar hipertrofia muscular, com ou sem a administração de andrógenos, pois o coração também é um músculo e a hipertrofia cardíaca é um importante fator de risco cardiovascular. Poucos grandes atletas atingem muitos anos de idade.

Quanto à inatividade física, costumei contar para os meus alunos sobre a vida de Florence Nightingale:

A famosa fundadora da enfermagem moderna, segunda filha de pais ingleses cultos e importantes, nasceu em Florence (Florença), na Itália, em 1820. Aos 17 anos ouviu, como Joana D'Arc havia ouvido, vozes de Deus chamando-a para servir. Após longo período de perplexidade, sua vocação tornou-se clara e, assim, aos



24 anos resolveu ser enfermeira. Naquele tempo, a profissão de enfermagem não era muito bem considerada e, como sua mãe tinha projetos sobre seu futuro e casamento, houve uma grande disputa familiar. Apesar disso, Florence persistiu em sua determinação, tendo repetidas vezes rejeitado os pedidos de casamento de Richard Monckton Milnes, nomeado após Lord Houghton<sup>31</sup>.

Após anos de tormento e frustração, aos 31 anos de idade, ela teria sua primeira experiência como enfermeira. Dois anos após, ela teve seu primeiro posto e o encargo de reorganizar um pequeno hospital da rua Harley, em Londres<sup>31</sup>.

Graças a seu brilhante trabalho nesse hospital ela foi convidada para uma missão na Criméia, pelo Secretário de Guerra do gabinete inglês, Sidney Herbert. Pouco depois, iniciar-se-ia a guerra contra a Rússia, e Florence partiu com outras 38 enfermeiras. Seu papel na guerra da Criméia foi fantástico, trabalhando dia e noite, em péssimas condições, ela revolucionou o modo de cuidar os soldados feridos, não só com carinho e dedicação, como também, inclusive, na sua forma de tratamento<sup>31</sup>. Foi considerada a fundadora da moderna enfermagem.

Em antigo filme sobre sua vida, notava-se também a adoração e veneração platônicas, que ela nutria pelo médico chefe, seu superior imediato. Seu retorno à Inglaterra foi impressionante: graças aos jornalistas correspondentes de guerra ela foi recebida como uma heroína e recebeu 45.000 libras de uma subscrição pública<sup>31</sup>. Apesar disso, ela insistiu em retirar-se. Dores precordiais fizeram-na pensar estar sofrendo do coração. Mesmo assim, com o auxílio de Sidney Herbert, ela participou de um movimento para a reforma assistencial e sanitária aos soldados, que foi vitorioso em 1857. Publicou um imenso livro em 1958 (*Notes on Matters Affecting the Health, Efficiency and Hospital Administration on the British Army*) e em 1963 conseguiu, a pedido do Vice-Rei da Índia, concretizar, nesse país, uma reforma idêntica àquela realizada na Inglaterra, melhorando a alimentação, a caserna e a saúde dos soldados.

Apesar de seu desejo de se aposentar, em virtude de seu misticismo, e de sua pretensa doença cardíaca, ajudou Benjamin Jowett na tradução dos diálogos de Platão.

Em 1872, com 52 anos, retirou-se completamente e até seus vizinhos julgavam que havia morrido. Finalmente, em 1907 recebeu um grande prêmio, a Ordem do Mérito, quando saiu de seu isolamento, tendo permanecido 35 anos quase sempre acamada. Faleceu em 1910 com 90 anos de idade<sup>31</sup>.

Muitos médicos trataram de pacientes com história semelhante, os quais, apesar de viverem com pouquíssima atividade física, tiveram longa sobrevivência. Isso não quer dizer que o condicionamento físico não seja muito importante: é indispensável na reabilitação de coronariopatias, principalmente após revascularização cardíaca, na recuperação motora de portadores de diferentes formas de lesão cerebral para impedir a atrofia muscular e para minorar a degeneração das articulações de idosos e, especialmente, para a boa qualidade de vida

e a independência física de pacientes com longa sobrevivência, mas quer dizer também que provavelmente a atividade física não aumenta a longevidade.

#### “ESTRESSE MALIGNO”

Criei esse termo, em lugar da obesidade, como exporei a seguir, porque, segundo Reaven<sup>3-5</sup>, a obesidade não faz parte da síndrome de resistência à insulina, uma vez que um quarto desses pacientes são magros.

Em segundo lugar, uma das causas clínicas mais comuns de um paciente procurar um pronto-socorro é a crise hipertensiva desencadeada por forte estresse, que resolvemos denominar “estresse maligno”.

Por motivos sérios ou não, esses indivíduos apresentam insônia, dificuldade para dormir, dores precordiais, cefaléias intensas e outros sintomas de ordem emocional. Esses motivos podem ser banais ou sérios e, realmente, muito preocupantes.

Esse estresse pode ser responsável por hipertensão arterial de difícil controle, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou outra lesão vascular importante, sendo uma causa de morbidade ou mortalidade mais importante que o sobrepeso ou pequenas elevações da índice de massa corporal, principalmente em idosos.

#### OBESIDADE

Quando Reaven descreveu a síndrome de resistência à insulina, em 1988, ele não incluiu a obesidade, pois um quarto dos pacientes dessa síndrome eram magros<sup>3</sup>.

Estamos de acordo que os indivíduos jovens não devem ser obesos. A obesidade não é saudável, predis põe ao diabetes, principalmente em pessoas geneticamente sensíveis, diminui a qualidade de vida e a autoestima, porém após a menopausa na mulher e ao redor dos 50 a 60 anos no homem, independentemente da existência de andropausa, os indivíduos tendem a engordar.

Segundo o noticiário, em 2007, havia no Brasil 17 milhões de indivíduos com mais de 60 anos, cerca de meio milhão de aposentados e pensionistas pelo INSS (Instituto Nacional do Seguro Social) com mais de 90 anos e 159 pessoas com mais de 110 anos. Esses números ainda estavam incompletos, pois o balanço do Censo Previdenciário ainda não havia terminado e muitas pessoas, especialmente do sexo feminino, nunca fariam parte desse Censo, porque nunca contribuíram nem tinham problemas financeiros. Nos Estados Unidos, também nesse ano, havia quase um milhão de pessoas com mais de 90 anos de idade, mais da metade com o peso acima do normal.

Acompanhamos também a história da vida de Sir Winston Leonard Spencer Churchill, Primeiro Ministro da Inglaterra, durante a Segunda Grande Guerra Mundial, com sua característica obesidade abdominal e seu charuto, que faleceu com 91 anos de idade, antes dos modernos medicamentos. Provavelmente ele era portador de “estresse benigno”, decorrente de intensa atividade intelectual associada à grande responsabilidade de sua posição e ao grande sucesso de seus empreendimentos. Pelos meios de comunicação acompanhamos

também o ator Bob Hope, sempre com o peso um pouco acima do normal, que faleceu com mais de 100 anos, e a atriz Derci Gonçalves, também com pequena obesidade, viva e ativa até falecer recentemente com 101 anos de idade.

Acreditamos que pequenos aumentos do peso, com pressão arterial normal, ausência de dislipidemia e hiperuricemia, por hereditariedade ou por tratamento, não são danosos à saúde. A obesidade moderada deve ser considerada um agravante de outras causas mais importantes de risco cardiovascular.

Qual o nível prejudicial do índice de massa corporal ou da cintura abdominal? Ainda não sabemos: provavelmente é maior que 30kg/m<sup>2</sup> e de 94 e 102cm (sexo feminino e masculino). Acreditamos que a obesidade mórbida, índice de massa corporal > 40kg/m<sup>2</sup>, é um fator de risco cardiovascular isolado e independente.

## CONCLUSÃO

Os quatro conceitos de síndrome metabólica são dedicados apenas aos riscos cardiovasculares dos indivíduos diabéticos, potencialmente diabéticos e muito obesos. Reunimos os quatro fatores de risco cardiovascular que consideramos mais importantes para toda população.

Quando iniciamos o tratamento de um paciente com hipertensão essencial, não-diabético, com proteinúria negativa, creatinina sérica normal e às vezes apenas com discreta sobrecarga do ventrículo esquerdo, procuramos sempre manter sua pressão arterial dentro do limite de 120/80mmHg. Julgamos que esse paciente sem fumar, tendo lipidemia e uricemia normais, geneticamente ou por tratamento medicamentoso, considerando apenas o que se refere às condições cardiovasculares, possa atingir idade avançada, sem hipertensão sistólica, com proteinúria negativa e creatinina sérica normal, independentemente de ser magro ou um pouco obeso.

Entretanto, paralelamente, sempre estimulamos o combate à obesidade e ao sedentarismo, como medidas acessórias do tratamento geral do paciente hipertenso.

Portanto, o grande vilão de uma síndrome metabólica é o *diabetes mellitus* ou síndrome de resistência à insulina e não uma obesidade moderada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2008, pp. 432, 1608, 1748-1760, 2070, 2986, 2989.
2. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndron. *Zentralblatt fuer innere Medizin* 1923; 44: 105-127.
3. Raven GM. Banting lecture 1968; role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
4. Reaven GM. Syndrome X. *Blood Press Suppl* 1992; 4: 13-16.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131.
6. Cavallo Perin P, Pacini G, Giunti S *et al*. Microvascular angina (cardiological syndrome X) per si is not associated with hyperinsulinemia or insulin resistance. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 481-486.
7. Thérroux P. Angina pectoris. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2008, pp 477-491.
8. Standl E. (Metabolic syndrome and fatal quartet). *Internist (Berl)* 1996; 37: 686-704.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA *et al*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
11. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
12. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL *et al*. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.
13. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C *et al*. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1799-1804.
14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
15. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS *et al* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2005, pp 1430, 1641, 1688-1689, 2158, 2161-2167, 2311.
16. Kirkman MS, Shankar RR, Shankar S. Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes: the Early Diabetes Intervention Program. *Diabetes Care* 2006; 29: 2095-2101.
17. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M *et al*, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
18. Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ *et al* (eds). *Primer on Kidney Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2005, pp 241-255.
19. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2006, pp 260, 537, 1634-1641.
20. Brown DF. Blood lipids and lipoproteins in atherogenesis. *Am J Med* 1969; 46: 691-704.
21. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
22. Perera GA. Diagnosis and natural history of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1948; 4: 416-422.
23. Robinson SC, Bruce M. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons. *Arch Intern Med* 1939; 64: 409-444.
24. Fishberg AM (ed). *Hypertension and Nephritis*, 5<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger: Philadelphia, 1954, pp 259-264.
25. Julius S. Classification of hypertension. In Genest J, Koiw E, Kuchel O (eds). *Hypertension, Physiopathology and Treatment*, McGraw-Hill: New York, 1977, pp 9-12.
26. Janeway TC. Clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1913; 12: 755-789.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N *et al*. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
28. Izzo J, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35: 1021-1024.
29. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND *et al*. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertension: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869-874.
30. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 15: 251-255.
31. Nightingale, Florence. *A New Survey of Universal Knowledge Encyclopaedia Britannica*, William Benton Publisher: Chicago, 1965, vol 16, pp 510-511.



## HANSENÍASE: ALTERAÇÕES RENAIAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO E QUADROS REACIONAIS

Maria Goretti Polito  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



### INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença multissistêmica granulomatosa progressiva crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um microrganismo intracelular álcool-ácido resistente, observado pela primeira vez em tecidos de pacientes com hanseníase pelo médico norueguês Armauer Hansen em 1873<sup>apud</sup> 1. O bacilo *Mycobacterium leprae* nunca foi cultivado *in vitro* e isso foi atribuído à perda ou à ruptura de vários genes requeridos para sua atividade metabólica.

A seqüência do conjunto de genomas do *Mycobacterium leprae* tem confirmado que ele é consideravelmente menor (3,27 milhões de bases DNA) do que o *Mycobacterium tuberculosis* (4,41 milhões de bases DNA)<sup>2</sup>. Menos da metade do genoma do *Mycobacterium leprae* é composto de genes funcionais. Muitos de seus genes são pseudogenes não-funcionais presentes em outras micobactérias, incluindo o *Mycobacterium tuberculosis*. Essa perda de genes funcionais tem privado o *Mycobacterium leprae* de muitas atividades metabólicas cruciais, o que o torna capaz de sobreviver somente em nichos específicos. São necessários os genes funcionais para a síntese da sua parede celular elaborada, rica em lipídios, o que o torna inábil para comportar-se como um grande patógeno humano.

O *Mycobacterium leprae* contém muitos antígenos que são comuns a todas as micobactérias e a poucas outras espécies. Sua parede celular lipídica inclui o glicolípido fenólico I (PGL-I), o qual tem sido usado para o teste sorodiagnóstico para hanseníase<sup>3</sup>.

A hanseníase é transmitida de pessoa a pessoa por meio de gotículas de saliva e tem um longo período de incubação, estimado em anos.

Em geral, essa doença causa lesões características na pele e espessamento de nervos periféricos. O amplo espectro de manifestações clínicas é determinado pelo grau da resposta imune mediada por células do hospedeiro contra o *Mycobacterium leprae*.

O alto grau de resposta imune mediada por células resulta na apresentação tuberculóide ou lesão epitelióide, com lesões assimétricas e poucos bacilos viáveis. Quando existe menor grau de resposta imune mediada por células, ocorre apresentação lepromatosa ou macrofágica, com grande número de microrganismos e várias lesões. Entre esses dois extremos estão as apresentações *borderline*, com uma variedade de número de bacilos, bem como diversos tipos de lesões<sup>4</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem assumido um importante papel na elaboração de diretrizes para o diagnóstico e tratamento da hanseníase, especialmente para países subdesenvolvidos. Esse trabalho vem sendo feito há muitos anos, por meio de comitês e grupos de estudos da OMS.

A prevalência da hanseníase em áreas endêmicas vem caindo significativamente; porém, a incidência continua semelhante. Ainda assim, a OMS é otimista em relação à eliminação dessa doença como problema de saúde pública em futuro próximo.

Com o potencial declínio da prevalência da doença, seu controle passaria a fazer parte dos cuidados de saúde primária, os quais incluiriam promoção de detecção precoce, tratamento adequado, prevenção e tratamento das possíveis incapacidades geradas pela doença.

Na prática dermatológica, querer tratar hanseníase é tornar-se "dermatoleprologista" e é fundamental que esse profissional tenha conhecimento sobre diagnóstico, tratamento específico, possíveis reações, neurites associadas, prevenção e tratamento de suas deformidades<sup>5</sup>.

## HANSENÍASE NO BRASIL

Na prática médica, especialmente em áreas não-endêmicas, tais como nos Estados Unidos, o médico deveria estar ciente do diagnóstico e da terapêutica apropriada, não somente como recomendado pelo Centro Nacional de Hanseníase dos Estados Unidos, mas também pela OMS.

A hanseníase é reconhecida como problema de saúde pública entre outras razões, porque sua capacidade de causar incapacidades permanentes com conseqüências sociais de discriminação e estigma é muito grande. Os três principais objetivos no controle da hanseníase são: interromper a transmissão, curar pacientes e prevenir o desenvolvimento de deformidades.

Em 1981, o número de pacientes com hanseníase no mundo era superior a 12 milhões. A implementação da terapia multidroga em 1982, a resolução da Assembleia Mundial de Saúde, em 1991, juntamente com as forças para *eliminação da lepra como problema de saúde pública*, resultaram em mais de 10 milhões de pacientes curados.

Com o início da terapia multidroga, assegurada pela OMS, em 1991, esperava-se eliminar a hanseníase como problema de saúde pública em 2000. Porém, tal objetivo não foi atingido. Dessa forma, uma aliança global para a eliminação foi constituída por grupos de governantes dos países endêmicos, tais como a *Nippon Foundation*, a *International Federation of Antileprosy Association*, a *Novartis* e a OMS. Elas cooperariam com outras instituições para eliminar a hanseníase no final de 2005<sup>5</sup>.

Dos 122 países nos quais a hanseníase foi considerada endêmica, 107 tiveram redução de um infectado para 10.000 habitantes. Aproximadamente 83% dos casos de hanseníase vivem em seis países: Nepal, Madagascar, Minanmar, Indonésia e, em especial, Índia e Brasil. Aproximadamente 2,2 bilhões de pessoas vivem em áreas com prevalência estimada de mais de um caso por 10.000 da população e a hanseníase ainda é endêmica na Índia Subcontinental, onde se encontram aproximadamente 70% dos casos existentes em todo o mundo. A hanseníase é ainda um importante diagnóstico para pacientes que vivem nos trópicos.

Com aproximadamente 10 casos novos notificados por ano estão a Inglaterra e o País de Gales. O diagnóstico é freqüentemente tardio e o paciente é tipicamente visto por dois a três especialistas no período de 18 meses antes de o diagnóstico ser finalmente estabelecido<sup>6</sup>.

Atualmente, o número de casos novos permanece tão alto quanto nos últimos 10 anos. Esse aumento pode ser resultante da elevação do número de casos detectados por campanhas e também pela expansão geográfica de serviços para hanseníase nos países endêmicos.

É difícil quantificar a prevalência mundial, mas, em 2001, a OMS estimou que existissem 700.000 casos, uma redução significativa, uma vez que, em 1980, os casos foram estimados em 10 a 12 milhões. Essa redução na prevalência é atribuída à melhora e, progressivamente, ao encurtamento da terapia multidroga e às mudanças na definição da doença ativa e curada.

Vários estudos sugerem que tanto o aumento na transmissão como na detecção são causas do crescimento na taxa de incidência no Brasil<sup>7</sup>.

Operações de controle sistemático têm sido implementadas desde 1990 no Brasil; no entanto, nosso país ainda é responsável por 80% de todos os casos de hanseníase que ocorrem na América Latina e é a segunda área endêmica mais importante do mundo após a Índia.

O Ceará é exemplo típico de um local em que, apesar da aplicação de todas as medidas de controle, a diferença entre a prevalência e a incidência da hanseníase tem aumentado entre 1991 e 1998. No Ceará, foi mostrado que a hanseníase está associada ao alto nível de pobreza e à urbanização descontrolada<sup>7</sup>.

A identificação de fatores de risco, tanto ambientais quanto pessoais, é extremamente difícil. Primeiro, em comparação com outras doenças infecciosas, o tempo de incubação é de anos, e não dias ou semanas, como ocorre em outras doenças. Outro fator importante é o tempo de incubação, que difere nos pacientes com formas polares da doença, de dois a cinco anos para a tuberculóide e de oito a doze anos para a lepromatosa. Por último, pode-se dizer que, em muitas áreas, os pacientes são diagnosticados somente vários anos após a instalação da doença.

## HANSENÍASE E ACOMETIMENTO RENAL

Os primeiros relatos de envolvimento renal na hanseníase foram feitos por Hansen e Looft em 1894, quando descreveram um paciente com nefrite<sup>apud 8</sup>. Mitsuda e Ogawa em 1937<sup>9</sup> e, subsequentemente, outros autores reconheceram que a insuficiência renal era uma importante causa de morte nos pacientes com hanseníase.

Ainda que a hanseníase, raramente, afete os rins em primeira instância, o fato é que estudos de necropsia mostraram que as lesões renais eram a principal causa de morte desses pacientes<sup>9,10</sup>.

A insuficiência renal crônica foi considerada responsável por cerca de um terço das mortes em estudos iniciais feitos nos Estados Unidos (década de 1950) e Argentina (1973) e por 11 a 22% das mortes em estudos de necropsia no Japão (1937), Panamá (1942) e Índia (1968)<sup>12</sup>. A insuficiência renal crônica na hanseníase parece dever-se principalmente à amiloidose secundária<sup>13</sup>.

Na Índia, a doença renal não devida à amiloidose é encontrada em mais de 50% dos casos de hanseníase; a nefropatia, entretanto, não contribui de forma importante para a mortalidade; a insuficiência renal é uma causa rara de morte em pacientes com hanseníase nesse país<sup>14</sup>.

A maioria dos estudos morfológicos iniciais era baseada em necropsias e a revisão deles indica que não há alterações renais específicas na hanseníase, exceto por relatos isolados de lepromas em tecido renal e, somente mais recentemente, foram identificados os bacilos da

hanseníase no parênquima renal<sup>15,16</sup>. Foram descritas várias lesões não-específicas, tais como glomerulonefrites agudas e crônicas, nefrites intersticiais, amiloidose secundária<sup>17</sup> e pielonefrites<sup>11,18</sup>. Tem sido relatada uma grande variação em incidência e tipo de lesões histológicas renais em diferentes áreas geográficas<sup>14,19,21</sup>.

Shwe e Jopling, publicação de 1972<sup>20</sup>, em revisão dos 5.458 casos relatados na literatura até então, descreveram que pelo menos 17,6% dos pacientes apresentavam alterações histopatológicas renais.

Vale salientar que a relação entre hanseníase, especialmente lepra lepromatosa com eritema nodoso lepromatoso e a doença renal tem sido repetidamente observada<sup>21,22</sup>. Embora o eritema nodoso lepromatoso pareça ter seu papel na gênese da nefropatia da hanseníase, alguns estudos detectaram glomerulonefrite sem que houvesse história atual ou pregressa dessa doença<sup>9</sup>.

A maioria das séries relata alterações renais em lepra lepromatosa, mas elas também ocorrem nas outras formas da doença<sup>22</sup>. A glomerulonefrite na hanseníase é uma entidade bem estabelecida<sup>24</sup>, assim como a amiloidose renal.

A prevalência média de glomerulonefrite em estudos em que se fez biópsia é de 37%, muito superior aos 7% encontrados em necropsias<sup>25</sup>. Ela costuma ser mais alta em lepra lepromatosa<sup>19</sup>. Portanto, sua freqüência em associação com essa doença tem uma grande variabilidade.

Quase todos os tipos morfológicos de glomerulonefrite foram descritos em hanseníase<sup>12,19,26</sup>, exceto esclerose focal, segundo Date *et al*<sup>25</sup>. Não levando em conta uns poucos casos de glomerulonefrite crescêntica, a glomerulonefrite não parece ter contribuído substancialmente para a mortalidade por insuficiência renal<sup>19</sup>.

Os tipos histológicos mais comuns são segundo alguns autores: glomerulonefrites proliferativa endocapilar, proliferativa mesangial e membranoproliferativa<sup>27,28</sup>. Menos comumente são encontradas lesões esclerosantes crônicas e glomerulonefrite crescêntica<sup>27</sup>.

Date *et al*<sup>24</sup> obtiveram biópsias renais de 19 pacientes que foram selecionados pela presença de edema, proteinúria e hematúria, mostrando evidência de glomerulonefrite em 63% dos pacientes. Doze pacientes tinham glomerulonefrite proliferativa; naqueles quatro pacientes com as maiores proteinúrias, encontrou-se glomerulonefrite proliferativa difusa com hiperatividade mesangial acentuada; três pacientes tinham glomerulonefrite proliferativa focal, eram portadores de lepra lepromatosa com eritema nodoso lepromatoso e proteinúria ou hematúria microscópica. As biópsias dos cinco pacientes que apresentavam edema de membros inferiores, sem hematúria ou proteinúria significantes, foram normais. Por outro lado, Gupta *et al*<sup>29</sup> estudaram lesões histopatológicas em cinquenta casos randomizados de hanseníase e identificaram glomerulonefrite em somente 6%. Similarmente, em 60 pacientes não selecionados, Chugh *et al*<sup>21</sup> mostraram evidências de glomerulonefrite em 8,3%. Usando amostras de rotina de urina,

Drutz e Gutman<sup>30</sup> encontraram anormalidades na análise de urina em somente 11 de 636 pacientes de um leprosário.

A variedade de lesões histológicas observadas sugere uma doença heterogênea, mas não necessariamente de etiologias diferentes<sup>25</sup>.

A favor de ser a glomerulonefrite na hanseníase provavelmente uma doença por imunocomplexos, são também os relatos de níveis baixos de complemento em alguns casos a presença de depósitos glomerulares de imunoglobulinas e C3 na imunofluorescência e de depósitos nos glomérulos em microscopia eletrônica. À microscopia eletrônica, freqüentemente são mostradas evidências de depósitos imunes<sup>24</sup>. Mais comumente, esses depósitos têm sido identificados no mesângio e no espaço subendotelial. Menos freqüentemente, depósitos densos estão presentes no espaço subepitelial e intramembranoso<sup>31,32</sup>. Estudos de imunofluorescência têm mostrado depósitos granulares de IgG e C3 ao longo da alça capilar e mesângio<sup>27</sup>. Menos comumente IgM, IgA e fibrina são encontradas.

A natureza dos antígenos nos imunocomplexos na hanseníase é ainda desconhecida, mas suspeita-se serem produtos do *Mycobacterium leprae*, pois parecem relacionados com a doença e com a ocorrência de eritema nodoso lepromatoso. O eritema nodoso lepromatoso é também uma doença por imunocomplexos envolvendo antígenos micobacterianos liberados pela destruição do *Mycobacterium leprae*. Deterioração da função renal e anormalidades no sedimento urinário sugestivas de glomerulonefrite têm sido relatadas mais freqüentemente em pacientes com lepra lepromatosa complicada por eritema nodoso lepromatoso<sup>30,33</sup>. Moram *et al*<sup>34</sup> detectaram imunocomplexos circulantes em 76% de pacientes com lepra lepromatosa e eritema nodoso lepromatoso ativo em comparação com 33% com doença lepromatosa sem eritema nodoso lepromatoso.

Apesar de os imunocomplexos circulantes serem comumente mostrados na lepra lepromatosa, a glomerulonefrite tem sido relatada em formas não-lepromatosas da doença. Em uma análise de 187 biópsias renais reunidas por meio de revisão da literatura, Ng *et al*<sup>27</sup> mostraram que a incidência de glomerulonefrite é similar nos dois grupos. Essa observação aumenta a possibilidade de que antígenos não-micobacterianos possam estar envolvidos na geração da glomerulonefrite. Sabe-se que pacientes com hanseníase podem apresentar co-infecção com outros microrganismos, que poderiam contribuir para a geração da doença por imunocomplexos. Tais quadros podem ser determinados por bactérias (por exemplo, estafilococos), parasitas e vírus como os das hepatites B e C<sup>24,25</sup>. Um fator adicional que poderia contribuir para o desenvolvimento de glomerulonefrite é a formação de anticorpos dapsona-antidapsona, os quais se desenvolvem durante o curso do tratamento em alguns pacientes<sup>35</sup>. A produção de auto-anticorpos primariamente devida a crioglobulinas tem também sido descrita nos pacientes com hanseníase<sup>16,36</sup>. Em um cer-



to número de casos, depósitos glomerulares de crioglobulinas foram identificados<sup>28</sup>. Finalmente, a agressão mediada por células é uma causa possível, mas não confirmada de danos glomerulares.

As alterações urinárias consistentes com glomerulonefrite em pacientes com hanseníase mais comumente correspondem a hematúria e/ou proteinúria assintomáticas, como mostrado por Kirsztajn *et al*<sup>37</sup>. A proteinúria pode tornar-se substancial e resultar em síndrome nefrótica. Menos freqüentemente, os pacientes podem apresentar-se com síndrome nefrítica. Em alguns desses casos, glomerulonefrite rapidamente progressiva, manifestando-se como insuficiência aguda oligoanúrica, tem sido descrita<sup>38,49</sup>.

A progressão para a insuficiência renal crônica tem sido bem documentada em pacientes com amiloidose renal. A incidência da amiloidose renal em hanseníase varia amplamente em diferentes séries, de 2 a 55%<sup>40,41</sup>. Tanto em estudos de necropsias como de biópsias renais, nos Estados Unidos, a amiloidose renal tem sido relatada em 55% dos pacientes<sup>42-44</sup>. Por outro lado, estudos similares feitos no México, África e Índia têm mostrado que a incidência de amiloidose renal é menor que 10%<sup>44-46</sup>. A razão dessa variabilidade geográfica é desconhecida e pode estar relacionada a diferenças genéticas, número de reações lepromatosas, estado nutricional e diferenças no tratamento<sup>43</sup>.

Existe estreita associação entre o desenvolvimento de amiloidose renal e uma história de eritema nodoso lepromatoso recorrente<sup>48</sup>. Durante tais reações, observa-se elevação acentuada na concentração das proteínas AA séricas, que pode persistir por várias semanas. Esses achados têm relevância potencial na patogênese da amiloidose nesses pacientes, porque a análise química dos depósitos tem demonstrado que as fibrilas são primariamente compostas de proteína AA. Uma vez que o eritema nodoso lepromatoso não é uma manifestação comum na lepra tuberculóide, a amiloidose não é tipicamente vista nesses pacientes. Nesses pacientes com lepra tuberculóide e amiloidose renal, em geral estão presentes também úlceras neurotróficas crônicas<sup>48</sup>. Não existe tratamento para a amiloidose propriamente dita, mas o tratamento agressivo e precoce da hanseníase, com particular atenção à prevenção de episódios de eritema nodoso lepromatoso, pode prevenir essa complicação.

A maioria das lesões renais associadas à hanseníase, segundo diversos estudos, clinicamente, apresenta-se como doença renal crônica; o desenvolvimento de insuficiência renal aguda tem ocasionalmente sido relatado. Singhal *et al*<sup>38</sup> relataram três casos de lepra lepromatosa com insuficiência renal aguda; em dois casos, a insuficiência renal oligúrica desenvolveu-se durante o tratamento com dapsona, apresentando também anemia hemolítica. A biópsia renal em ambos os casos demonstrou necrose tubular aguda; o terceiro paciente apresentou insuficiência renal anúrica com biópsia consistente com glomerulonefrite crescêntica. Mais recentemente, Madiwale *et al*<sup>49</sup> descreveram mais dois casos

de pacientes com glomerulonefrite crescêntica. Finalmente, nefrite intersticial induzida por drogas precisa ser considerada em pacientes com hanseníase que desenvolvem insuficiência renal aguda<sup>50</sup>.

Diferente do anteriormente relatado por Singhal *et al*<sup>38</sup>, recentemente Alves-Rodrigues *et al*<sup>51</sup> descreveram um caso de insuficiência renal aguda associada à síndrome da dapsona: uma reação de hipersensibilidade à droga com febre alta, pápulas ou dermatite esfoliativa, progressão para a toxicidade hepática e linfadenomegalia, semelhante ao que ocorre na mononucleose infecciosa. A biópsia renal desse paciente revelou vasculite intersticial com infiltrado principalmente de linfócitos ao redor das artérias arqueadas e interlobulares, com imunofluorescência negativa.

Observou-se outra situação clínica associada à insuficiência renal aguda, primeiramente descrita por Dedhia *et al*<sup>50</sup> após o início do novo esquema multidrogas para o tratamento da hanseníase e mais recentemente também mostrada por Muthukumar *et al*<sup>52</sup>, de que pode ocorrer, durante o tratamento da hanseníase, uma síndrome pseudogripal, situação clínica que tipicamente ocorre após, em média, 4 horas da administração por via oral em dose única, intermitente, da rifampicina. Todos esses pacientes eram oligúricos e 60% tinham anemia e trombocitopenia. Desses, 12 pacientes foram submetidos à biópsia renal e sete (58%) tinham nefrite tubulointersticial aguda. Glomerulonefrite crescêntica foi vista em um paciente e proliferação mesangial em três. Portanto, a manifestação renal mais comumente encontrada à biópsia renal foi a nefrite tubulointersticial.

Nefrite tubulointersticial tem sido comumente descrita em necropsia e biópsia renal de pacientes com hanseníase<sup>44,53</sup>. A patogênese desses infiltrados de células inflamatórias permanece inexplicada e ainda não foram identificados outros fatores potencialmente envolvidos.

Vale lembrar que defeitos na concentração urinária e diminuição da acidificação tubular distal têm sido mostrados nos pacientes com hanseníase na ausência de lesões histológicas. Gutman *et al* mostraram que nove de 47 pacientes adultos com hanseníase não foram capazes de diminuir o pH urinário apropriadamente em resposta à sobrecarga com amônio<sup>17</sup>. Dois desses nove pacientes e cinco outros sem defeito na acidificação tinham uma capacidade diminuída de concentração máxima da urina em resposta à restrição de líquidos. Espécimes de biópsia renal obtidos desses pacientes foram normais. De forma similar, Churgh *et al*<sup>19</sup> descreveram nove de 36 pacientes com defeitos de acidificação e/ou concentração urinária e biópsia renal normal. Todos esses pacientes tinham lepra lepromatosa ou lepromatosa *boderline*. O mecanismo desse defeito é ainda desconhecido.

Há um tipo específico de vasculite de hipersensibilidade que envolve predominantemente a pele e pequenos vasos sangüíneos. O envolvimento visceral pode ocorrer, porém, é raro. A dapsona foi associada à vasculite de hipersensibilidade com envolvimento renal em um caso recentemente publicado<sup>51,53</sup>.



## AVALIAÇÃO DA LESÃO RENAL EM NOSSA POPULAÇÃO

Vivendo uma situação diferente daqueles pacientes que se encontram em leprosários, que foram precariamente tratados por décadas, atualmente nossa população de portadores de hanseníase inicia a terapia multidroga por ocasião do diagnóstico.

Em cinco anos de avaliação clínico-laboratorial de pacientes com hanseníase admitidos para tratamento no Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, mais frequentemente por formas reacionais e/ou processos infecciosos agudos, não observamos evidências clínicas de amiloidose, mas sim lesões tubulointersticiais e, mais raramente, glomerulares.

Após revisão da literatura mundial, não encontramos trabalhos clínicos com grande número de casos, prospectivos, ou em uso de terapia multidrogas, com vistas a avaliar o desenvolvimento e a evolução da lesão renal.

Na tentativa de responder a várias questões ainda não esclarecidas no que se refere ao acometimento renal na hanseníase, idealizamos um estudo prospectivo, que envolveu 200 pacientes da Região Centro-Oeste do país, acompanhados durante todo o tratamento clínico com esquema multidrogas (dapsona, clofazimina e rifampicina) e confrontados com um grupo independente de pacientes que ainda vive em um leprosário. Esse primeiro grupo de pacientes completou o esquema de tratamento após 12 ciclos contíguos de 28 dias com as três drogas, sendo monitorizado quanto à presença de reações tipos I e II e o possível desenvolvimento de síndrome pseudogripal. Pudemos observar, em um primeiro momento, que os pacientes que foram avaliados antes do início da terapia multidrogas não apresentaram lesões glomerulares e/ou tubulares proximais significativas, independente do tempo de início dos sinais ou sintomas da doença, mesmo quando avaliados apenas pacientes com reação tipo I ou II; porém, mais de 50% dos pacientes que residem em leprosário, que foram tratados por muitos anos antes do advento de uma terapia multidrogas efetiva, apresentaram indícios de lesão renal significativa. Nossos resultados sugerem que o desenvolvimento de lesão renal na hanseníase está diretamente vinculado a alcançar-se ou não o tratamento efetivo da doença e dos seus quadros reacionais.

Consideramos que a detecção de manifestações clínico-laboratoriais de doença renal nos pacientes com hanseníase, em particular usando marcadores precoces e sensíveis e, possivelmente, o acompanhamento desses pacientes por nefrologista seriam medidas bem-vindas para evitar as complicações renais da doença.

### Agradecimentos

Nossos agradecimentos à médica dermatologista Dr<sup>a</sup> Ilma Modanez, responsável pela coordenação do atendimento ao paciente portador de hanseníase do Centro de Referência de Terapia e Diagnóstico de Goiânia – GO, pelo incentivo e apoio ao nosso trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grange JM, Lethaby JI. Leprosy of past and today. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 271-281.
2. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409: 1007-1111.
3. Stanford JL, Rook G, Convit J et al. Preliminary taxonomic studies on the leprosy bacillus. *Br J Exp Pathol* 1975; 56: 579-585.
4. Visschedijk J, Van de Brock J, Eggens H et al. Review: *Mycobacterium leprae* – millennium resistant. Leprosy control on the threshold of a new era. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 388-399.
5. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 417-426.
6. Gill AL, Bell DR, Gill GV et al. Leprosy in Britain: 50 years experience in Liverpool. *Q J Med* 2005; 98: 505-511.
7. Kerr-Pontes LR, Montenegro ACD, Barreto M et al. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 262-269.
8. Ahsan N, Wheeler DE, Palmer BF. Leprosy-associated renal disease: case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1995; 51: 1546-1552.
9. Mitsuda K, Ogawa M. A study of one hundred fifty autopsies on cases of leprosy. *Int J Leprosy* 1937; 5: 53-60.
10. Cologlu AS. Immune complex glomerulonephritis in leprosy. *Lepr Rev* 1979; 50: 213-222.
11. Peter KS, Vijayakumar T, Vasudevan DM et al. Renal involvement in leprosy. *Lepr India* 1981; 53: 163-178.
12. Vaishnavi C, Ganguly NK, Kumar B et al. Renal involvement in *Mycobacterium leprae* infected mice. Histopathological, bacteriological and immunofluorescence study. *Indian J Lepr* 1987; 59: 416-425.
13. Churg KD, Sakhuiya V. End stage renal disease in leprosy. *Int J Artif Organs* 1986; 57: 9-10.
14. Johnny KV, Karat ABA, Rao PSS et al. Glomerulonephritis in leprosy – Percutaneous renal biopsy study. *Lepr Rev* 1975; 46: 29-37.
15. Hill GJ (ed). *Leprosy in Five Young Men*. Colorado Assoc. Univ. Press: Boulder, 1970.
16. Iverson JM, McDougall AC, Leatham AJ et al. Lepromatous leprosy presenting with polyarthritides, myositis, and immune-complex glomerulonephritis. *BMJ* 1975; 13: 619-621.
17. Gutman RA, Lu WH, Drutz DJ. Renal manifestations of leprosy: Impaired acidification and concentration of urine in patients with leprosy. *Am J Trop Med Hyg* 1973; 22: 223-228.
18. Sengupta U, Ramu G, Sinha S et al. Immunoglobulins in the urine of leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1983; 51: 409-410.
19. Chugh KS, Damle PB, Kaur S et al. Renal lesions in leprosy amongst north Indian patients. *Postgrad Med J* 1983; 59: 707-711.
20. Shwe T, Jopling WH. Bacteriuria, chronic pyelonephritis and leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1972; 40: 389-391.
21. Gupta SC, Bajaj AK, Govil DC et al. A study of percutaneous renal biopsy in lepromatous leprosy. *Lepr India* 1981; 53: 179-184.
22. Grover S, Bobhate SK, Chaubey BS. Renal abnormalities in leprosy. *Lepr India* 1983; 55: 286-291.
23. Gelber RH. Erythema nodosum leprosum associated with azotemic acute glomerulonephritis and recurrent hematuria. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1986; 54: 125-127.
24. Date A, Thomas A, Mathai R et al. Glomerular pathology in leprosy – an electron microscopic study. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 266-272.
25. Date A, Harihar S, Jeyavarthin I. Renal lesions and other major findings in necropsies of 133 patients with leprosy. *Int J Leprosy* 1985; 53: 450-460.
26. Date A. The immunological basis of glomerular disease in leprosy – a brief review. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 50: 351-353.
27. Ng WL, Scollard DM, Hua A. Glomerulonephritis in leprosy. *Am Soc Clin Pathol* 1981; 76: 321-329.
28. Weiner DL, Northcutt AD. Leprosy and glomerulonephritis: case report and review of literature. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 424-429.

29. Gupta JC, Diwakar R, Singh S *et al.* A histopathologic study of renal biopsies in fifty cases of leprosy. *J Leprosy* 1977; 45: 167-170.
30. Drutz DJ, Gutman RA. Renal manifestation of leprosy: glomerulonephritis, a complication of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* 1973; 22: 496-502.
31. Date A, Johnny KV. Glomerular subepithelial deposits in lepromatous leprosy. *Am J Trop Med Hyg* 1975; 24: 853-856.
32. Bullock WE, Callerame ML, Panner BJ. Immunohistologic alteration of skin and ultrastructural changes of glomerular basement membranes in leprosy. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 81-86.
33. Bajaj AK, Gupta SC, Sinha JN *et al.* Renal functional status in lepromatous leprosy. *Int J Leprosy* 1981; 40: 37-41.
34. Moran CJ, Türk JL, Ryder G *et al.* Evidence of circulating immune complexes in lepromatous leprosy. *Lancet* 1972; 2: 572-573.
35. Das PK, Klatser PR, Pondman KW *et al.* Dapsone and anti-dapsone antibody in circulating immune complex in leprosy patients. *Lancet* 1980; 1: 1309-1311.
36. Matthews LJ, Trautman JR. Clinical and serological profiles in leprosy. *Lancet* 1965; 2: 915-918.
37. Kirsztajn GM, Nishida SK, Silva MS *et al.* Renal abnormalities in leprosy. *Nephron* 1993; 65: 381-384.
38. Singhal PC, Chugh KS, Kaur S *et al.* Acute renal failure in leprosy. *Int J Leprosy* 1977; 45: 171-174.
39. Madiwale CV, Mittal BV, Dixit M *et al.* Acute renal failure due to crescentic glomerulonephritis complicating leprosy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 178-179.
40. Bernard JC, Vasquez CJ. Visceral lesions in lepromatous leprosy, study of sixty necropsies. *Int J Leprosy* 1973; 41: 94-101.
41. Watson RA, Gangai MP, Skinsnes OK. Genitourinary leprosy. *Urol Int* 1974; 29: 312-326.
42. Powell SC, Swan LL. Leprosy: pathologic changes observed in fifty consecutive necropsies. *Am J Pathol* 1955; 31: 1131-1147.
43. Williams RC, Cathcart ES, Calkins E *et al.* Secondary amyloidosis in lepromatous leprosy-possible relationships of diet and environment. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1000-1007.
44. Mittal MM, Agarwal SC, Maheshwari HB *et al.* Renal lesions in leprosy. *Arch Pathol* 1972; 93: 8-12.
45. Krishnamurthy S, Job CK. Secondary amyloidosis in leprosy. *Int J Leprosy* 1996; 134: 155-158.
46. Desikan KV, Job CK. A review of postmortem findings of 37 cases of leprosy. *Int J Leprosy* 1968; 36: 32-44.
47. Williams DT, Ketchum CH, Robinson A *et al.* Screening for slight albuminuria. *South Med J* 1965; 83: 1447.
48. McAdam KJ, Anders RF, Smith SR *et al.* Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reaction and recurrent neutrophil leukocytosis in leprosy. *Lancet* 1975; 2: 572-575.
49. Madiwale CV, Mittal BV, Dixit M *et al.* Acute renal failure due to crescentic glomerulonephritis complicating leprosy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 178-179.
50. Dedhia NM, Almeida AF, Khanna UB *et al.* Acute renal failure-a complication of new multidrug regimen for treatment of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1986; 54: 380-382.
51. Alves-Rodrigues EM, Ribeiro LC, Silva MD *et al.* Dapsone syndrome with acute renal failure during leprosy treatment: case report. *Braz J Infections Dis* 2005; 9: 84-86.
52. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM *et al.* Acute renal failure due to rifampicina: a study of 25 patients. *Int J Kidney Dis* 2002; 40: 690-696.
53. Rodrigues NEA, Ribeiro LC, Silva MD *et al.* Renal hypersensitivity vasculitis associated with dapsone. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: E51-E53.

## DISFUNÇÃO RENAL AGUDA EM CORREDORES DE LONGA DISTÂNCIA

Henrique Palomba  
Ronaldo Roberto Bérqamo



### INTRODUÇÃO

A crescente conscientização da população sobre os benefícios da atividade física tem contribuído para o aumento progressivo do número de pessoas que praticam qualquer tipo de modalidade esportiva. Atualmente, 2% da população brasileira exercita-se com acompanhamento profissional, o que corresponde a 3,7 milhões de brasileiros. O país está em sétimo lugar no *ranking* mundial e em primeiro na América Latina em número de praticantes de atividade física, muitas vezes relacionada com corridas de longa distância. No Brasil e no mundo, há escassez de dados sobre a influência da atividade física sobre o sistema renal e suas complicações. Casos de insuficiência renal aguda definida como aumento nos níveis séricos de creatinina após corridas de longa duração são raros, como observado na *Comrades Marathon*, onde, durante 18 anos de observação, apenas 19 casos de insuficiência renal aguda foram relatados<sup>1</sup>. Com o avanço das técnicas para a detecção precoce da disfunção renal aguda<sup>2-4</sup> e com o aumento do número de praticantes de atividade física de longa duração, muito provavelmente a real incidência de lesão renal aguda induzida pelo exercício encontra-se subestimada, sendo necessária a realização de novos estudos para a detecção precoce da agressão renal aguda associada à prática desportiva de alto impacto e obtenção da verdadeira estimativa sobre a incidência de insuficiência renal aguda, na tentativa de impedir o desenvolvimento de complicações associadas a seu desenvolvimento. Este capítulo tem como objetivo detalhar as principais alterações renais relacionadas com a prática de atividades aeróbicas de longa duração, especialmente corridas de longa distância, e o desenvolvimento de disfunção renal aguda.

### RABDOMIÓLISE

A rabdomiólise tem sido descrita como causa importante de insuficiência renal aguda associada à atividade física. A maioria dos estudos sobre rabdomiólise e exercício relacionam-se com contrações isométricas da musculatura esquelética<sup>5</sup>. Esse tipo de atividade geralmente leva ao aumento de creatinafosfoquinase (CPK) para níveis superiores a 5.000U/L, atingindo pico em quatro dias, diferentemente da rabdomiólise observada em corredores de longa distância, que geralmente apresenta níveis de CPK inferiores a 5.000U/L, com pico em 24 horas pós-exercício. Estudos recentes demonstraram que níveis de CPK > 80.000U/L após atividade física não levam necessariamente ao desenvolvimento de agressão renal aguda, a menos que outras condições como extremos de temperatura e desidratação estejam presentes<sup>6</sup>. Schiff *et al*<sup>7</sup> observaram níveis médios de CPK de 2.400U/L 48 horas pós-maratona em 44 corredores e nenhum caso de insuficiência renal aguda foi demonstrado nessa população. De maneira inversa, relatos da *Comrades Marathon*<sup>1</sup> demonstraram níveis de CPK de 39.000U/L, 29.800U/L, 24.120U/L e 2.220U/L em quatro corredores que evoluíram com oligúria e déficit de função renal, concluindo que pode ocorrer insuficiência renal aguda, mesmo na ausência de níveis de CPK significativamente elevados. Apesar do aumento de CPK (valor médio de 40.471U/L) em 35 pacientes admitidos à Unidade de Emergência com história de atividade física intensa, Sinert *et al*<sup>8</sup> não observaram nenhum caso de agressão renal aguda, diferentemente da incidência de insuficiência renal aguda em outras formas de rabdomiólise, como, por exemplo, traumatismo, que pode variar de 18 a 40%. Gerth *et al*<sup>9</sup> também não demons-

traram relação entre níveis de CPK e insuficiência renal aguda em 51 participantes de uma corrida de ultramaratona (100km), corroborando o fato de que não ocorre lesão renal apesar da evidência de extensa lesão muscular. Segundo Clarkson *et al*<sup>10</sup>, isoladamente as alterações de CPK não são suficientes para determinar o surgimento de insuficiência renal aguda após corridas de longa distância, a menos que exista uso prévio de anti-inflamatórios não-esteróides e/ou infecções virais ou bacterianas em associação.

## ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

O intenso esforço físico durante as corridas de longa distância pode causar lesões musculares de diferentes intensidades e até mesmo impedir o término da prova para alguns atletas. Segundo dados de literatura, é comum a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides por maratonistas, em que aproximadamente 35% dos corredores utilizam esse tipo de medicação em algum momento durante a competição<sup>11</sup>. Não existem relatos consistentes sobre qual o tipo de anti-inflamatório não-esteróide ou a dose necessária para induzir o desenvolvimento de disfunção renal aguda em praticantes de atividades físicas de longa duração. Segundo Dumke *et al*<sup>12</sup>, a utilização de 600mg de ibuprofeno 24 horas antes e 1.200mg durante uma corrida de 160km foi suficiente para aumentar os níveis séricos de creatinina ao término da prova, em comparação com um grupo controle. Da mesma forma, Reid *et al*<sup>13</sup> também observaram elevação nos níveis séricos de creatinina em maratonistas que utilizaram anti-inflamatório não-esteróide 24 horas antes da prova. As alterações fisiológicas renais relacionadas ao uso de anti-inflamatórios não-esteróides encontram-se associadas à redução da síntese de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), responsáveis pela manutenção da auto-regulação do fluxo renal através da vasodilatação de arteríola aferente em uma condição de aumento de substâncias vasoconstritoras, como, por exemplo, vasopressina, angiotensina II e endotelina induzida pela atividade física intensa durante corridas de longa distância<sup>14</sup>. Além do efeito hemodinâmico observado, a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides durante o exercício pode induzir a um aumento paradoxal nos níveis de substâncias pró-inflamatórias, citocinas e estresse oxidativo, que podem induzir intensa vasoconstrição renal<sup>15,16</sup>. McAnulty *et al*<sup>16</sup> demonstraram aumento nos níveis plasmáticos e urinários de isoprostanos, como marcadores de estresse oxidativo, após uma corrida de 160km em usuários de ibuprofeno. De maneira semelhante, Ryan *et al*<sup>17</sup> observaram que a utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) durante corridas de longa duração pode aumentar a permeabilidade intestinal, facilitando o desenvolvimento de endotoxemia e conseqüente vasoconstrição renal. Entretanto, ainda são necessários novos estudos sobre a relação entre anti-inflamatórios não-esteróides e agressão renal aguda durante atividades físicas de longa duração, uma vez que a maioria dos

trabalhos não descreve qual o critério de insuficiência renal aguda utilizado e tampouco relatam qual o valor de creatinina observado no grupo de pacientes com insuficiência renal aguda, apesar da importância atual em valorizar discretas alterações de creatinina na evolução da função renal e morbidade a longo prazo.

## INFLAMAÇÃO

A prática de atividades físicas de longa duração como maratonas e ultramaratonas induz ao desenvolvimento de alterações metabólicas e bioquímicas que ativam diversos componentes da cascata inflamatória, com conseqüências importantes em diversos territórios orgânicos, sobretudo no rim. Existem evidências sobre o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas-6 e 8 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) durante a atividade física intensa<sup>18</sup>, assim como o desenvolvimento de neutrofilia e aumento da síntese de radicais livres de oxigênio. Em um estudo com 10 maratonistas, Suzuki *et al*<sup>18</sup> demonstraram um aumento nos níveis séricos e urinários de interleucinas-6 e 8, e creatinina após a corrida. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação causal entre aumento de atividade inflamatória sistêmica e disfunção renal aguda, uma vez que também ocorreu aumento de substâncias anti-inflamatórias como interleucina-10, "protegendo" o rim de uma possível lesão de caráter inflamatório. A avaliação da influência do aumento da atividade inflamatória sistêmica sobre a função renal deve ser mais bem estudada por meio do desenvolvimento de marcadores urinários específicos de lesão renal, como tem sido realizado com a molécula de lesão renal (KIM-1) nos casos suspeitos de necrose tubular aguda<sup>19</sup>.

## VASOCONSTRIÇÃO RENAL

Existem evidências suficientes para acreditar que a presença de déficit de função renal após atividade física de longa duração apresente um componente associado à isquemia renal. Como dito anteriormente, as alterações renais observadas em corredores de longa distância não podem ser atribuídas exclusivamente a causas como rhabdomiólise e uso de anti-inflamatórios não-esteróides, com alguns aspectos da fisiopatologia renal ainda não totalmente esclarecidos. Recentemente, alguns autores demonstraram que a atividade física prolongada também pode induzir uma condição de intensa vasoconstrição renal, demonstrada por meio de métodos de imagem convencionais, como, por exemplo, tomografia computadorizada de alta resolução e ressonância magnética. Durante oito anos, Hisanaga *et al*<sup>20</sup> observaram seis casos de insuficiência renal aguda após corridas de média distância e nenhum dos pacientes apresentava níveis aumentados de marcadores de lesão muscular e/ou história de uso prévio de anti-inflamatórios não-esteróides, apenas um padrão de vasoconstrição renal intensa nos exames de imagem. Da mesma maneira, Kim *et al*<sup>21</sup> observaram um padrão de isquemia renal à res-



sonância magnética em dois corredores com déficit de função renal pós-exercício e ausência de mioglobulinúria, alertando sobre a necessidade de novos estudos nessa área, assim como o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais eficazes para a detecção precoce do déficit de função renal após atividade física de longa duração.

## DEFEITOS CONGÊNITOS

Alguns casos de insuficiência renal aguda em corredores de longa distância podem ser atribuídos a defeitos genéticos bem estabelecidos, como, por exemplo, hipouricemia hiperuricosúrica e deficiência de carnitina palmitoil transferase. Não é objetivo deste capítulo a descrição pormenorizada de cada um deles, apenas a descrição sumária de sua fisiopatologia, apresentação clínica e diagnóstico. A hipouricemia hiperuricosúrica é mais observada em asiáticos e caracterizada pelo surgimento de dor intensa em flancos após a realização de atividades físicas, apresenta níveis séricos de ácido úrico bem abaixo do normal, geralmente em torno de 0,8 a 2,0mg/dL e elevado índice de recorrências, sendo justificada a adoção de manobras preventivas de insuficiência renal aguda pós-exercício nessa população<sup>22-24</sup>. A deficiência de carnitina palmitoil transferase é causa de rbdomiólise associada ao exercício, com os achados clássicos de mioglobulinúria e elevação de enzimas musculares<sup>25,26</sup>. Berkman *et al*<sup>27</sup> descreveram as alterações observadas em um caso isolado de rbdomiólise associada à atividade física intensa, com a deficiência de carnitina palmitoil transferase diagnosticada por meio da dosagem de acilcarnitina em fibroblastos cutâneos.

## OUTRAS CAUSAS

### TEMPERATURA

Existem descrições sobre a influência da temperatura na evolução da função renal após corridas de longa distância. Segundo Neviackas *et al*<sup>28</sup>, a presença de insuficiência renal aguda durante uma maratona é mais comumente observada em temperaturas elevadas, provavelmente em função da maior influência da desidratação, rbdomiólise e outras causas não completamente elucidadas.

### SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

A creatina é o suplemento alimentar mais comumente utilizado entre atletas de alto desempenho, incluindo corredores de longa distância, e que gera controvérsias a respeito do impacto na disfunção renal a longo prazo. Os primeiros relatos do impacto negativo da creatina sobre a função renal iniciaram-se com a descrição de casos isolados na literatura<sup>29,30</sup>, que posteriormente não se confirmaram em novos estudos<sup>31,32</sup>. Recentemente, foi publicado um consenso sobre a utilização de creatina em atletas submetidos à sobrecarga de treinamentos, nos quais não é relatado nenhum efeito deletério da suplementação com creatina na evolução da função renal<sup>31</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Seedat YK, Aboon N, Naicker S, Parsoo I. Acute renal failure in the "Comrades Marathon" runners. *Ren Fail* 1989; 11: 209-212.
- Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-482.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
- Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H *et al*. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
- Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Physiol Rehabil* 2002; 81: S52-S69.
- Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P *et al*. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 623-627.
- Schiff HB, MacSearraigh ET, Kallmeyer JC. Myoglobinuria, rhabdomyolysis and marathon running. *Q J Med* 1978; 47: 463-472.
- Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1301-1306.
- Gerth J, Ott U, Funfstuck R *et al*. The effects of prolonged physical exercise on renal function, electrolyte balance and muscle cell breakdown 1. *Clin Nephrol* 2002; 57: 425-431.
- Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Med* 2007; 37: 361-363.
- Page AJ, Reid SA, Speedy DB *et al*. Exercise-associated hyponatremia, renal function, and nonsteroidal antiinflammatory drug use in an ultradistance mountain run. *Clin J Sport Med* 2007; 17: 43-48.
- Dumke CL, Nieman DC, Oley K, Lind RH. Ibuprofen does not affect serum electrolyte concentrations after an ultradistance run 1. *Br J Sports Med* 2007; 41: 492-496.
- Reid SA, Speedy DB, Thompson JM *et al*. Study of hematological and biochemical parameters in runners completing a standard marathon. *Clin J Sport Med* 2004; 14: 344-353.
- Sanders LR. Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide, and triamterene. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2020-2023.
- McAnulty SR, Owens JT, McAnulty LS *et al*. Ibuprofen use during extreme exercise: effects on oxidative stress and PGE<sub>2</sub>. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1075-1079.
- Nieman DC, Henson DA, Dumke CL *et al*. Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition 1. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 578-584.
- Ryan AJ, Chang RT, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 698-705.
- Suzuki K, Nakaji S, Yamada M *et al*. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses 1. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 348-355.
- Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T *et al*. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury 10. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F517-F529.
- Hisanaga S, Ueno N, Inagaki H *et al*. Exercise-induced acute renal failure associated with renal vasoconstriction. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41: 406-412.
- Kim SH, Han MC, Han JS *et al*. Exercise-induced acute renal failure and patchy renal vasoconstriction: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 985-988.
- Nakamura A, Niimi R, Yanagawa Y. Renal hypouricemia in school-aged children: screening of serum uric acid level before physical training. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1898-1900.
- Ohta T, Sakano T, Ogawa T *et al*. Exercise-induced acute renal failure with renal hypouricemia: a case report and a review of the literature. *Clin Nephrol* 2002; 58: 313-316.
- Tanaka M, Itoh K, Matsushita K *et al*. Two male siblings with hereditary renal hypouricemia and exercise-induced ARF. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1287-1292.

25. Katzir Z, Hochman B, Biro A *et al.* Carnitine palmitoyltransferase deficiency: an underdiagnosed condition? *Am J Nephrol* 1996; 16: 162-166.
26. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest* 2003; 83: 1543-1554.
27. Berkman N, Meirou D, Katzir Z, Bar-On H. Acute renal failure due to carnitine palmitoyltransferase deficiency. *J Intern Med* 1993; 233: 295-297.
28. Neviackas JA, Bauer JH. Renal function abnormalities induced by marathon running. *South Med J* 1981; 74: 1457-1460.
29. Koshy KM, Giswold E, Scheenberger EE. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *N Engl J Med* 1999; 340: 814-815.
30. Thorsteinsdottir B, Grande JB, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements including creatine monohydrate. *J Ren Nutr* 2006; 16: 341-345.
31. Buford TW, Kreider RB, Stout JR. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2007; 4: 1-26.
32. Poortmans JR, Auquier H, Renaut V. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J Appl Physiol* 1997; 76: 566-567.

## HIV E NEFROPATIA: O QUE PRECISAMOS SABER

Carla Wood Schmitz  
Marcello Vieira  
Rodrigo de Oliveira Schmitz



### INTRODUÇÃO

Desde sua descoberta há 25 anos, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem-se tornado uma pandemia. Nos Estados Unidos, cerca de um milhão de pessoas estava infectada pelo vírus em 2003<sup>1</sup>. No Brasil, segundo dados do Boletim Epidemiológico de 2007 do Ministério da Saúde, de 1980 até junho de 2007, foram notificados 474.273 casos de aids, sendo que 289.074 casos somente na Região Sudeste<sup>2</sup>. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde, o Brasil apresenta uma epidemia concentrada, com prevalência de infecção pelo HIV de 0,6% na população de 15 a 49 anos de idade. Mundialmente, há uma estimativa da existência de cerca de 39 milhões e meio de pessoas infectadas, baseada em dados estatísticos da Organização Mundial da Saúde. Apesar dos esforços no intuito de prevenir a transmissão do vírus, a taxa de incidência da doença tem-se mantido estável nos EUA e na maioria das regiões do mundo. Em 2006, ocorreram 4,3 milhões de novas infecções detectadas<sup>3</sup>.

Embora tenha ocorrido um imenso avanço no tratamento da afecção com o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), com impacto significativo sobre sua morbimortalidade, vários estudos contemporâneos apontam para o fato de que a doença renal é uma complicação cada vez mais freqüente da infecção pelo HIV, ocorrendo alteração de função renal em cerca de 30% dos pacientes infectados. Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostram que, apesar de haver uma redução da porcentagem de pacientes em diálise com sorologia reativa para hepatites B e C, tem havido um aumento da porcentagem de pacientes dialíticos com sorologia reativa para o HIV<sup>4</sup>. Esse aumento na freqüên-

cia provavelmente reflete não só a maior prevalência da doença e aumento da sobrevivência com o tratamento, mas também o emprego de múltiplos medicamentos com elevado potencial nefrotóxico.

Hoje, quando estamos diante de um paciente portador de HIV com disfunção renal temos que ter em mente três principais e possíveis situações: nefropatia associada ao HIV (efeito citopático direto do vírus), nefrotoxicidade por drogas anti-retrovirais ou de uso freqüente nessa população e nefropatias não-relacionadas à doença de base, mas sim a qualquer outra comorbidade (por exemplo, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica). Esta última se deve ao fato de a infecção pelo HIV ter-se tornado uma doença crônica acometendo inclusive faixas etárias mais avançadas e mais passíveis de co-morbidades. Finalmente, é necessário conhecermos os aspectos próprios do tratamento do HIV no paciente com disfunção renal para assegurar a correção da dose e administração adequada das principais drogas em uso atualmente, evitando toxicidade renal e em outros sistemas.

### RECOMENDAÇÕES GERAIS

Em virtude dos dados epidemiológicos descritos acima, a recomendação atual da *Infectious Disease Society of America* (IDSA) é que todos os pacientes sejam submetidos à avaliação da função renal por meio de uma medida de *clearance* calculado de creatinina e um exame do sedimento urinário, especialmente para a pesquisa de proteinúria. Caso a proteinúria seja negativa nesse momento, os pacientes com maior risco para desenvolvimento de doença renal proteinúrica (pacientes negros, com contagem de CD4 < 200 células, RNA do HIV >

4.000 cópias/mL, diabéticos, hipertensos ou com co-infecção pelo vírus C) devem ainda ser submetidos anualmente a uma nova pesquisa. Os pacientes com proteinúria superior a 1+ na análise do sedimento por fita e/ou redução do *clearance* de creatinina ( $< 60\text{mL}/\text{min}$  por  $1,73\text{m}^2$ ) devem ser estudados pelo nefrologista para complementação da avaliação com quantificação da proteinúria, ultra-sonografia do aparelho urinário e biópsia renal se indicada<sup>5</sup>.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

A prevalência de hipertensão em pacientes infectados pelo HIV encontra-se na faixa de 12 a 21%. Enxergando a infecção pelo HIV como um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção renal, é válido adotar como pressão arterial-alvo para esses pacientes os mesmos valores da recomendação do K/DOQI<sup>6</sup> para pacientes com diabetes, proteinúria ou alteração de função renal, ou seja, pressão arterial menor ou igual a 125/75mmHg, embora não exista comprovação específica do benefício desta medida para essa população. As medidas não-farmacológicas, especialmente a restrição de sal na dieta, devem ser encorajadas. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina pode ter benefício específico nos hipertensos proteinúricos, conforme discussão sobre a nefropatia associada ao HIV. Os bloqueadores do canal de cálcio diidropiridínicos e não-diidropiridínicos devem ser usados com cautela, pela possibilidade de interação com os inibidores de protease, o que pode resultar em hipotensão e distúrbios de condução cardíaca<sup>5</sup>.

## INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A avaliação de insuficiência renal aguda no paciente infectado pelo HIV é similar à dos demais pacientes, levando-se em conta que as causas mais frequentes em pacientes ambulatoriais são toxicidade por drogas e estados de desidratação cursando com insuficiência renal aguda pré-renal e inclusive necrose tubular aguda<sup>5</sup>.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA

Entre os pacientes infectados pelo HIV, as estimativas de prevalência de doença renal crônica variam de 7,2 a 32,6%, de acordo com a composição racial da população em estudo<sup>5</sup>. Embora os estudos utilizem diferentes definições de doença renal crônica, todas relatam alta prevalência de anormalidades renais. A estimativa do *clearance* de creatinina deve ser realizada por meio do cálculo pelas equações de Cockcroft-Gault<sup>6</sup> ou MDRD<sup>7</sup>, conforme a orientação do K/DOQI<sup>8</sup>. No entanto, nenhuma dessas foi validada para a população infectada pelo HIV. Como a maioria dos estudos acerca do uso de medicamentos em pacientes com disfunção renal foi realizada com a estimativa do *clearance* pelo Cockcroft-Gault, essa provavelmente deve ser a melhor medida para seu ajuste<sup>9</sup>. Os fatores de risco específicos para o

desenvolvimento de doença renal crônica em pacientes infectados pelo HIV são: raça negra, presença de proteinúria na análise do sedimento urinário, história familiar de nefropatia, alta carga viral, baixa contagem de CD4, diagnóstico de diabetes e hipertensão<sup>10</sup>. Apesar da eficácia do tratamento da infecção pelo HIV, o desenvolvimento de disfunção renal agrava seu prognóstico. Já a sobrevida do paciente infectado pelo HIV em diálise que não chegava a três meses na era pré-HAART, hoje se assemelha à sobrevida do paciente em diálise por outras causas, de acordo com dados recentes dos *US Renal Data System*<sup>11</sup>.

## DIÁLISE

O preparo para o início de terapia substitutiva deve começar com uma avaliação pré-transplante em pacientes com infecção pelo HIV bem controlada e *clearance* de creatinina de  $25\text{mL}/\text{min}$  por  $1,73\text{m}^2$ . A confecção de acesso para hemodiálise deve ser precoce, embora apenas os enxertos tenham pior resultado nos portadores de HIV, tendo as fístulas resultado semelhante aos dos demais portadores de doença renal crônica<sup>10</sup>. Pacientes que necessitem de cateteres tunelizados enquanto ocorre a maturação da fístula podem utilizá-lo, embora possa haver maior prevalência de infecção por bactérias gram-negativas.

Pequenos estudos têm relatado a incidência e espectro da peritonite nos pacientes infectados pelo HIV e em diálise peritoneal, a maioria encontrando maior número de eventos e mais casos de peritonite ocasionada por *Pseudomonas* sp. e fungos, na era pré-HAART. O dialisato peritoneal é contaminado pelo HIV, de forma que os pacientes não devem desprezá-lo no esgoto comum, mas sim em bolsas plásticas fechadas junto com o lixo domiciliar<sup>5</sup>.

## ANEMIA

A anemia é a alteração hematológica mais comum nos pacientes infectados pelo HIV, de maneira que esse fator de risco se superpõe à disfunção renal, resultando em níveis hematimétricos médios reduzidos em relação aos pacientes em terapia dialítica por outras causas. Nesses pacientes, deve-se tentar evitar o uso da zidovudina, droga que tem como seu maior efeito tóxico a anemia. Permanecem as mesmas indicações e objetivos do uso de ferro e eritropoetina dos demais portadores de doença renal crônica<sup>5</sup>.

## OSTEODISTROFIA

Há vários relatos de osteopenia e osteoporose em pacientes infectados pelo HIV, embora os mecanismos de perda óssea ainda não estejam completamente elucidados. Além dos fatores de risco tradicionais, a própria infecção pelo HIV, a redistribuição da gordura corporal, a terapia anti-retroviral e o aumento da produção de citocinas inflamatórias podem ter papel na ativação osteoclástica e reabsorção óssea. Os níveis de paratormônio e 1,25-diidroxicoliciferol tendem a ser mais baixos em relação aos dos pacientes com doença renal



crônica por outras causas. Levando em conta potenciais diferenças, as recomendações para o tratamento da doença óssea necessitam de validação para esse grupo de pacientes<sup>5</sup>.

## VACINAÇÕES

A imunossupressão resultante tanto da infecção pelo HIV como da doença renal crônica pode levar a uma resposta subótima às vacinações. Dessa maneira, os níveis de anti-HBs devem ser dosados após o esquema completo de vacinação contra a hepatite B e um reforço deve ser administrado se os títulos forem inferiores a 10UI/L<sup>5</sup>.

## NEFROPATIA ASSOCIADA AO HIV

A chamada nefropatia associada ao HIV é a forma mais comum de doença renal encontrada na população infectada pelo HIV em séries de biópsia renal. Embora existam relatos de várias formas de glomerulopatias associadas à infecção pelo HIV (nefropatia da IgA, *lupus like*, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite membranosa), essa expressão refere-se habitualmente à forma clássica de glomerulopatia descrita neste contexto, atribuída ao efeito direto da infecção pelo HIV nas células renais<sup>5</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência real da nefropatia associada ao HIV é desconhecida, até porque o diagnóstico definitivo depende da realização da biópsia renal. Ahuja *et al* desenharam um protocolo de triagem para determinar a prevalência da alteração em uma coorte de adultos infectados pelo HIV. Todos os pacientes com proteinúria maior que 1,5g/24h eram submetidos à biópsia renal. Nefropatia associada ao HIV foi o diagnóstico histológico em 71% dos casos e ocorreu exclusivamente em pacientes negros, com prevalência de 3,5%<sup>12</sup>.

Na população afro-americana de 20 a 64 anos de idade, a nefropatia associada ao HIV é a terceira causa mais comum de doença renal crônica dialítica, precedida apenas por diabetes e hipertensão, e contribuindo para cerca de 9% dos casos novos. Embora a incidência de doença renal crônica tenha permanecido estável desde 1997, a prevalência de doença renal crônica dialítica por nefropatia associada ao HIV tem aumentado bastante devido a uma melhora da sobrevida entre os indivíduos infectados pelo HIV<sup>12</sup>. O total de pacientes com doença renal crônica secundária a nefropatia associada ao HIV dobrou de 1995 a 2000, de acordo com os dados do *US Renal Data System*, o que provavelmente subestima a real incidência da doença devido aos casos não notificados por confidencialidade<sup>10</sup>. Independente desse problema, Eggers e Kimmel estimam que os pacientes infectados pelo HIV têm um risco cerca de 10 vezes maior de desenvolver doença renal crônica terminal quando comparados à população geral<sup>13</sup>.

## PREDILEÇÃO RACIAL

A predileção da nefropatia associada ao HIV por pacientes negros é bastante conhecida. Os primeiros casos foram descritos em um grupo de 11 pacientes negros infectados pelo HIV na cidade de Nova Iorque<sup>14</sup>. Desde então, numerosas séries de casos têm revelado que a maioria desses ocorre em pacientes jovens e negros. Dados do *US Renal Data System* mostram que 90% de todos os casos de doença renal crônica dialítica pelo HIV ocorrem em pacientes negros<sup>5</sup>. Séries de casos de outras partes do mundo confirmam essa predisposição, incluindo estudos de biópsia renal realizados na França, Tailândia e Brasil<sup>15,16</sup>.

Os negros são o grupo racial mais infectado pelo HIV e de crescimento mais rápido em número nos Estados Unidos. Em 2004, metade de todas as novas infecções pelo HIV nos Estados Unidos ocorreu entre os negros, que representam apenas 15% da população norte-americana. Tendo em vista esse padrão demográfico e o risco excessivo de nefropatia associada ao HIV nos negros infectados pelo HIV, é feita uma estimativa de aumento dramático no tamanho da população renal crônica em diálise<sup>5</sup>.

A importância da nefropatia associada ao HIV na população negra pode estender-se a uma maior população de indivíduos infectados residentes na África. A Organização Mundial da Saúde relatou a existência de 24,7 milhões de pessoas (63% de todas as pessoas infectadas pelo HIV) portadoras de HIV residentes na África sub-Saariana. Como resultado, pode ocorrer um aumento significativo da população renal crônica nessa região, principalmente com o uso do HAART nesses países, e com padrões de doença que poderão se assemelhar com os padrões norte-americanos<sup>5</sup>.

## ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes com nefropatia associada ao HIV tipicamente se encontram em fases avançadas da história natural da doença, com proteinúria nefrótica e perda de função renal significativa. Usualmente, há pobre controle da infecção pelo HIV, baixa contagem de CD4 e elevada carga viral. No entanto, a nefropatia associada ao HIV pode ser parte da manifestação inicial da infecção e tem sido relatada durante a infecção primária pelo vírus (primeiros seis meses) como parte da síndrome de soroconversão do HIV<sup>17</sup>, ou em pacientes com viremia controlada<sup>18,19</sup>. Apesar do achado comum de proteinúria grave e hipoalbuminemia, a maioria dos pacientes com nefropatia associada ao HIV não apresenta edema significativo ou hipertensão. A ausência de sinais clínicos identificáveis ao exame físico dificulta a identificação do problema e a busca de assistência médica adequada no início do quadro. As razões para essa dissociação clínico-laboratorial são pouco claras, mas a perda de sal associada à nefropatia ou alterações na pressão oncótica devido a um aumento das imunoglobulinas séricas podem estar envolvidas<sup>5</sup>.

## ACHADOS LABORATORIAIS

Geralmente, o sedimento urinário contém cilindros hialinos, mas é tipicamente inocente. A ultra-sonografia do aparelho urinário usualmente demonstra rins aumentados e hiperecogênicos correspondendo histologicamente aos achados de proliferação, infiltração linfocitária e dilatação tubular<sup>5</sup>. Embora os pacientes infectados pelo HIV tenham mais auto-anticorpos em relação aos não-infectados, essa positividade em geral não apresenta manifestação clínica. Alguns estudos têm mostrado a maior prevalência dos auto-anticorpos nessa população, detectando crioglobulinas em 17 a 42% dos pacientes, fator reumatóide em 19 a 60%, anticorpo antinuclear em 0 a 23%, anticorpo anticardiolipina em 10 a 94% e anticorpo anticitoplasma de neutrófilo em 12 a 23<sup>20</sup>. Nos Estados Unidos, até 30% dos pacientes infectados pelo HIV estão coinfectados pelo vírus da hepatite C (HCV). A presença de infecção pelo HCV ou de sorologias reativas pode confundir o diagnóstico de nefropatia associada ao HIV, assim como reduzir o limiar para a realização da biópsia renal<sup>10</sup>.

## PATOLOGIA

O diagnóstico definitivo de nefropatia associada ao HIV é feito por meio de biópsia renal. Os achados característicos incluem glomerulosclerose segmentar e focal colapsante com hipertrofia podocitária nas áreas de colapso (Fig. 21.1). No interstício, podem ser observadas fibrose e infiltração linfocitária. Os túbulos apresentam microcistos dilatados com cilindros proteináceos e células epiteliais tubulares atrofiadas (Fig. 21.2). Provavelmente, o rápido acometimento tubular e glomerular é responsável pela perda abrupta de função renal, o que raramente ocorre nas outras formas de glomerulosclerose segmentar e focal. A imunofluorescência é inespecífica. Na microscopia eletrônica foram descritas inclusões tubuloreticulares endoteliais relacionadas a elevados níveis de interferon plasmático, o que provavelmente se tornou incomum devido à eficácia do HAART<sup>10</sup>.

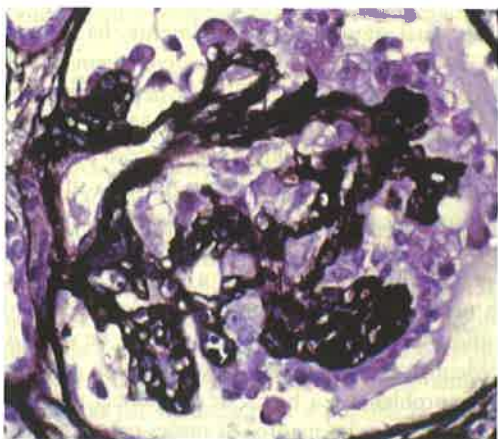


Figura 21.1 – Glomérulo de paciente com nefropatia associada ao HIV. Note a ausência de alças capilares, o colapso da matriz mesangial que não demonstra adesão (mesmo com esclerose global) e a hipertrofia celular epitelial.

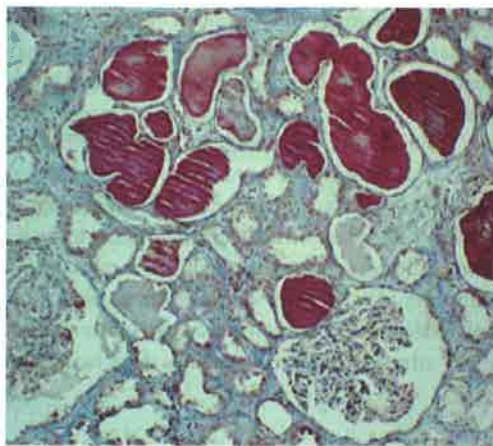


Figura 21.2 – Coloração pelo tricrômio evidenciando dilatação microcística dos túbulos.

## PROGNÓSTICO

Nos casos relatados antes da era HAART, os pacientes com nefropatia associada ao HIV inexoravelmente progrediam para doença renal crônica dialítica em semanas a meses. No entanto, estudos de coorte subsequentes indicam que a história natural da doença depende da gravidade tanto da doença renal quanto da infecção pelo HIV no momento do diagnóstico. Fatores de risco para a progressão da doença renal incluem baixa contagem de linfócitos T-CD4, redução do *clearance* de creatinina, coinfeção pelo HCV e altos níveis de RNA do HIV<sup>21</sup>.

A disfunção renal está associada a um aumento significativo de mortalidade em pacientes infectados pelo HIV. *Szzech et al* demonstraram uma associação independente entre proteinúria e elevação de creatinina, com a mortalidade por todas as causas, mesmo após o controle de variáveis de mau prognóstico associado ao HIV<sup>22</sup>. Um estudo de coorte de 885 pacientes infectados pelo HIV, do sexo feminino, observou um aumento no risco de morte e internação relacionado a alterações renais laboratoriais<sup>23</sup>.

Por todos esses motivos, a IDSA recomenda a realização de um exame de sedimento urinário e cálculo do *clearance* estimado de creatinina no momento do diagnóstico do HIV. Pacientes de alto risco para doença renal (raça negra, CD4 < 200, RNA do HIV > 4.000 cópias/mL, diabetes, hipertensão ou co-infecção pelo HCV) devem ser submetidos aos exames anualmente<sup>5</sup>.

## TRATAMENTO

### HAART

A eficácia do uso do HAART como tratamento da nefropatia associada ao HIV tem sido demonstrada primariamente por estudos observacionais. Várias séries de casos sugerem que o tratamento tem efeito benéfico na disfunção renal. Uma coorte de 53 pacientes com diagnóstico histológico confirmado do serviço de nefrologia da Universidade Johns Hopkins mostrou que os pacientes tratados com esquema HAART tiveram

uma melhor sobrevida renal em relação aos não tratados. Em um estudo retrospectivo com 19 pacientes com diagnóstico clínico de nefropatia associada ao HIV, após um seguimento médio de 16,6 meses, foi demonstrada associação significativa entre o uso de inibidores de protease e declínio na velocidade da perda de função renal<sup>18</sup>. Há ainda um relato de caso de um paciente em diálise por nefropatia associada ao HIV que recuperou a função a ponto de não necessitar de terapia substitutiva após uso do HAART por 15 semanas. A biópsia renal foi repetida e mostrou recuperação histológica significativa da fibrose com persistência de fibrose e colapso discreto em apenas alguns glomérulos<sup>24</sup>. Baseado nesses dados e entendendo que a infecção pelo HIV por si só parece ser a causa da nefropatia associada ao HIV, as diretrizes da IDSA recomendam o uso do HAART como terapia de primeira linha para a nefropatia associada ao HIV, independente das outras indicações de tratamento do HIV<sup>5</sup>.

### INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

A angiotensina II aumenta a síntese celular de TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador-beta), possivelmente implicado na patogênese da nefropatia associada ao HIV. Como resultado, o inibidor da enzima conversora de angiotensina tem sido proposto como terapia na nefropatia associada ao HIV<sup>25</sup>. Em um estudo de 18 pacientes com nefropatia associada ao HIV, nove foram tratados com captopril, enquanto nove outros pacientes serviram como controles ajustados para idade, raça, gênero e *clearance* de creatinina. A sobrevida renal foi superior no grupo tratado, comparado ao grupo controle (média de sobrevida renal  $156 \pm 71$  dias *versus*  $37 \pm 5$  dias,  $p < 0,002$ )<sup>26</sup>. Um estudo de coorte prospectivo testou o uso de fosinopril e demonstrou maior sobrevida renal no grupo tratado<sup>27</sup>. Embora existam importantes limitações nos estudos citados, eles sugerem que o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina pode ser benéfico no atraso da progressão da disfunção renal pela nefropatia associada ao HIV e essa classe de drogas é provavelmente a primeira escolha dentre os anti-hipertensivos<sup>5</sup>.

### ESTERÓIDES

Diversos estudos observacionais respaldam o uso de corticosteróides no tratamento da nefropatia associada ao HIV. Essas drogas são consideradas terapia de segunda linha nesse contexto e são indicadas nos pacientes com piora da função renal a despeito do uso do HAART. A dose habitual de prednisona é de 1mg/kg de peso por dia por dois meses, seguida de redução progressiva nos próximos dois a quatro meses<sup>10</sup>.

### OUTRAS GLOMERULOPATIAS

Vários relatos de caso demonstram sucesso no tratamento de um grupo heterogêneo de doenças glomerulares com terapia anti-retroviral e/ou corticoterapia. No entanto, não é possível estabelecer recomendações com os dados disponíveis até o momento<sup>5</sup>.

## ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS ANTI-RETROVIRAIS A PACIENTES EM DIÁLISE

A terapia dialítica pode remover os princípios ativos das drogas em uso de acordo com suas características. A doença renal crônica modifica não só a eliminação, mas também a farmacocinética dos antiretrovirais. A biodisponibilidade é alterada na uremia pelos distúrbios do pH gástrico que tende a ser mais alcalino pela presença de uréia na secreção salivar. O volume de distribuição da droga pode ser aumentado pelo acúmulo de inibidores de ligação protéica e a acidose metabólica aumenta a penetração das drogas no sistema nervoso central. A eliminação da droga ocorre através da sua metabolização (que é predominantemente hepática, não havendo alteração na disfunção renal) e excreção, essa sim bastante prejudicada pela perda da filtração glomerular<sup>9</sup>.

As propriedades da droga que dizem respeito a sua dialisância são o peso molecular (obstáculo fixo à passagem através da membrana de diálise), a ligação protéica e o volume de distribuição do medicamento (que diz respeito a sua difusão através dos tecidos), além do grau de ligação às hemácias, solubilidade em água e carga elétrica<sup>9</sup>.

As doses dos anti-retrovirais devem ser ajustadas para o grau de disfunção renal e sua administração realizada de acordo com o regime dialítico, incluindo doses suplementares se necessário. Os inibidores da transcriptase reversa nucleotídicos e nucleosídicos são drogas excretadas primariamente pelo rim e facilmente removidas pela hemodiálise, devendo ser administrados, de maneira geral, após o procedimento dialítico, sem necessidade de dose suplementar. A exceção é o abacavir que, por ter baixa excreção urinária e extensa ligação protéica, não necessita de ajuste de dose, embora seja conveniente a administração após a diálise. Embora a lamivudina administrada em doses usuais aos portadores de disfunção renal não ocasione toxicidades evidentes, o ajuste da dose é recomendado, porém permitindo a escolha da forma posologicamente mais cômoda para administração (por exemplo, comprimidos de 100mg)<sup>9</sup>.

Os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos, os inibidores de protease e inibidores de fusão, por outro lado, são mais ligados às proteínas plasmáticas e primariamente metabolizados pelo fígado. Esses achados empíricos sugerem que a maioria desses agentes não necessita de ajuste de dose. As exceções são a nevirapina e o indinavir. A nevirapina, por ser de baixo peso molecular e baixa ligação protéica, deve ser administrada como dose única de 200mg após a diálise. Em relação ao indinavir, embora a ligação protéica também seja baixa e ocorra excreção urinária, vários relatos mostram que não ocorre alteração significativa de sua farmacocinética, sendo recomendável tomar o cuidado de iniciar a diálise no final do intervalo de dose<sup>9</sup>.

As características, posologia e principais efeitos colaterais das drogas mais utilizadas encontram-se nas tabelas 21.1, 21.2 e quadro 21.1.



Tabela 21.1 – Características das drogas. Adaptado de Izzedine *et al*<sup>9</sup>.

Droga	Peso molecular (Dáltons)	Fixação protéica (%)	Distribuição L/kg	Eliminação
Zidovudina	267,24	7-38	1,4-1,6	Metabolização hepática
Didanosina	236,23	< 5	0,7-0,9	Excreção renal/ metabolização hepática
Zalcitabina	211,22	< 4	0,5-0,6	Excreção renal
Zalcitabina	224,22	< 10	0,5-1	Excreção renal/ metabolização hepática
Lamivudina	229,3	< 36	1,3	Excreção renal
Abacavir	670,76	10-13	0,8-1,9	Metabolismo hepático

Tabela 21.2 – Posologia das drogas anti-retrovirais. Adaptado de Izzedine *et al*<sup>9</sup>.

Droga	Nº de estudos	Nº de pacientes	Posologia	Farmacocinética
Zidovudina	4	25	200mg 1x/dia, VO 100mg 3x/dia, VO 100mg 4x/dia, VO 100mg 3x/dia, VO	ZDV: inalterado  GZDV: T <sub>1/2</sub> x3 e AUC x10
Didanosina	2	24	300mg, VO ou IV	T <sub>1/2</sub> x3 e AUC x7
Zalcitabina	–	–	–	–
Lamivudina	3	8	150mg 2x dia, VO 300mg 1x/dia, VO 150mg 2x/dia, VO	T <sub>1/2</sub> aumentada e AUC x5
Estavudina	1	1	30mg 2x/dia, VO	T <sub>1/2</sub> x4 e AUC x4
Abacavir	1	1	300mg/dia, VO	Inalterado
Nevirapina	1	1	200mg/dia, VO	Inalterado
Delavirdina	–	–	–	–
Efavirenz	1	1	600mg 1x/dia, VO	Inalterado
Ritonavir	1	1	200mg 2x/dia, VO	Inalterado
Saquinavir	1	1	600mg 2x/dia, VO	T <sub>1/2</sub> x2 e AUC x5
Indinavir	3	3	800mg 3x/dia, VO	Inalterado
Amprenavir	–	–	–	–

T<sub>1/2</sub> = meia-vida; AUC = área sobre a curva de concentração-tempo; VO = via oral; GZVD = zidovudina glucorunida; ZVD = zidovudina.

Além dos anti-retrovirais, especial cuidado deve ser tomado na administração das demais drogas aos pacientes infectados pelo HIV com disfunção renal, ajustando-se as doses das medicações freqüentemente utilizadas nesse grupo (trimetoprima, pirimetamina, dapsona) e vigilância freqüente no uso de drogas de potencial nefrotóxico elevado como anfotericina B (principalmente na preparação deoxicolato), cidofovir (deve ser realizada hidratação venosa concomitante e administração de probenecida para evitar a captação da droga pela membrana basolateral tubular proximal) e foscarnet<sup>9</sup>.

### NEFROTOXICIDADE DOS ANTI-RETROVIRAIS

Evidências sugerem que existe associação entre a redução do *clearance* de creatinina (< 70mL/min) e o desenvolvimento de acidose láctica nos pacientes em uso de

inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, embora esse fato não constitua atualmente contra-indicação ao uso desses medicamentos. Embora existam relatos ocasionais de insuficiência renal aguda causada por ritonavir, o maior número de casos relatados com as drogas em uso no momento está relacionado ao indinavir e ao tenofovir<sup>5</sup>.

#### INDINAVIR

Embora sua excreção seja principalmente hepática (80%), sua solubilidade urinária é pH-dependente, tornando essa via de excreção importante. O principal efeito colateral é, portanto, a nefrolitíase, que se manifesta tomograficamente como falhas de enchimento por ser o tipo de cálculo mais radiotransparente existente. Fatores de risco incluem baixa massa corporal magra, dose de indinavir potencializada pelo ritonavir, uso concomitante de sulfametoxazol + trimetoprima e co-infec-



Quadro 21.1 – Principais efeitos colaterais das drogas anti-retrovirais. Adaptado de Izzedine *et al*<sup>3</sup>.

Droga	Efeito colateral
Zidovudina	Acidose láctica e rabdomiólise
Didanosina	Acidose láctica, aumento de ácido úrico, magnésio
Zalcitabina	Insuficiência renal aguda, acidose láctica, hiponatremia, hipocalcemia, gota, cálculo renal
Estavudina	Acidose láctica
Lamivudina	Acidose láctica
Abacavir	–
Nevirapina	Acidose láctica
Delavirdina	–
Efavirenz	–
Saquinavir	Acidose láctica, hipocalcemia, discalcemia, magneemia e fosfatemia, síndrome pancreatorrenal
Ritonavir	Insuficiência renal aguda, síndrome pancreatorrenal, hipocalcemia, discalcemia, fosfatemia, magneemia e uricemia
Indinavir	Acidose láctica, precipitação intratubular, nefrolitíase, insuficiência renal
Nelfinavir	Acidose láctica, hipocalcemia, disfosfatemia e uricemia, nefrolitíase
Amprenavir	–

ção pelo vírus da hepatite B ou C. Além disso, como em outras causas de litíase, existe a influência de fatores ambientais, incluindo temperatura, pressão e umidade locais. A maioria dos casos ocorre nos primeiros seis meses de tratamento e felizmente os quadros de insuficiência renal aguda costumam ser revertidos após a interrupção do uso da droga. A manutenção de fluxo urinário elevado por meio de hidratação oral reduz substancialmente o risco da nefrolitíase, assim como de insuficiência renal aguda<sup>9</sup>.

#### TENOFOVIR

É uma droga muito semelhante ao adefovir, agente conhecidamente nefrotóxico que foi banido do tratamento do HIV pelo risco de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi. Essa toxicidade não é observada nas doses atualmente utilizadas no tratamento da hepatite B. A droga é secretada pelo túbulo e também filtrada livremente através do capilar glomerular, sendo que a redução do ritmo de filtração glomerular eleva sua concentração, provavelmente contribuindo para a disfunção renal. Embora ensaios clínicos não tenham demonstrado nefrotoxicidade relevante em pacientes sem disfunção renal, foi observada redução do ritmo de filtração glomerular significativa. Esse efeito tem maior significância clínica no paciente que já apresenta disfunção renal de maneira aguda ou crônica ou tem outros fatores de risco importantes para tal. Dessa forma, os pacientes que usam o medicamento devem ter acompanhamento rigoroso da função renal<sup>5,9</sup>.

#### TRANSPLANTE RENAL

A infecção pelo HIV não deve mais ser considerada contra-indicação absoluta ao transplante renal. Este trata-

mento já é disponível como rotina em vários centros de transplante nos Estados Unidos. Até recentemente, essa modalidade de terapia substitutiva não era oferecida aos pacientes infectados pelo HIV pelo temor dos riscos da imunossupressão nesse contexto clínico. Com a dramática redução da morbimortalidade associada ao HIV após o início do uso do HAART, a segurança da imunossupressão tem-se tornado mais clara. Na verdade, é possível que a imunossupressão tenha um impacto benéfico em pacientes infectados pelo HIV, por reduzir a quantidade de células T-alvo ativadas para novas infecções, diminuindo a ativação imune característica da patogênese do HIV, inibindo a replicação viral e/ou interagindo sinergicamente com os agentes anti-retrovirais. Múltiplos estudos demonstraram que os receptores de rim infectados pelo HIV têm sobrevida e sobrevida renal similares às dos não-infectados, talvez refletindo o fato de os riscos da imunossupressão não se restringirem a esses pacientes<sup>10</sup>. Embora os episódios de rejeição aguda e crônica sejam aparentemente mais frequentes por motivos desconhecidos, a perda do enxerto é incomum. Apenas três casos de infecções oportunistas ou neoplasia foram descritos na literatura. Há um estudo prospectivo multicêntrico do NIH (*National Institute of Health* – o Ministério da Saúde dos EUA) em andamento acerca da segurança e eficácia dos transplantes renal e hepático em pacientes infectados pelo HIV<sup>27</sup>.

Em razão de o transplante de órgãos sólidos no HIV ter fatores complicadores, como a interação entre as drogas em uso, o risco de uma grande diversidade de eventos infecciosos e neoplásicos, o acompanhamento clínico desses pacientes deve ser feito por equipe multidisciplinar em estrutura capaz de intervir rapidamente em eventuais alterações abruptas do quadro clínico<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

A história natural da doença renal no paciente infectado pelo HIV ainda está por ser delineada, sendo os estudos prospectivos e bem desenhados de suma importância no contexto. A metodologia de triagem de disfunção renal deve ser testada rigorosamente. Os efeitos modulatórios da co-infecção pelo vírus das hepatites B e C sobre a disfunção renal na infecção pelo HIV também requerem investigação. Há necessidade de comprovação da eficácia do uso do HAART para o tratamento da nefropatia associada ao HIV e outras doenças proteinúricas relacionadas ao HIV por meio de estudos prospectivos, randomizados e controlados, com número mais significativo de pacientes. São necessárias mais avaliações quanto à farmacocinética dos anti-retrovirais para esclarecer a dose mais adequada tanto para adultos quanto para crianças<sup>5</sup>.

Da mesma maneira, as equações e métodos de estimativa do ritmo de filtração glomerular e as principais diretrizes de tratamento da doença renal crônica devem ser validados para os pacientes infectados pelo HIV<sup>5,9</sup>. Somente dessa maneira será possível o diagnóstico precoce e a adequação de medidas antiprogredoras, resultando em menor incidência de doença renal crônica dialítica por essa causa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IDS Surveillance – General Epidemiology. Estimated Number of Persons Living with AIDS by Race/Ethnicity, 1993-2003, United States In: *Centers for Disease Control and Prevention*, 2005.
2. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico* de 2007-11-28.
3. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2006. Geneva, Switzerland: *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO)*; 2006. Report N<sup>o</sup> UNAIDS/06.29E.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia: Censo 2006 [www.sbn.org](http://www.sbn.org)
5. Guidelines for the management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-1585.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
7. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progressions of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-379.
8. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-S266.
9. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 60: 821-830.
10. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P *et al*. The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 1380-1387.
11. *U.S. Renal Data System (USRDS) Annual Data Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2001.
12. Ahuja TS, Borucki M, Funtanilla M *et al*. Is the prevalence of HIV-associated nephropathy decreasing? *Am J Nephrol* 1999; 19: 655-659.
13. Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2477-2485.
14. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD *et al*. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-673.
15. Lopes GS, Marques LP, Rioja LS *et al*. Glomerular disease and human immunodeficiency virus infection in Brazil. *Am J Nephrol* 1992; 12: 282-287.
16. Levin ML, Patella F, Shah S, Lerma E, Butter J, Kanwar YS. HIV-associated nephropathy occurring before HIV antibody seroconversion (abstract). *Am J Kidney Dis* 2001; 37: E39.
17. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N *et al*. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV infection. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2079-2087.
18. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD *et al*. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984.
19. Hernandez GT, Critchfield JM, Rodriguez RA. Interpretation of serologic tests in an HIV-infected patient with kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 708-712.
20. Fine DM. Renal disease and toxicities: issues for HIV care providers. *Top HIV Med* 2007; 14: 164-169.
21. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C *et al*. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002; 61: 195-202.
22. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG *et al*. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1199-1206.
23. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL *et al*. Protease inhibitors are associated with a slower progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol* 2002; 57: 336-341.
24. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63: 1618-1631.
25. Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO. Captopril and renal survival in patients with the human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 202-208.
26. Wei A, Burns GC, Williams BA *et al*. Long term survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003; 64: 1462-1471.
27. Tebas P. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals. In Rose BD (ed). *Uptodate 16.1 Uptodate Inc*: Waltham, MA; 2006.

## TRATAMENTO DA GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

Mary Carla Estevez Diz  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



### INTRODUÇÃO

A glomerulopatia membranosa, até há pouco tempo, constituía-se na causa mais comum de síndrome nefrótica em adultos, sendo responsável por 16 a 36% dos casos, conforme diferentes séries. Hoje predomina em alguns centros, em outros ocupa o segundo lugar ou, ainda, é considerada por alguns como a principal causa de síndrome nefrótica em adultos brancos<sup>1-3</sup>. Essa alta incidência, a despeito de seu bom prognóstico, ainda faz da glomerulopatia membranosa a segunda ou terceira glomerulopatia que mais freqüentemente evolui para insuficiência renal crônica em todo o mundo<sup>4</sup>.

De todos os casos de glomerulopatia membranosa, aproximadamente 80% são classificados como idiopáticos, os 20% restantes apresentam-se associados a diversas condições, incluindo infecções, doenças auto-imunes, neoplasias, medicamentos, e são classificados como formas secundárias<sup>5,6</sup>.

A apresentação clínica clássica da glomerulopatia membranosa é a de síndrome nefrótica, em toda sua expressão, freqüentemente com proteinúria elevada, entre 3,5 e 10g/dia, mas também pode apresentar-se com graus variáveis de perda urinária de proteínas, até mesmo como proteinúria assintomática<sup>4,7</sup>.

O início da glomerulopatia membranosa tende a ser insidioso, em geral com função renal normal ou pouco alterada. É incomum insuficiência renal grave na apresentação da doença<sup>8</sup>.

A evolução clínica da doença é variável, assim como o prognóstico a longo prazo. Vale lembrar que o prognóstico das formas secundárias da glomerulopatia membranosa depende, entre outros motivos, da possibilidade de eliminação ou tratamento da doença de base ou associada. Já nos pacientes com a forma idiopática, a

doença pode ter desde um curso indolente com remissão espontânea da proteinúria, até a piora progressiva da função renal<sup>9,10</sup>.

A sobrevida renal em 10 anos tem sido de aproximadamente 70 a 90% em diversas séries<sup>5,11</sup>. Identificar os fatores de risco para a progressão da doença pode ser uma boa estratégia para evitar a exposição desnecessária dos pacientes aos efeitos tóxicos, por vezes carcinogênicos, das drogas imunossupressoras, bem como ao risco de infecção. Da mesma maneira, identificar precocemente os pacientes com alto risco de progressão para insuficiência renal crônica possibilita a instituição de tratamento adequado, o que pode beneficiá-los, reduzindo o risco de perda de função renal.

Tem-se sugerido que pacientes com glomerulopatia membranosa sem edema importante, com proteinúria discreta/moderada e função renal relativamente normal por ocasião da apresentação da doença, têm a mais alta taxa de remissão espontânea. Entretanto, a doença progressiva em glomerulopatia membranosa está freqüentemente associada com sexo masculino, maior idade, tipagem HLA DR3+/B8, raça branca, proteinúria superior a 8-10g/dia, excreção elevada de imunoglobulina G ou  $\beta$ 2-microglobulina na urina, creatinina sérica elevada, hipertensão arterial sistêmica, estágio mais avançado da glomerulopatia membranosa e achados de alterações tubulointersticiais ou esclerose focal à biópsia renal na apresentação da doença<sup>4,5,12-14</sup>.

### TRATAMENTO

O tratamento dos pacientes com glomerulopatia membranosa constitui um dos tópicos mais controversos da Nefrologia. Para entender melhor esse dilema, faz-se necessário uma revisão da literatura.

## TRATAR OU NÃO TRATAR?

Tratar ou não pacientes com glomerulopatia membranosa primária ainda é alvo de discussão. Ao pesquisarmos sobre tal assunto, encontramos uma enorme variedade de artigos, discutindo se é melhor tratar ou não, qual o melhor esquema terapêutico e considerações sobre os mais variados tipos de regimes adotados, usando imunossuppressores ou não. As dúvidas perpetuam-se com o passar dos anos. Por meio dos títulos de alguns desses artigos, pode-se ter uma idéia da evolução dessas discussões: desde Cameron<sup>15,16</sup>, *Membranous nephropathy: the treatment dilemma*, *Membranous nephropathy – still a treatment dilemma*, passando por 1995 e 2004, quando Stegeman *et al*<sup>17</sup> e Glasscock<sup>18</sup> questionam, respectivamente, *The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum* e *Treatment of idiopathic membranous nephropathy: the dilemma of who, when, and how*, até mais recentemente quando interrogado por Cattran<sup>19</sup>, *Management of membranous nephropathy: when and what for treatment*.

Alguns autores, como Schieppati *et al*, enfatizando as altas taxas de remissão espontânea, argumentam contra o uso de drogas imunossupressoras<sup>20</sup>, enquanto outros realçam a alta frequência de evolução para insuficiência renal crônica e são a favor de tal terapia. Em 1992, Cameron apresentou um estudo em que considera que a identificação dos pacientes que evoluirão para insuficiência renal poderia orientar a quem tratar, nos casos de glomerulopatia membranosa; para ele, em face das dúvidas quanto à utilidade do tratamento, deve-se tratar quem realmente já está evoluindo mal, evitando o uso de tratamento imunossupressor nos demais casos<sup>15</sup>. Em contrapartida, Ponticelli *et al*, no mesmo ano, opõem-se à idéia de postergar o tratamento da síndrome nefrótica causada por glomerulopatia membranosa até que a função renal comece a deteriorar. Para eles, esperar até o desenvolvimento de insuficiência renal significa que ocorrerão lesões irreversíveis<sup>21,22</sup>. Torres *et al* compararam o tratamento imunossupressor com o conservador em pacientes com glomerulopatia membranosa. Nesse estudo, as características clínicas e laboratoriais dos dois grupos não são significativamente diferentes, sendo que um foi submetido à imunossupressão e o outro não. Os autores observaram que o grupo que recebeu imunossuppressores (corticóide e clorambucil por via oral) apresentou, ao final do seguimento, melhora ou estabilização da creatinina sérica e menor proteinúria, enquanto os pacientes do grupo não-tratado evoluíram sem exceção com piora progressiva da função renal<sup>23</sup>.

Em nossos dias, está bem definido que pacientes com glomerulopatia membranosa e déficit de função renal estabelecido, por ocasião da apresentação da doença, têm risco alto de desenvolvimento de doença renal terminal, bem como aqueles que apresentam os fatores de mau prognóstico anteriormente citados no texto. Para tais pacientes, propõe-se que a terapia preferencialmente deva ser instituída cedo, antes que a insuficiência renal se desenvolva, e nesse particular a proposta é tratar aqueles que apresentem evidências de pior prog-

nóstico, mas antes de se instalar déficit de função renal. A favor do início precoce do tratamento, pode-se dizer que ele irá diminuir o tempo que o paciente mantém-se com a síndrome nefrótica e todas suas conseqüências, mas, por outro lado, não há uma forte evidência de que ele garanta a preservação da função renal.

## ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

### Corticóide

Várias possibilidades terapêuticas foram sugeridas ao longo dos anos. Diversos estudos foram e ainda vêm sendo desenvolvidos, utilizando corticóide ou outros agentes imunossuppressores, isoladamente ou combinados, no tratamento da síndrome nefrótica por glomerulopatia membranosa, com achados variados. Em 1979, por exemplo, foi feito um estudo – *The Collaborative Study of the Adult Nephrotic Syndrome* – que mostrou redução acentuada da progressão para insuficiência renal em pacientes que receberam um curso breve de corticóide (125mg em dias alternados por dois a três meses) quando comparados ao grupo placebo<sup>24</sup>. Dados de Tu *et al* também dão suporte ao efeito benéfico da corticoterapia<sup>25</sup>. No entanto, dois estudos clínicos subsequentes (Cameron *et al*<sup>26</sup>, Cattran *et al*<sup>27</sup>) não confirmaram os benefícios desse tratamento a longo prazo, sugerindo que um curso terapêutico mais prolongado devesse ser aplicado. Por fim, 20 anos depois, ainda discutindo tal tratamento, Muirhead propôs recomendações (seguindo o sistema de graduação baseado em evidências), concluindo que o corticóide por via oral é inefetivo tanto em relação à preservação da função renal quanto para prover e sustentar a remissão da síndrome nefrótica em pacientes com glomerulopatia membranosa primária, e não deve ser usado como terapia isolada, classificando essa recomendação como sendo baseada em evidências de nível A<sup>28</sup>. Essas considerações são também feitas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), conforme as recomendações para o tratamento das glomerulopatias, publicadas em 2005<sup>29</sup>.

### Agentes alquilantes

Em comparação com a duvidosa eficácia dos corticosteróides sozinhos, terapia citotóxica com clorambucil ou ciclofosfamida (ambos geralmente administrados em conjunto com corticóide) é descrita como benéfica em pacientes com glomerulopatia membranosa. Na década de 1990, foram feitos vários estudos a esse respeito. Bruns *et al* e Murphy *et al* mostraram os benefícios do uso da ciclofosfamida em seus pacientes, tanto no que diz respeito à remissão da doença, quanto na melhora da proteinúria, respectivamente<sup>30,31</sup>. Por outro lado, em um estudo de Reichert *et al*, eles demonstraram que o tratamento com clorambucil pode retardar a progressão da insuficiência renal, enquanto “pulsos intravenosos” mensais de ciclofosfamida não são efetivos<sup>32</sup>. Os resultados obtidos com tratamento imunossupressor foram mais satisfatórios do que a evolução natural da doença nos pacientes não-tratados.



Ponticelli *et al* publicaram vários trabalhos a respeito do tratamento da glomerulopatia membranosa. Em 1992, demonstraram que o tratamento com metilprednisolona e clorambucil por seis meses resultava em remissão precoce da síndrome nefrótica e função renal preservada em pacientes com glomerulopatia membranosa idiopática. Os pacientes assim tratados tinham maior probabilidade de remitir precocemente que aqueles tratados com metilprednisolona isoladamente pelo mesmo período, mas as diferenças na frequência de remissão entre os dois grupos não continuaram significativas após quatro anos; também não houve diferença quanto à taxa de declínio de função renal entre os dois grupos<sup>22</sup>. Em 1995, esses autores publicaram um estudo randomizado com 81 pacientes portadores de síndrome nefrótica secundária à glomerulopatia membranosa, em um seguimento de 10 anos, tratados com metilprednisolona e clorambucil, focando a eficácia do tratamento a longo prazo. Mostraram que seis meses da terapia referida aumenta a probabilidade de remissão completa ou parcial da proteinúria (88% *vs.* 47% no grupo placebo) e protege os pacientes da deterioração da função renal (92% *vs.* 60%), mesmo a longo prazo<sup>33</sup>.

Por outro lado, Schieppatti *et al*, em publicação de 1993, citam que 10 estudos controlados haviam sido realizados até então e apenas cinco revelavam resultados favoráveis do tratamento imunossupressor. Relatam sua experiência com 100 pacientes que receberam apenas tratamento sintomático e mostram que o curso da doença é relativamente benigno. A probabilidade de a doença renal terminal (taxa de filtração glomerular inferior a 10mL/min ou necessidade de diálise) não se desenvolver foi de 88% após cinco anos e 73% após oito anos. Reunindo esses resultados com outros que envolviam pacientes não-tratados, a probabilidade de manter a função renal variou de 70 a 92%. Esses mesmos autores observaram que o percentual de pacientes que evoluíram com remissão espontânea aumentou com o tempo<sup>20</sup>.

Piccoli *et al*, por sua vez, relatam a dificuldade de comparar os diferentes esquemas de tratamento publicados até o momento, em face da falta de uniformidade de definições. Consideram que é difícil comparar os esquemas de tratamento imunossupressor do grupo de Ponticelli com o não-tratamento proposto por Schieppatti<sup>34</sup>. O estudo de Schieppatti, que relata alta taxa de remissão espontânea, envolve pacientes de uma mesma região da Itália, com 35% de pacientes não-nefroticos na população estudada, o que poderia ser um viés e explicar a resposta tão favorável ao tratamento conservador.

Ainda no que se refere ao tratamento, há controvérsias quanto à eficácia da terapia imunossupressora iniciada após um certo período de evolução com perda progressiva de função renal. Vários estudos foram realizados nesse contexto. Alguns autores como Jindal *et al*, Bruns *et al* e Warwick *et al* mostraram os benefícios da combinação do uso da ciclofosfamida e prednisona em glomerulopatia membranosa<sup>30,35,36</sup>. No estudo de Jin-

dal *et al*, por exemplo, foram avaliados 11 pacientes com valores de creatinina sérica entre 1,6 e 2,2mg/dL nos meses que antecederam o início do tratamento. Após um ano de tratamento com ciclofosfamida e prednisona, todos os pacientes apresentaram, ao menos, melhora parcial da proteinúria e dos níveis de creatinina sérica. Ao final de um ano, a média da creatinina sérica caiu para 1,5mg/dL e a proteinúria diminuiu de 11,9 para 2,3g/dia. Tanto a hipoalbuminemia quanto a hipercolesterolemia regrediram. Essa resposta foi mantida por dois anos em média<sup>35</sup>. Por outro lado, um estudo prospectivo e randomizado, envolvendo 26 pacientes, realizado por Falk *et al*, mostrou que nem a prednisona sozinha, nem combinada com pulsos mensais intravenosos de ciclofosfamida, foi capaz de prevenir a progressão da doença renal em pacientes com média de creatinina plasmática pré-tratamento de 2,3 a 2,7mg/dL e com proteinúria de 11 a 12,5g/dia<sup>37</sup>. Possivelmente, uma explicação para tal resultado é que os pulsos intravenosos de ciclofosfamida parecem ser menos efetivos que a terapia imunossupressora por via oral diária, como observaram Reichert *et al*<sup>32,37</sup>.

Outro dilema relacionado ao tratamento da glomerulopatia membranosa diz respeito à eficácia da resposta de duas drogas imunossupressoras: a ciclofosfamida e o clorambucil. Em 1998, um estudo de Branten *et al*, incluindo 32 pacientes com glomerulopatia membranosa, mostrou que a ciclofosfamida por via oral parecia ser mais eficaz que o clorambucil em pacientes que já apresentavam insuficiência renal. A evolução de 15 pacientes tratados com ciclos alternados, mês a mês, de esteróides (metilprednisolona 1g por via intravenosa, em três dias consecutivos inicialmente e nos meses 3 e 5, associada a 0,5mg/kg/dia de prednisona oral por todos os seis meses de tratamento) e clorambucil (0,15mg/kg/dia, nos meses 2, 4 e 6) foi comparada com a de 17 pacientes, que receberam ciclofosfamida por via oral (1,5 a 2mg/kg/dia) por um ano, em combinação com esteróides (em doses similares). Ao final de um ano, o grupo tratado com ciclofosfamida teve uma diminuição muito mais importante da creatinina sérica do que a do grupo tratado com clorambucil ( $p < 0,01$ ). Não podemos deixar de considerar que a melhor eficácia da ciclofosfamida possa estar relacionada ao seu maior período de uso (um ano de ciclofosfamida e seis meses de clorambucil), no entanto, a despeito do mais curto período de uso, o clorambucil causou mais efeitos colaterais. Quatro pacientes tratados com clorambucil desenvolveram insuficiência renal e cinco necessitaram de um novo curso de terapia, enquanto apenas um paciente do grupo tratado com ciclofosfamida desenvolveu insuficiência renal ( $p < 0,05$ )<sup>38</sup>.

Ponticelli *et al*, fizeram um estudo para avaliar se o uso de ciclofosfamida e clorambucil tem efeitos similares quando usados em associação com corticóide, em glomerulopatia membranosa, em relação à resposta terapêutica e efeitos colaterais. Concluíram que ambos os tratamentos são efetivos, favorecendo a remissão da proteinúria e preservando a função renal por pelo menos

três anos. Seis pacientes do grupo tratado com clorambucil e dois do grupo que receberam ciclofosfamida não completaram o tratamento devido aos efeitos colaterais. Quatro pacientes do grupo do clorambucil e nenhum do grupo da ciclofosfamida apresentaram *Herpes zoster*. Um paciente de cada grupo desenvolveu neoplasia<sup>39</sup>. Por meio desse estudo comprovou-se a eficácia desses dois protocolos de tratamento da glomerulopatia membranosa, com tendência à maior incidência de efeitos colaterais com o clorambucil. É importante salientar que, nesses estudos, os pacientes receberam ciclofosfamida por via oral.

De acordo com as recomendações propostas pela SBN, o tratamento com agentes alquilantes induz remissão prolongada em glomerulopatia membranosa e a maioria dos estudos controlados usou a combinação de corticóide com essas drogas, sugerindo-se o uso desse conjunto terapêutico. O esquema conhecido como "regime de Ponticelli" corresponde ao uso de pulsoterapia com metilprednisolona (10-15mg/kg por dose mensal) no 1º, 3º e 5º meses de tratamento (e manutenção com prednisona 0,5mg/kg/dia por VO), alternado com a droga citotóxica escolhida – clorambucil (0,15mg/kg/dia) ou ciclofosfamida por VO (2mg/kg/dia) – no 2º, 4º e 6º meses, em um total de seis meses de tratamento.

### Outros imunossuppressores

Além da atenção especial que foi dada à comparação entre as terapias com clorambucil, corticóide e ciclofosfamida, outros recursos também foram avaliados no tratamento da glomerulopatia membranosa. Azatioprina, ciclosporina e, mais recentemente, micofenolato mofetil, rituximab, tacrolimus, corticotropina e anticorpo monoclonal anti-C5a são exemplos das várias opções terapêuticas que vêm sendo estudadas. Também não poderíamos deixar de citar as observações clínicas a respeito dos efeitos antiproteinúricos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina.

### Inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II e glomerulopatia membranosa

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II começaram a ser empregados na glomerulopatia membranosa por volta do início dos anos 90, quando foi realizado um estudo chamado "inibição da enzima conversora da angiotensina *versus* corticosteróide na nefropatia membranosa", comparando o tratamento usando enalapril com um curso de seis meses de prednisona em dias alternados ou placebo. Infelizmente, esse estudo não foi completado devido ao pequeno número de pacientes incluído<sup>16</sup>. Até então, muitos dos pacientes estudados não usavam tais medicações e, desde então, uma consideração a fazer é se essas drogas poderiam mudar, de forma expressiva, o prognóstico da glomerulopatia membranosa. Alguns estudos foram realizados posteriormente, enfocando tal aspecto. Troyanov *et al* relata-

ram que o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina não melhorou o prognóstico dos pacientes com glomerulopatia membranosa<sup>40</sup>. Praga *et al* também estudaram os efeitos antiproteinúricos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina nas glomerulopatias e, em dois estudos consecutivos (1991 e 1992), mostraram evidentes benefícios das drogas em doenças renais com glomerulosclerose segmentar e focal secundária à hiperfiltração, mas uma resposta antiproteinúrica fraca nos pacientes com glomerulopatias primárias (a maioria dos casos era de glomerulopatia membranosa)<sup>41,42</sup>. Apesar de não haver um estudo provando o real benefício das drogas antiproteinúrica na glomerulopatia membranosa, o fato é que hoje em dia, principalmente a partir da última década, é comum o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina nas glomerulopatias, incluindo glomerulopatia membranosa, uma vez que vários autores demonstraram que tais drogas diminuem a proteinúria e atenuam a deterioração da função renal em portadores de nefropatias proteinúricas diabéticas e não-diabéticas<sup>42,43</sup>. Além disso, em pacientes com glomerulopatia membranosa e proteinúria superior a 3g/dia, mantida por mais de seis meses, Ruggenti *et al* demonstraram que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina melhorou a seletividade por tamanho da barreira de filtração glomerular<sup>44</sup>.

### Azatioprina

A azatioprina, por sua vez, tem sido considerada uma opção terapêutica de sucesso variável<sup>45-47</sup>. Sugere-se associar corticóide ao regime adotado<sup>47</sup> e o uso da associação por tempo prolongado, uma vez que recidivas são frequentes quando a dose do corticóide é reduzida<sup>46</sup>. Conforme as diretrizes propostas pela SBN para o tratamento das glomerulopatias, a azatioprina é ineficaz em induzir remissão de síndrome nefrótica ou prevenir o desenvolvimento de insuficiência renal, quando usada isoladamente ou mesmo associada a corticóide<sup>29</sup>.

### Ciclosporina

Desde 1978, a ciclosporina vem sendo usada na prática clínica, no início apenas como tratamento de primeira linha para transplante de órgãos. Devido a sua potente ação imunossupressora, seu uso entendeu-se a uma variedade de doenças auto-imunes. Atualmente, vem sendo usada com sucesso em pacientes com doença de lesões mínimas córtico-dependentes ou com recidivas frequentes, assim como em glomerulosclerose segmentar e focal, e pode ser uma opção na glomerulopatia membranosa. O papel da ciclosporina no tratamento da glomerulopatia membranosa ainda é alvo de discussão. Como ela mostrou ter um certo grau de eficácia nos pacientes com risco de desenvolver insuficiência renal, alguns autores a consideram indicada para aqueles pacientes cujo tratamento com terapia citotóxica não teve sucesso ou mesmo como primeira escolha em pacientes com progressão de doença documentada<sup>28,48</sup>.

Além disso, ensaios iniciais não-controlados demonstraram efeitos benéficos da ciclosporina na glomerulopatia membranosa, com melhora da proteinúria e remissões da síndrome nefrótica<sup>49,50</sup>. Em um estudo randomizado, envolvendo pacientes sem insuficiência renal, a ciclosporina diminuiu significativamente a proteinúria dos córtico-resistentes, em comparação com o grupo placebo. No entanto, esse resultado foi questionado, pois a prednisona não é considerada uma terapia efetiva e oito semanas (período prévio de uso da prednisona nesses pacientes) é um período muito curto para documentar remissões em pacientes com glomerulopatia membranosa. Além disso, após o término do tratamento, muitas recidivas ocorreram ao final de 18 meses<sup>51</sup>. Cattran *et al*, em dois estudos, mostraram efeito benéfico da ciclosporina em pacientes com certo risco de progressão para insuficiência renal. Em 1999, completaram um estudo randomizado com 51 pacientes com glomerulopatia membranosa idiopática resistentes a esteróides e com médio risco de progressão para insuficiência renal, acompanhados por seis meses, comparando ciclosporina com placebo. A dose média de ciclosporina foi de  $3,7 \pm 2\text{mg/kg/dia}$ . Uma elevada taxa de remissão de 75%, somando remissão parcial e completa, foi encontrada no grupo tratado, em comparação com apenas 22% no grupo placebo ( $p = 0,003$ ). Essa resposta manteve-se por um ano após o término do protocolo em 48% dos pacientes tratados e em apenas 13% dos que receberam placebo ( $p = 0,007$ ). Insuficiência renal ocorreu em dois pacientes de cada grupo e as recidivas limitaram-se aos pacientes com resposta parcial, sem nenhuma recidiva nos que tiveram resposta completa<sup>52</sup>. Em um outro estudo randomizado, Cattran *et al* avaliaram o uso da ciclosporina em pacientes com alto risco de progressão para insuficiência renal (creatinina sérica média de  $2,2\text{mg/dL}$ ), em um seguimento de um ano, comparando com um grupo placebo. A dose média de ciclosporina foi de  $3,5\text{mg/kg/dia}$ . A disfunção renal no grupo tratado diminuiu significativamente e a proteinúria também caiu (de 11,5 para  $7,9\text{g/dia}$  versus nenhuma mudança significativa no grupo placebo), se bem que se manteve em níveis nefróticos; os efeitos colaterais foram poucos e reversíveis<sup>48</sup>. Por outro lado, outros autores, como Ponticelli, Villa e Pisoni *et al*, advertem contra o uso de ciclosporina na glomerulopatia membranosa idiopática nos pacientes com déficit de função renal<sup>53,54</sup>. Em contrapartida, os alemães Fritsche *et al* (1999) defendem o longo tempo de duração da terapia com ciclosporina com determinadas doses: em 41 pacientes com glomerulopatia membranosa idiopática de alto risco tratados com ciclosporina (dose média de  $3,3\text{mg/kg/dia}$ ), 14 (34%) alcançaram remissão completa e o tempo que levaram para tal foi de 225 dias, em média<sup>55</sup>. Eles mostram que a ciclosporina é efetiva e relativamente segura em um grupo seletivo de pacientes, mesmo considerando o fato de esses pacientes apresentarem dano renal prévio e receberem uma droga cujo efeito colateral primário é a nefrotoxicidade. A dose mínima e a duração da terapia ainda precisam ser mais definidas.

De fato, muitos estudos de curta duração mostraram os efeitos antiproteinúricos da ciclosporina em pacientes com glomerulopatia membranosa primária. A maioria dos autores acreditava que o efeito da ciclosporina seria evidente dentro de três meses após o início da terapia e que continuar seu uso além de quatro meses após seu início seria inútil. Mas ainda não está claro se o uso de ciclosporina traz benefícios a longo prazo. Como já foi dito, alguns defendem seu uso em pacientes com insuficiência renal e outros não. Devemos estar atentos aos seus níveis séricos, visto que é uma droga nefrotóxica e que pode diminuir a taxa de filtração glomerular. Muirhead considera, no artigo já citado em que compila conclusões baseadas em evidências, que a ciclosporina pode ser usada na glomerulopatia membranosa primária em pacientes com alto risco de progressão para insuficiência renal ou se os agentes alquilantes forem contra-indicados ou inefetivos, como uma evidência de nível B<sup>28</sup>. De acordo com as diretrizes propostas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, a ciclosporina pode ser uma opção de tratamento para pacientes com glomerulopatia membranosa que apresentam risco de insuficiência renal progressiva e o esquema preferencialmente utilizado é o de  $4\text{--}5\text{mg/kg/dia}$  por 12 meses. Frequentemente, a ciclosporina é usada em conjunto com corticóide nas séries relatadas, com resultados promissores em termos de remissão da síndrome nefrótica, preservação da função renal e nefrotoxicidade. A dose deve ser ajustada de acordo com o nível sanguíneo<sup>28,29</sup>.

### Micofenolato mofetil

Micofenolato mofetil é um agente imunossupressor efetivo usado em transplantes, causa poucos efeitos colaterais e tem sido indicado com sucesso variável em outras doenças, como nefrite lúpica, vasculites ANCA positivas (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos) associadas, nefrite intersticial aguda e doenças glomerulares primárias, como a nefropatia por IgA, glomerulosclerose segmentar e focal e glomerulopatia membranosa<sup>56</sup>. A experiência do micofenolato mofetil em glomerulopatia membranosa é ainda limitada. Vários estudos não-controlados e não-randomizados foram realizados focando a eficácia do micofenolato mofetil na glomerulopatia membranosa. Vale a pena citar dois desses, os quais tiveram resultados favoráveis: Miller *et al* usaram micofenolato mofetil ( $500\text{mg}$  a  $2\text{g/dia}$ ) por oito meses (média) em 16 pacientes portadores de glomerulopatia membranosa idiopática, a maioria com alto risco de progressão para insuficiência renal. Quinze pacientes (94%) eram córtico-resistentes, seis eram não-responsivos a agentes citotóxicos e cinco não responderam à ciclosporina. Remissão parcial (proteinúria  $< 2\text{g/dia}$ ) ocorreu em dois pacientes e seis tiveram sua excreção urinária de proteína reduzida pela metade ou mais, sem o declínio do ritmo de filtração glomerular<sup>57</sup>. Um outro estudo, não-controlado e não-randomizado, da Universidade Johns Hopkins, avaliou 17 pacientes com glomerulopatia membranosa, incluindo 15 nefróticos e seis com insuficiência renal. Usou micofenolato mofetil por 12



meses em média, com doses variando de 500mg a 1g/dia; a maioria encontrava-se em uso de esteróides, e alguns em uso de ciclosporina. Constatou-se redução acentuada da proteinúria (a média da relação proteinúria/creatininúria caiu de 7,3 para 1,5) em todos os pacientes, sem nenhuma piora da creatinina sérica<sup>58</sup>. Embora os dados sejam promissores, são ainda um tanto limitados para se considerar o uso do micofenolato mofetil como terapia-padrão na glomerulopatia membranosa. Além disso, a heterogeneidade do desenho desses estudos impede-nos de tirar mais conclusões.

### Terapias alternativas

Tacrolimus foi experimentado na glomerulopatia membranosa primária e secundária a lúpus eritematoso sistêmico com bons resultados, mas existem até o momento apenas relatos de casos na literatura<sup>59,60</sup>.

O anticorpo contra o antígeno CD20 da superfície das células B, rituximab, vem mostrando-se efetivo no tratamento dos linfomas de células B. A efetividade desse agente em reduzir o número de células B e atenuar a produção de anticorpos incitou seu uso em doenças renais imunomediadas, como a glomerulopatia membranosa. Existem poucos relatos de casos de glomerulopatia membranosa tratada com sucesso com rituximab e, na verdade, ainda são poucos os estudos sobre a droga nessa doença<sup>61-63</sup>. De maior importância, temos que Remuzzi *et al* e Ruggenti *et al* relataram seus dados em um estudo prospectivo observacional, envolvendo oito pacientes (três homens e cinco mulheres) com glomerulopatia membranosa, síndrome nefrótica e função renal normal em cinco deles. Os resultados foram descritos após um ano de tratamento. Durante o seguimento, os níveis séricos de creatinina permaneceram estáveis e os de proteinúria diminuíram em graus variáveis: três pacientes desenvolveram remissão parcial e nenhum teve remissão completa, no entanto, nos outros pacientes a taxa de diminuição da proteinúria variou de 41 a 74%, alguns permanecendo ainda com níveis nefróticos. Rituximab também foi inefetivo em pacientes com dano tubulointersticial. Esse estudo incluiu pacientes com baixo risco de progressão para insuficiência renal, uma vez que todos apresentavam função renal normal, e teve um tempo de seguimento curto para permitir conclusões sobre a real efetividade da droga no tratamento dessa glomerulopatia.

Estudos prévios demonstraram que o tratamento de pacientes com síndrome nefrótica e glomerulopatia membranosa com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode melhorar o perfil das lipoproteínas séricas, diminuir a taxa de excreção de albumina e otimizar a filtração glomerular, como mostraram Berg *et al*<sup>64</sup>. Em 2004, Picardi *et al* também estudaram os efeitos do hormônio em pacientes com glomerulopatia membranosa e observaram que a taxa de lipídios e a proteinúria dos pacientes que receberam a medicação diminuíram em oito semanas de tratamento, mas recidivas ocorreram após seu término<sup>65</sup>. Recentemente (2006), Ponticelli *et al* publicaram dados de um ensaio piloto rando-

mizado, comparando as terapias com ACTH *versus* metilprednisolona associada a agentes citotóxicos em pacientes com glomerulopatia membranosa. Não encontraram diferenças entre a evolução dos dois grupos: em uma média de 24 meses de acompanhamento, a proteinúria diminuiu significativamente tanto no grupo que recebeu ACTH duas vezes por semana por um ano, quanto no grupo que recebeu esquema de metilprednisolona alternada com agentes citotóxicos mês a mês por seis meses<sup>66</sup>. Mais estudos precisam ser realizados a fim de comprovar a eficácia de tal medicação.

Sabe-se que a ativação do sistema complemento com a formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9) é, entre outras causas, responsável pela agressão podocitária e proteinúria em modelos experimentais de glomerulopatias e em glomerulopatias em humanos, incluindo a glomerulopatia membranosa<sup>67-69</sup>. O desenvolvimento de um anticorpo monoclonal direcionado ao C5a é uma proposta racional de tratamento para glomerulopatia membranosa, direcionado a moléculas sabidamente causadoras de danos glomerulares. No entanto, apesar de obedecer a um raciocínio lógico, o primeiro estudo não mostrou benefícios<sup>70</sup>. Poucos trabalhos existem a esse respeito.

### CONCLUSÃO

O fato é que a indicação do tratamento e a escolha do esquema terapêutico em pacientes com glomerulopatia membranosa, mesmo com esforços posteriores para estabelecer a melhor proposta terapêutica, ainda geram discussões entre os nefrologistas<sup>28,71</sup>. Em 1999, foram publicados no *Kidney International* os resultados de uma metanálise na qual foram revisados extensivamente vários estudos prévios sobre o tratamento em glomerulopatia membranosa. Nesse estudo, concluiu-se que as melhores propostas terapêuticas seriam os agentes alquilantes ciclofosfamida e clorambucil associados com corticóide, sendo a primeira opção o clorambucil, reservando-se a ciclofosfamida para os pacientes que exibissem maior risco para progressão<sup>28</sup>. Desde então, várias propostas de manejo da glomerulopatia membranosa primária têm surgido, dentre as quais destacamos: *Medical decision-making in membranous nephropathy: how to use limited clinical research evidence in patient management*, de Imai *et al*, *Glomerulonephritis-management in general practice*, de Isbel, *Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy*, de du Buf-Vereijken, entre outros<sup>71-73</sup>.

Recentemente, concluímos um estudo realizado na Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, que documenta 30 anos de seguimento dos pacientes com glomerulopatia membranosa nesse Serviço. Um dos aspectos abordados foi o tratamento. Observamos que os pacientes tratados com o “regime de Ponticelli” tiveram queda mais expressiva e significativa nos níveis de proteinúria (do instante inicial do acompanhamento para o final) e também a média mais baixa de proteinúria final quando comparados aos pacientes não-tratados e os tratados com corticóide por via oral isolado<sup>74</sup>.



Como enfatizamos anteriormente, essa glomerulopatia há muito tempo é motivo de controvérsias no que tange à melhor opção terapêutica e, embora concordemos com a tendência atual de tratar os pacientes com mau prognóstico, a decisão de tratar ou não é bem mais difícil na prática, quando não se sabe o peso real de cada um dos fatores de mau prognóstico, ou as implicações de aguardar até que eles apareçam para iniciar o tratamento, ou quando se duvida de que esperar seis meses para tomar uma decisão em relação a usar medicações imunossupressoras seja a conduta mais prudente. Fica evidente uma tendência de nosso grupo a tratar a maioria dos pacientes e a usar determinados esquemas. Parece-nos importante individualizar o tratamento nos pacientes com glomerulopatia membranosa, considerando que os indivíduos com risco para progressão para insuficiência renal devem receber terapia específica e o momento ótimo para o início do tratamento deve levar em conta os benefícios de se encurtar o tempo de síndrome nefrótica e os riscos decorrentes dos efeitos colaterais da terapia imunossupressora. São várias as terapias possíveis, entretanto nossos melhores resultados foram observados com corticóide por via intravenosa e ciclofosfamida por via oral, em meses alternados, ao longo de seis meses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seedat YK. Glomerular disease in the tropics. *Semin Nephrol* 2003; 23: 12-20.
2. Azad NS, Muzaffar S, Pervez S *et al.* Demographic and Clinicopathologic features of membranous glomerulonephritis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 35-38.
3. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH *et al.* Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-883.
4. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983-1994.
5. Ronco P, Debiec H. New insights into the pathogenesis of membranous glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 258-263.
6. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 64-71.
7. Brenner BM (ed). Brenner & Rector's The Kidney. 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders: Philadelphia, 2000.
8. Franklin WA, Jennings RB, Earle DP. Membranous glomerulonephritis: long-term serial observations on clinical course and morphology. *Kidney Int* 1973; 4: 36-56.
9. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C, Sankila R. Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis: can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol* 1994; 41: 127-134.
10. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56: 355-377.
11. Zucchelli P, Ponticelli C, Cagnoli L, Passerini P. Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 73-78.
12. Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1-11.
13. Noel LH, Aucouturier P, Monteiro RC *et al.* Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in membranous nephropathy and anti-glomerular basement membrane nephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 46: 186-194.
14. Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS *et al.* Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 86: 109-114.
15. Cameron JS. Membranous nephropathy – still a treatment dilemma. *N Engl J Med* 1992; 327: 638-639.
16. Stegeman CA, de Zeeuw D, de Jong PE. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. The dilemma of who, when, and how. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1982-1984.
17. Cameron JS. Membranous nephropathy: the treatment dilemma. *Am J Kidney Dis* 1982; 1: 371-375.
18. Glasscock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 562-566.
19. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188-1194.
20. Schieppati A, Mosconi L, Perna A *et al.* Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-89.
21. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
22. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P *et al.* Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 85-90.
23. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A *et al.* Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 219-27.
24. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-1306.
25. Tu WH, Petitti DB, Biava CG *et al.* Membranous nephropathy: predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1984; 36: 118-124.
26. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med* 1990; 74: 133-156.
27. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J *et al.* A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210-215.
28. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S47-S55.
29. Mastroianni-Kirsztajn G, Neto OMV, Abreu PF *et al.* Investigação e Tratamento das Doenças Glomerulares em Adultos – Recomendações da SBN. *J Bras Nefrol* 2005; 27(Suppl 1): 10-18.
30. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; 114: 725-730.
31. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 229-234.
32. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K *et al.* Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-333.
33. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P *et al.* A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-1604.
34. Piccoli A, Pillon L, Passerini P, Ponticelli C. Therapy for idiopathic membranous nephropathy: tailoring the choice by decision analysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1193-1202.
35. Jiindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 61-67.
36. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 223-229.

37. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette LC. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-445.
38. Branten JW, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998; 91: 359-366.
39. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F *et al*. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-450.
40. Troyanov S, Wall CA, Miller JA *et al*. Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199-1205.
41. Praga M, Borstein B, Andres A *et al*. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 330-338.
42. Praga M, Hernandez E, Montoyo C *et al*. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 240-248.
43. Jafar TH, Schmid CH, Landa M *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
44. Ruggenenti P, Mosconi L, Vendramin G *et al*. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 381-391.
45. Ahuja M, Goumenos D, Shortland JR *et al*. Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 521-529.
46. Brown JH, Douglas AF, Murphy BG *et al*. Treatment of renal failure in idiopathic membranous nephropathy with azathioprine and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 443-448.
47. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group. Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 1209-1210.
48. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S *et al*. A controlled trial of cyclosporine in a patient with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1130-1135.
49. DeSanto NG, Capodicasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporine. *Am J Nephrol* 1989; 7: 74-76.
50. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A *et al*. Long term cyclosporine A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1997; 63: 335-341.
51. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA *et al*, for North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-1490.
52. Cattran DC, Pohl M, Maxwell D *et al*, for North American Nephrotic Syndrome Study Group: randomized controlled trial of cyclosporine versus placebo in steroid resistant, nephrotic patients with membranous nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1999; 9: 85A apud Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrology Forum. Kidney Int* 2001; 59: 1983-1994.
53. Ponticelli C, Villa M. Does cyclosporin have a role in the treatment of membranous nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 23-25.
54. Pisoni R, Grinyo Jm, Salvadori M *et al*. The CYCLOMEN Study Group: cyclosporine versus conservative therapy in patients with idiopathic membranous nephropathy and deteriorating renal function: results of the CYCLOMEN trial (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 0514A apud du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-1029.
55. Fritsche L, Budde K, Farber L *et al*. Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1036-1037.
56. Appel GB, Radhakrishnan J, Ginzler EM. Use of mycophenolate mofetil in autoimmune and renal diseases. *Transplantation* 2005; 80(2 Suppl): S265-S271.
57. Miller G, Zimmerman R, Radhakrishnan J *et al*. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250-256.
58. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF *et al*. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-1114.
59. Szeto CC, Leung CB, Lai FM, Li PK. Tacrolimus in resistant primary membranous nephropathy—a report of 3 cases. *Clin Nephrol* 2003; 59: 293-296.
60. Maruyama M, Yamasaki Y, Sada K *et al*. Good response of membranous lupus nephritis to tacrolimus. *Clin Nephrol* 2006; 65: 276-279.
61. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M *et al*. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 21: 923-924.
62. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V *et al*. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-1857.
63. Cobo M, Hernandez D, Rodriguez C, Perez-Tamajon L. Successful therapeutic use of rituximab in refractory membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 54-57.
64. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534-1543.
65. Picardi L, Villa G, Galli F *et al*. ACTH therapy in nephrotic syndrome induced by idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 403-404.
66. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M *et al*. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 7: 233-240.
67. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1205-1213.
68. Hinglais N, Kazatchkine MD, Bhakdi S *et al*. Immunohistochemical study of the C5b-9 complex of complement in human kidneys. *Kidney Int* 1986; 30: 399-410.
69. Groggel GC, Adler S, Rennke HG *et al*. Role of the terminal complement pathway in experimental membranous nephropathy in the rabbit. *J Clin Invest* 1983; 72: 1948-1957.
70. Appel G, Nachman P, Hogan SL *et al*. Eculizumab (C5 complement inhibitor) in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: preliminary baseline and pharmacokinetic/pharmacodynamic data (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 668A apud du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-1029.
71. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-1029.
72. Imai H. Medical decision-making in membranous nephropathy: how to use limited clinical research evidence in patient management. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 206-211.
73. Isbel NM. Glomerulonephritis-management in general practice. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 907-913.
74. Diz MCE. *Glomerulopatia membranosa: relato de 30 anos de experiência na Escola Paulista de Medicina [tese]*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2007.

## RITUXIMAB: POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

Clotilde Druck Garcia  
Viviane de Barros Bittencourt  
Valter Duro Garcia



### INTRODUÇÃO

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano, direcionado contra o receptor CD20 da superfície dos linfócitos B. O CD20 é um receptor de superfície celular expresso em células B maduras e imaturas. A exata função desse receptor é desconhecida, mas há evidências de que está envolvido na ativação dos linfócitos B. A ligação do rituximab ao CD20 induz apoptose, citotoxicidade dependente de anticorpos e de complemento. O rituximab induz rápida depleção de células B no sangue periférico e os níveis mantêm-se baixos ou indetectáveis por dois a seis meses, voltando ao normal ao fim de 12 meses<sup>1</sup>.

O rituximab foi liberado em 1997 para uso em linfoma não-Hodgkin, e posteriormente para o tratamento de artrite reumatóide. Desde então tem sido utilizado no tratamento de várias doenças com componente imunológico e dentro da nefrologia seu uso vem crescendo no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, da síndrome hemolítico-urêmica, da rejeição aguda refratária, da síndrome nefrótica, da recidiva de glomerulosclerose segmentar e focal pós-transplante e da doença linfoproliferativa pós-transplante.

A dose estandardizada para uso em linfoma é de 375mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana por quatro semanas. O protocolo de uso em artrite reumatóide preconiza o uso de duas doses de 1.000mg, com intervalo de duas semanas. O uso de rituximab nas demais situações clínicas varia entre a dose utilizada no linfoma e o protocolo de artrite reumatóide, com clara predominância do primeiro, havendo variação no número de doses utilizado, conforme a situação e a resposta clínica.

### TOXICIDADE E EFEITOS COLATERAIS

O rituximab é bem tolerado na maioria dos pacientes, e reações mais sérias durante a administração são raras, sendo mais comuns na primeira infusão e em portadores de neoplasias<sup>2,3</sup>. Recomendam-se, no entanto, cuidados durante a administração, usando pré-medicação com corticóide e antialérgicos.

As taxas de infecção relatadas em oncologia são baixas<sup>2,4</sup>. As células T não são afetadas pela administração de rituximab, o que explica a raridade de infecções oportunistas em associação com a droga<sup>1</sup>. Há poucos relatos de infecções mais sérias, mas tem havido preocupação crescente sobre seu papel no desenvolvimento de infecções incomuns, como a leucoencefalopatia progressiva multifocal<sup>4-6</sup>. A leucoencefalopatia progressiva multifocal é uma doença infecciosa, progressiva e grave do sistema nervoso central, que cursa com desmielinização e pode levar à morte. É causada por reativação do vírus JC, um poliomavírus que se mantém latente em 80% dos indivíduos, causando a leucoencefalopatia apenas em pacientes imunocomprometidos. O FDA alerta para o perigo de reativação viral nos pacientes que usam rituximab<sup>7</sup>.

Doença pulmonar intersticial associada ao rituximab foi descrita em alguns pacientes, com prognóstico variável. A fisiopatologia é desconhecida, mas pode estar relacionada à liberação de substâncias citotóxicas. Deve ser considerada em pacientes tratados com rituximab que apresentem febre, tosse e dispnéia sem evidência de infecção<sup>8</sup>.

Neutropenia tardia foi descrita, podendo ocorrer até vários meses após a administração de rituximab<sup>9,10</sup>.



O estado neutropênico pode durar de alguns dias a vários meses e recuperar espontaneamente ou com o uso de filgrastima<sup>9,11</sup>.

## MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS

As microangiopatias trombóticas são distúrbios oclusivos da microvasculatura caracterizados por anemia hemolítica causada por fragmentação eritrocitária e trombocitopenia devido ao aumento na agregação plaquetária e formação de trombos, que levam à alteração da microcirculação com redução da perfusão de órgãos. As duas condições mais relevantes são a síndrome hemolítico-urêmica e a púrpura trombocitopênica trombótica, sendo o comprometimento renal mais proeminente na primeira e o cerebral na segunda.

Enquanto a síndrome hemolítico-urêmica clássica, associada à diarreia, não costuma necessitar de maior terapia além da diálise, os casos atípicos oferecem maior dificuldade de manejo, recidivando com frequência e evoluindo com insuficiência renal crônica, sendo comum a recidiva pós-transplante, com perda do enxerto. A síndrome hemolítico-urêmica pode também ocorrer em associação com o uso de inibidores da calcineurina, oferecendo dificuldades terapêuticas após o transplante. O tratamento com plasmaférese oferece poucos resultados. Estão descritos um caso de recidiva de síndrome hemolítico-urêmica pós-transplante renal, não responsivo à plasmaférese, que apresentou estabilização após o uso de duas doses de rituximab<sup>12</sup>, e outro paciente com síndrome hemolítico-urêmica grave pós-transplante de medula óssea que respondeu ao rituximab<sup>13</sup>.

A púrpura trombocitopênica trombótica tem apresentação geralmente mais grave que a síndrome hemolítico-urêmica, com comprometimento renal frequente (infrequente?). O tratamento clássico consiste no uso de plasmaférese, com boa resposta na maioria dos pacientes, isolada ou associada a corticóides e outros imunossupressores. Os casos refratários e as recidivas apresentam dificuldade terapêutica e evoluem mal. Em 2002 foi descrito o primeiro caso de uso de rituximab em púrpura trombocitopênica trombótica refratária, com sucesso<sup>14</sup>. A partir de então, vários casos foram descritos, em que o uso de rituximab induziu remissão<sup>15-19</sup>. Scully *et al* publicaram uma série de 14 pacientes com primeira manifestação de púrpura trombocitopênica trombótica, não responsiva à plasmaférese, tratados com quatro doses de rituximab semanais, com resposta completa em todos os pacientes e sem recidivas<sup>20</sup>.

Heidel *et al* associaram rituximab à terapia clássica em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica refratária e/ou recidivante e obtiveram resposta de 100%, contra 65% nos pacientes que receberam a terapia clássica isolada, com uma mediana de sobrevivência sem doença de 3,8 anos, contra 0,1 ano no grupo do tratamento clássico<sup>21</sup>.

O uso do rituximab como profilaxia em casos recidivantes graves de púrpura trombocitopênica trombótica foi eficaz nos cinco pacientes descritos<sup>18</sup>.

## SÍNDROME NEFRÓTICA

O prognóstico da síndrome nefrótica é, em geral, bom, uma vez que a maioria das crianças é córtico-sensível. Aquelas crianças que apresentam recidivas frequentes ou são córtico-dependentes podem beneficiar-se do uso de agentes alquilantes ou ciclosporina. Entretanto, existe um grupo pequeno de pacientes que, apesar do uso contínuo de corticosteroide e imunossupressor, recidivam frequentemente. A necessidade contínua dessas medicações causa deficiência de crescimento e coloca o paciente em risco de infecções repetidas. Além de tudo, o tratamento a que essas crianças se submetem é bastante oneroso.

Publicações recentes de relato de casos em que foi usado rituximab em síndrome nefrótica córtico-dependente (glomerulosclerose segmentar e focal ou glomerulopatia por lesões mínimas) mostraram bons resultados em sua maioria<sup>22-26</sup> e estão sumarizadas no quadro 23.1. A dose utilizada de rituximab foi de 375mg/m<sup>2</sup>; no entanto, o número utilizado de doses variou de uma a quatro, com intervalos semanais<sup>27</sup>. Não foram relatados efeitos adversos. Os pacientes que responderam inicialmente e depois recidivaram receberam, a maioria, a segunda dose<sup>22</sup>.

Na nefropatia membranosa, o rituximab mostrou menor resposta, em torno de 25%<sup>28</sup>. Poucos artigos relatam o uso de rituximab em síndrome nefrótica secundária à glomerulosclerose segmentar e focal em rim nativo.

Entretanto, na síndrome nefrótica córtico-dependente, a recomendação para utilizar rituximab substituindo tratamentos estabelecidos como ciclofosfamida e ciclosporina não pode ser recomendada antes que mais estudos clínicos sejam realizados<sup>27</sup>.

## TRATAMENTO DE RECIDIVA DE GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PÓS-TRANSPLANTE

A recidiva de glomerulosclerose segmentar e focal após transplante renal varia de 20 a 60%. Várias estratégias terapêuticas têm sido propostas e há dados suficientes mostrando que o prognóstico da síndrome nefrótica recorrente sem tratamento é pior do que com tratamento<sup>29</sup>.

O manejo efetivo correntemente utilizado é a plasmaférese, que é um tratamento complexo, necessita de equipamento específico, é de alto custo e tem risco potencial de infecções<sup>30</sup>.

Recentemente foram publicados alguns trabalhos demonstrando resultado benéfico de rituximab na erradicação da proteinúria em recidiva de glomerulosclerose segmentar e focal pós-transplante em adultos<sup>31-33</sup>. Há relato, inclusive, de um caso de tratamento efetivo com rituximab após recidiva no segundo transplante<sup>34</sup>. Entretanto, uma série de quatro adultos com recidiva refratária à plasmaférese recebeu rituximab sem resposta<sup>35</sup>. Um sumário dos principais estudos relatando a resposta ao uso de rituximab pode ser visto no quadro 23.2.



Quadro 23.1 – Uso de rituximab em síndrome nefrótica.

Referência	Casos	Rituximab	Resultado
Fervenza <i>et al</i> <sup>28</sup>	15 adultos com NM resistente ao tratamento	375mg/m <sup>2</sup> , 4 doses	2 remissão completa, 6 parcial
Cravedi <i>et al</i> <sup>69</sup>	12 adultos com NM resistente ao tratamento	375mg/m <sup>2</sup> , 1x na semana, 4 doses	Remissão completa em 25%
Nakayama <i>et al</i> <sup>22</sup>	2 crianças com glomerulosclerose segmentar e focal córtico-resistente	375mg/m <sup>2</sup> , 1 dose	Remissão completa em 1 mês (1 recidivou em 8 meses, recebeu segunda dose e entrou em remissão)
Smith <i>et al</i> <sup>23</sup>	Paciente de 11 anos, recidivas em uso de pred + MMF + TAC	375mg/m <sup>2</sup>	Há 10 meses em remissão Sem medicação
Benz <i>et al</i> <sup>24</sup>	Paciente de 16 anos, recidivas em uso de TAC + pred	375mg/m <sup>2</sup> , 4 doses	Bem em uso de ciclosporina em baixa dose, sem recidiva
François <i>et al</i> <sup>25</sup>	Paciente de 23 anos, 30 recidivas	375mg/m <sup>2</sup>	Bem Em medicação
Gilbert <i>et al</i> <sup>26</sup>	Paciente dependente de prednisona, dose alta	375mg/m <sup>2</sup>	Bem por 9 meses, sem medicação. Depois recidivou

NM = nefropatia membranosa; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; TAC = tacrolimus; MMF = micofenolato mofetil; pred = prednisona.

Quadro 23.2 – Uso de rituximab em recorrência de GESF pós-transplante.

Referência	Caso	Rituximab	Resultado
Yabu <i>et al</i> <sup>35</sup>	4 adultos (glomerulosclerose segmentar e focal refratária à PP)	2.000-4.000mg	Sem resposta
Kamar <i>et al</i> <sup>31</sup>	2 adultos	375mg/m <sup>2</sup> , 2 e 4 doses	Remissão completa
Hristea <i>et al</i> <sup>32</sup>	1 adulto	375mg/m <sup>2</sup> , 2 doses + PP 10 sessões	Remissão completa
Meyer <i>et al</i> <sup>33</sup>	1 adulto	375mg/m <sup>2</sup> , 3 doses + IAD 10 sessões	Remissão completa
Gossmann <i>et al</i> <sup>34</sup>	1 adulto, segundo transplante com recidiva	375mg/m <sup>2</sup> , 2 doses	Remissão completa

GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; PP = plasmaférese; IAD = imunoadsorção.

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E VASCULITES SISTÊMICAS ANCA-POSITIVAS

As vasculites sistêmicas ANCA-positivas e o lúpus eritematoso sistêmico com nefrite são doenças inflamatórias de pequenos vasos com envolvimento multissistêmico e produção de auto-anticorpos. O prognóstico é ruim quando não tratadas e a insuficiência renal crônica terminal é uma complicação comum. O uso de medicações imunossupressoras e corticóides é efetivo em induzir remissão, mas a taxa de recidiva é alta e a toxicidade pelas drogas utilizadas é significativa. O tratamento com anticorpos que proporcionam a depleção de células B apresenta-se como alternativa terapêutica e o uso de rituximab nessas situações clínicas tem crescido ultimamente. Como terapia experimental, as publicações sobre o uso de rituximab em lúpus eritematoso sistêmico e vasculites ANCA-positivas limitam-se a séries retrospectivas e pequenos estudos prospectivos em pacientes com doença recidivante ou refratária. Os pacientes, na maioria, apresentaram boa resposta após o

tratamento em todos os estudos. O efeito da droga no seguimento a longo prazo e na manutenção de remissão sustentada ainda não foi descrito de modo satisfatório.

Todos os pacientes em cinco de seis estudos de uso de rituximab em vasculites ANCA-positivas alcançaram ao menos remissão parcial<sup>36-40</sup>. Em outro estudo, o rituximab induziu remissão em dois de oito pacientes<sup>41</sup>. Recidivas ocorreram entre 12 e 24 meses de tratamento e foram precedidas de aumento nos títulos de ANCA e recuperação das células B periféricas<sup>39</sup>.

Os relatos de uso de rituximab no lúpus eritematoso sistêmico também são encorajadores, com reposta ao menos parcial variando entre 50 e 100% nos casos de nefrite lúpica<sup>39,42-46</sup>. Revisão recente dos estudos publicados, em um total de 96 pacientes, mostrou que a maioria (75/96) apresentou resposta positiva, sendo que 23 entraram em remissão completa<sup>47</sup>. Entre os 96 pacientes descritos, 55 apresentavam nefrite, entre eles 49 obtiveram resposta ao menos parcial ao tratamento. Recidiva ocorreu em 15-65% dos pacientes de 6 a 23 meses após o tratamento<sup>39,42,48</sup>.

O retratamento de lúpus eritematoso sistêmico com rituximab parece ser eficaz, embora a duração da depleção de células B possa ter duração mais curta<sup>39</sup>.

## DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE

Receptores de transplante de órgãos sólidos apresentam incidência 20 a 120 vezes mais alta de linfoma não-Hodgkin do que a população geral<sup>49</sup>. As doenças linfoproliferativas pós-transplante apresentam-se frequentemente com início rápido, comportamento agressivo e tropismo por localização extranodal. A maioria das doenças linfoproliferativas pós-transplante têm origem em células B com antígeno CD20 na superfície, razão pela qual o rituximab passou a ser usado em seu tratamento, quando a tentativa inicial de redução de imunossupressão não é efetiva<sup>50-53</sup>.

Estudo multicêntrico retrospectivo com 32 pacientes mostrou resposta ao rituximab em 69% dos pacientes com doenças linfoproliferativas pós-transplante de células B após transplante de órgão sólido<sup>54</sup>. Um estudo multicêntrico prospectivo de uso de rituximab como monoterapia em doenças linfoproliferativas pós-transplante, incluindo 43 pacientes, mostrou resposta (total ou parcial) em 44% em 80 dias. Esta resposta foi sustentada em 68% dos pacientes ao final de um ano<sup>55</sup>. As falhas terapêuticas ou recidivas após a resposta inicial ao rituximab podem ser tratadas com quimioterapia, com resposta favorável<sup>56</sup>.

## REJEIÇÃO HUMORAL AGUDA EM TRANSPLANTE RENAL

A rejeição humoral aguda acontece em cerca de 20 a 30% dos episódios de rejeição aguda após transplante renal. Apresenta-se normalmente com disfunção grave do enxerto, com risco alto de perda. É menos responsiva ao tratamento convencional e compromete a sobrevida do enxerto. Novas opções terapêuticas estão surgindo e incluem plasmáfese, imunoglobulina por via intravenosa, imunoadsorção e rituximab<sup>57</sup>; no entanto, o protocolo ideal para o tratamento não está definido. O uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) para depletar células B e suprimir a produção de anticorpos está sendo usado como terapia de resgate em alguns casos de rejeição humoral aguda resistente ao corticóide e antilinfocitários<sup>58,59</sup>.

Um estudo piloto prospectivo em oito pacientes com rejeição humoral aguda, C4d+, para verificar a eficácia do uso de rituximab (375mg/m<sup>2</sup>/semana, 3-5 doses), concomitantemente com plasmáfese, esteróides, micofenolato mofetil e tacrolimus, demonstrou, ao final de 10 meses, sobrevivência do paciente e do enxerto de 100% e 75%, respectivamente. A função renal melhorou em seis casos, com redução em torno de 50% nos níveis de creatinina. Complicações infecciosas ocorreram em quatro pacientes<sup>60</sup>.

Steinmetz *et al* encontraram aglomerados de células B intra-renais em 56% das biópsias com rejeição aguda vascular e demonstraram a depleção completa dessas células após adição de rituximab ao tratamento convencional da rejeição<sup>61</sup>. A presença de agregados de células B foi igualmente demonstrada em biópsia de um menino de 12 anos com rejeição humoral grave, não-responsiva a corticóide e globulina antitímocítica. Resgate da rejeição e desaparecimento das células B na biópsia foram obtidos após o uso de dose única de rituximab<sup>62</sup>.

O rituximab também tem sido utilizado com sucesso, em associação com plasmáfese e/ou imunoglobulina, na dessensibilização de pacientes de alto risco imunológico com prova cruzada positiva<sup>63</sup>. Há, no entanto, relatos de insucesso<sup>64</sup>. Foram também descritos relatos do emprego de rituximab em transplante renal com incompatibilidade ABO, associado<sup>65</sup> ou substituindo<sup>66</sup> a esplenectomia, com bons resultados<sup>67,68</sup>.

## EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA DA SANTA CASA DE PORTO ALEGRE COM O USO DE RITUXIMAB

### DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS PÓS-TRANSPLANTE

A experiência com uso de rituximab em pacientes nefrológicos na Santa Casa de Porto Alegre foi iniciada em 2000, com o tratamento de uma caso de linfoma não-Hodgkin em um adolescente pós-transplante. Paralelamente ao uso de rituximab, foi modificada a imunossupressão, inicialmente tripla, para dupla com sirolimo e prednisona. O paciente evoluiu bem, com regressão das lesões, sem necessidade de quimioterapia. Não houve episódio de rejeição e o enxerto mantém boa função, após um seguimento de sete anos, sem recidiva da doença linfoproliferativa pós-transplante. Posteriormente, mais dois casos de doença linfoproliferativa pós-transplante foram tratados da mesma forma, com um seguimento de seis anos, ambos mantêm a função do enxerto e estão livres de recidiva da doença<sup>52</sup>.

### Rejeição aguda

Em 2006, uma menina de 6 anos de idade, submetida a retransplante renal após perda do primeiro enxerto por recidiva da síndrome hemolítico-urêmica teve quadro de rejeição aguda grave córtico-resistente, na vigência de indução com timoglobulina. O quadro não respondeu ao uso de imunoglobulina, evoluindo com fratura renal. Foi feita tentativa de resgate com rituximab, com ótima resposta, já havendo sinais de recuperação de função do enxerto logo após a primeira dose. No total, recebeu quatro doses semanais de 375mg/m<sup>2</sup>, tendo apresentado como única complicação infecção da loja renal. Após 23 meses de acompanhamento, mantém creatinina de 0,5mg/dL e sem sinais de recidiva da síndrome hemolítico-urêmica.

## Microangiopatia trombótica

Foi usado rituximab em uma paciente de 10 anos com história prévia de autotransplante de medula óssea que desenvolveu quadro de microangiopatia trombótica, com insuficiência renal e síndrome nefrótica. Não respondeu ao uso de plasmaférese e pulsoterapia com metilprednisolona. Após uso de rituximab, quatro doses, apresentou recuperação completa do quadro e mantém-se em remissão após 10 meses.

Mais recentemente, o rituximab foi usado em outra menina de 9 anos de idade que apresentou quadro de insuficiência renal aguda, associada a anemia hemolítica, trombocitopenia e isquemia mesentérica grave. Com a hipótese diagnóstica de microangiopatia trombótica, optou-se por uso primário de rituximab, dose única, sem plasmaférese, em função do quadro clínico grave. A menina evoluiu bem, embora lentamente, mas ainda não recuperou totalmente a função renal.

## Síndrome nefrótica

Utilizamos rituximab em três crianças nefróticas: uma com glomerulopatia por lesões mínimas e duas com glomerulosclerose segmentar e focal. Todos córtico-dependentes a altas doses e em uso de ciclosporina, e duas também utilizavam micofenolato sódico. Receberam uma dose de 375mg/m<sup>2</sup> de rituximab, após a qual permaneceram em remissão e foi possível reduzir as doses de imunossupressores e corticóide. Dois dos pacientes voltaram a necessitar das doses anteriores dos imunossupressores após curto espaço de tempo (três meses), e um deles recebeu uma segunda dose de rituximab, sem resultado. A terceira criança está em remissão, com dose mínima de imunossupressor, com evolução de seis meses.

## Recidiva de glomerulosclerose segmentar e focal pós-transplante

Três crianças (8, 10 e 16 anos de idade) com recidiva de glomerulosclerose segmentar e focal após o transplante renal foram tratadas com rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, dose única. A imunossupressão de indução consistiu de daclizumab em duas e timoglobulina em uma. As recidivas ocorreram nas primeiras 48 horas pós-transplante, e a dose de rituximab foi administrada imediatamente após o diagnóstico. A proteinúria desapareceu na primeira semana após o tratamento. Uma das crianças necessitou de uma segunda dose, após aumento transitório da proteinúria, com boa resposta. Todas se mantêm sem proteinúria com função renal normal após seguimento de 7, 5 e 3 meses.

## CONCLUSÃO

O rituximab é uma medicação promissora para ser utilizada em pacientes nefrológicos portadores de microangiopatia trombótica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome nefrótica, recidiva de glomerulosclerose segmentar e focal pós-transplante e rejeição humoral; entretanto, existem poucos trabalhos publicados e nenhum estudo clínico controlado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456-473.
2. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(Suppl 3): S19-S25.
3. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez J *et al*. Pathogenic study of anti-CD20 infusion-related severe refractory shock in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 111-115.
4. Harris HE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 224-225.
5. Rey J, Belmecheri N, Bouayed N *et al*. JC papovavirus leucoencephalopathy after first line treatment with CHOP and rituximab. *Haematologica* 2007; 92: e101.
6. Mavragani CP, Vlachoyiannopoulos PG, Kosmas N *et al*. A case of reversible posterior leucoencephalopathy syndrome after rituximab infusion. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1450-1451.
7. Rituxan warning. *FDA Consum* 2007; 41: 3.
8. Wägnar SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 916-919.
9. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003; 348: 2691-2694; discussion 2003; 348: 2691-2694.
10. Nitta E, Izutsu K, Sato T *et al*. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann Oncol* 2007; 18: 364-369.
11. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A *et al*. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol* 2003; 121: 913-918.
12. Yassa SK, Blessios G, Marinides G, Venuto RC. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for life-threatening hemolytic-uremic syndrome. *Clin Transplant* 2005; 19: 423-426.
13. Ostronoff M, Ostronoff F, Calixto R *et al*. Life-threatening hemolytic-uremic syndrome treated with rituximab in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 649-651.
14. Chemnitz J, Draube A, Scheid C *et al*. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* 2002; 71: 105-108.
15. Sallah S, Husain A, Wan JY, Nguyen NP. Rituximab in patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 834-836.
16. Millward PM, Bandarenko N, Chang PP *et al*. Cardiogenic shock complicates successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenia purpura with rituximab. *Transfusion* 2005; 45: 1481-1486.
17. Scott SM, Szczepiorkowski ZM. Rituximab for TTP. *Am J Hematol* 2005; 80: 87-88.
18. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A *et al*. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS-13 deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106: 1932-1937.
19. Darabi K, Berg AH. Rituximab can be combined with daily plasma exchange to achieve effective B-cell depletion and clinical improvement in acute autoimmune TTP. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 592-597.
20. Scully M, Cohen H, Cavenagh J *et al*. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136: 451-461.
21. Heidel F, Lipka DB, von Auer C *et al*. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost* 2007; 97: 228-233.
22. Nakayama M, Kamei K, Nozu K *et al*. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481-485.



23. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 893-898.
24. Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 794-797.
25. Francois H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 158-161.
26. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1698-1700.
27. Dotsch J, Muller-Wiefel DE, Kemper MJ. Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 3-7.
28. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB *et al.* Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117-125.
29. Cochat P. Is there a need for a multicenter study to determine the optimal approach to recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation? *Pediatr Transplant* 2001; 5: 394-397.
30. Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A *et al.* Plasmapheresis for recurrent posttransplant focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2006; 38: 1904-1905.
31. Kamar N, Faguer S, Esposito L *et al.* Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. *Clin Nephrol* 2007; 67: 250-254.
32. Hristea D, Hadaya K, Marangon N *et al.* Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int* 2007; 20: 102-105.
33. Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA. Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007; 20: 1066-1071.
34. Gossmann J, Scheuermann EH, Porubsky S *et al.* Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007; 20: 558-562.
35. Yabu JM, Ho B, Scandling JD, Vincenti F. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2008; 8: 222-227.
36. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005; 257: 540-548.
37. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC *et al.* Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 180-187.
38. Omdal R, Wildhagen K, Hansen T *et al.* Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 229-232.
39. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970-2982.
40. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G *et al.* Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1432-1436.
41. Aries PM, Lamprecht P, Gross WL. Rituximab in refractory Wegener's granulomatosis: favorable or not? *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 815-816.
42. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O *et al.* Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913-920.
43. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC *et al.* B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1542-1545.
44. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D *et al.* B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-2589.
45. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 550-557.
46. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopoulos O *et al.* Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83.
47. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int* 2007; 72: 676-682.
48. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S *et al.* Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-513.
49. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1767-1769.
50. Al-Akash SI, Al Makadma AS, Al Omari MG. Rapid response to rituximab in a pediatric liver transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disease and maintenance with sirolimus monotherapy. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 249-253.
51. Garcia VD, Bonamigo-Filho JS, Neumann J *et al.* Rituximab and rapamycin for posttransplant lymphoproliferative disease treatment: report of three cases. *Transplant Proc* 2002; 34: 2993-2995.
52. Garcia VD, Bonamigo Filho JL, Neumann J *et al.* Rituximab in association with rapamycin for post-transplant lymphoproliferative disease treatment. *Transpl Int* 2003; 16: 202-206.
53. Yedibela S, Reck T, Niedobitek G *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of Epstein-Barr virus-induced intrahepatic lymphoproliferative disorder following liver transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 197-201.
54. Milpied N, Vasseur B, Parquet N *et al.* Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 113-116.
55. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R *et al.* Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053-3057.
56. Trappe R, Riess H, Babel N *et al.* Salvage chemotherapy for refractory and relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after treatment with single-agent rituximab. *Transplantation* 2007; 83: 912-918.
57. Sureshkumar KK, Hussain SM, Carpenter BJ *et al.* Antibody-mediated rejection following renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 913-921.
58. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 625-633.
59. Alausa M, Almagro U, Siddiqi N *et al.* Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clin Transplant* 2005; 19: 137-140.
60. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C *et al.* Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1277-1280.
61. Steinmetz OM, Lange-Husken F, Turner JE *et al.* Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation* 2007; 84: 842-850.
62. Lehnhardt A, Mengel M, Pape L *et al.* Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *Am J Transplant* 2006; 6: 847-851.
63. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA *et al.* Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1017-1023.
64. Matignon M, Tagnaouti M, Audard V *et al.* Failure of anti-CD20 monoclonal antibody therapy to prevent antibody-mediated rejection in three crossmatch-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 2565-2567.



65. Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T *et al.* Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 254-260.
66. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76: 730-731.
67. Norden G, Briggs D, Cockwell P *et al.* ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation* 2006; 13: 148-153.
68. Saito K, Nakagawa Y, Suwa M *et al.* Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation* 2006; 13: 111-117.
69. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 932-937.

## PLASMAFÉRESE

Carlos Macieira  
Giovanna Parada  
Frederico Ruzany



## INTRODUÇÃO

Plasmáfereze é uma modalidade de depuração extracorporeal usada para a remoção de substâncias de alto peso molecular presentes no plasma; foi descrita pela primeira vez em 1975 por Lockwood *et al* em um caso de síndrome de Goodpasture<sup>1</sup>.

Entre as substâncias removidas por plasmáfereze podemos destacar: imunoglobulinas (síndrome de hiperviscosidade, macroglobulinemia de Waldenström e mieloma múltiplo), auto-anticorpos (*miastenia gravis*, doença do anticorpo antimembrana basal glomerular, vasculites sistêmicas, inibidores de fator VIII e púrpura trombocitopênica trombótica), lipoproteínas (hipercolesterolemia familiar homozigótica), imunocomplexos circulantes (glomerulonefrites por imunocomplexos) e substâncias com forte ligação às proteínas e toxinas ("tempestade" tireoidiana e toxina *Amanita phalloides*)<sup>2,3</sup>.

Neste capítulo apresentaremos evidências clínicas, mecanismos de ação, indicações, prescrições e complicações da plasmáfereze, bem como as bases técnicas de sua realização.

## MECANISMO DE AÇÃO

O objetivo principal é remover substâncias patogênicas de alto peso molecular, que não são dialisadas ou ultrafiltradas, possibilitando a resolução ou redução da atividade da doença. Tem como característica a eliminação rápida e eficaz de substâncias com meia-vida plasmática longa, com lenta depuração endógena, altamente tóxicas e resistentes à terapia convencional<sup>2</sup>.

As doenças auto-imunes representam a maioria dos casos a serem tratados, interromper ou reduzir a síntese de anticorpos patogênicos e modular a resposta imune celular pode contribuir para o sucesso do tratamento, entretanto, deve-se iniciar e manter a terapia imunossupressora direcionada à doença específica. Outro princípio importante a ser seguido é iniciar o mais breve possível a plasmáfereze, prevenindo dano adicional ao tecido afetado, o que pode contribuir positivamente na evolução da doença<sup>3</sup>.

Além da remoção de imunoglobulinas e proteínas, têm sido descritos, em estudos experimentais, efeitos adicionais relacionados à imunomodulação<sup>4-10</sup>: regulação do sistema reticuloendotelial, equilíbrio entre células T auxiliares tipos 1 e 2, melhora da função de linfócitos T supressores, aumento da produção de imunoglobulinas e de células do sistema imune.

## FARMACOCINÉTICA DAS IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas apresentam grande variedade de meia-vida, de distribuição entre o intra e o extravascular e taxas de re-acumulação no plasma. Compreender a cinética das proteínas plasmáticas é importante para o sucesso da terapêutica<sup>11,12</sup> (Tabela 24.1).

Tabela 24.1 - Volume de distribuição das imunoglobulinas.

Substância	Peso molecular	Intravascular (%)	Meia-vida (dias)
Albumina	69.000	40	19
IgG	180.000	50	21
IgA	150.000	50	6
IgM	900.000	80	5
LDL-colesterol	1.300.000	100	3-5

Adaptado de Hakin<sup>12</sup>.

A meia-vida da IgG é de 21 dias, enquanto a da IgM é somente de cinco dias<sup>13</sup>, a prescrição da plasmáfereze deve ser direcionada à proteína que se deseja remover e o quanto se pretende retirar dessa proteína.

Uma sessão isolada de plasmaférese diminui em 50 a 60% os níveis séricos dessas macromoléculas<sup>14</sup>. Nas doenças imunológicas, o foco é a remoção de IgG e IgM, sendo que 45% da primeira e 75% da segunda encontra-se no espaço intravascular<sup>15</sup>. Após 48 horas, a concentração plasmática de IgG retorna a 40% dos níveis anteriores à plasmaférese<sup>16</sup>.

O “fenômeno de rebote” é outro importante fator, além da síntese endógena de novas imunoglobulinas, e também é observado o reequilíbrio entre o extravascular e o intravascular, tanto por aumento da drenagem linfática como pela difusão através da parede capilar; essa taxa é de cerca de 1 a 2% por hora após uma única sessão. Com base nesses valores, cinco sessões de plasmaférese em 7 a 10 dias é suficiente para remover cerca de 90% do total inicial de IgG<sup>17</sup>.

### TÉCNICA

A retirada do plasma pode ser obtida através de centrifugação ou por filtros de alta permeabilidade; com base nesse princípio, desenvolveu-se os dois métodos usados na plasmaférese: centrífuga e plasmafiltro<sup>3,14,17</sup>.

Pelo método de centrifugação, utilizam-se centrífugas intermitentes ou contínuas que separam os componentes sangüíneos por gravidade, de acordo com a diferença de densidade. É o método mais usado nos Estados Unidos e apresenta a vantagem de retirada seletiva de células do sangue (leucocitoférese, eritrocitoférese, plaquetoférese). O fato de esses equipamentos estarem alocados em “bancos de sangue” pode representar um obstáculo à realização do procedimento. Outras desvantagens da centrifugação incluem: plaquetopenia, uso de citrato e maior custo financeiro<sup>18</sup>.

O uso de plasmafiltros baseia-se na permeabilidade das membranas, possibilitando a passagem das substâncias de acordo com o peso molecular e o tamanho dos poros. Diâmetros maiores de 0,2µm permitem a passagem de moléculas maiores de 3.000.000 daltos, suficientes para a remoção de imunocomplexos, imunoglobulinas, albumina e outras proteínas<sup>3,13</sup>. Os plasmafiltros apresentam vantagem significativa, por serem mais rápidos, mais eficazes e possibilitarem a realização do procedimento à beira do leito em pacientes graves<sup>19</sup>. A experiência dos nefrologistas com a realização de hemodiálise e outros métodos de depuração extracorpórea representam vantagens adicionais. As desvantagens são a necessidade de acesso venoso central e a remoção de solutos estar limitada à porosidade dos filtros<sup>20</sup>.

### PLASMAFÉRESE COM FILTRO EM MÁQUINA DE HEMODIÁLISE

Plasmaférese com filtros é realizada com máquina de hemodiálise, acesso venoso central, anticoagulação com heparina ou citrato e bombas de infusão de líquidos para administração da solução de reposição e drenagem do plasma filtrado<sup>20</sup>.

Todos os passos de preparo da máquina e do filtro são semelhantes ao da hemodiálise, o sangue é removido por uma bomba peristáltica, passa pelo plasmafiltro e retorna para o paciente. Monitores de pressão nas linhas arterial e venosa, pressão transmembrana, detector de ar e bombas de drenagem e infusão garantem a segurança da técnica (Fig. 24.1).

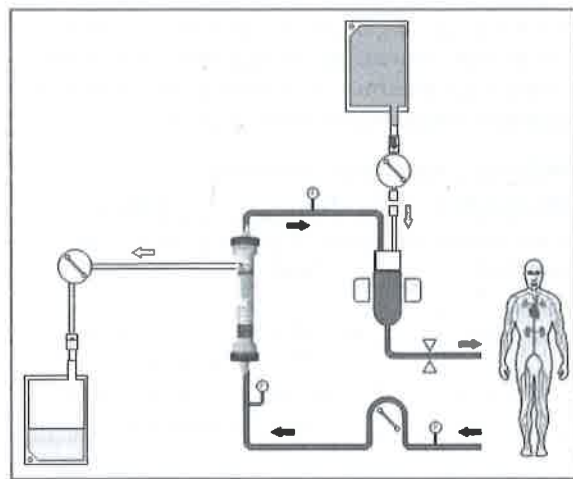


Figura 24.1 – Baseada em esquema da Asahi Company<sup>21</sup>.

Alguns cuidados são fundamentais para o sucesso do procedimento<sup>18,20,22</sup>:

- Lavar o filtro por gravidade, sem usar a bomba peristáltica, com 1.000 a 2.000mL de solução salina a 0,9% heparinizada (5.000UI/L).
- Não ultrapassar 100mmHg de pressão transmembrana<sup>18</sup>, de preferência manter abaixo de 75mmHg; manter o fluxo de sangue em torno de 50 a 200mL/min; fluxo da bomba de sangue muito baixo pode causar coagulação do sistema e do filtro, enquanto fluxo alto e pressão transmembrana maior que 100mmHg podem causar hemólise.
- Monitorização rigorosa da pressão arterial, para evitar hipovolemia ou choque, infusão concomitante da solução de reposição na mesma quantidade de plasma que está sendo removido (exceto nos casos com insuficiência renal).
- Dosagem adequada do anticoagulante e controle periódico pelo tempo de coagulação ativado.
- Limitar a velocidade de drenagem do plasma em 30 a 50% do fluxo de sangue, sob o risco de aumentar muito o hematócrito no segmento pós-filtro e acabar por coagular o sistema.

Estão disponíveis no mercado nacional duas marcas de plasmafiltros, PlasmaFlux® (*Fresenius Medical Care*) e Plasmaflo® (*Asahi Kasei Medical*), informações podem ser obtidas em seus sites na internet<sup>21,23</sup>.

O acesso vascular é exatamente igual ao usado em hemodiálise, devendo ser implantado um cateter venoso central tipo duplo-lúmen, com a técnica apropriada e os cuidados necessários inerentes ao método<sup>18</sup>. Quan-

do houver indicação de plasmáfereze por longo período, devido à característica da doença a ser tratada, há indicação de acesso vascular definitivo<sup>3,24</sup>.

Heparina é o anticoagulante mais comumente usado, e seu coeficiente de remoção por plasmáfereze é de 1,0 (100%)<sup>20</sup>. Além da dose já citada para a lavagem do plasmafiltro, deve-se administrar uma dosagem inicial de ataque e uma dose de manutenção, monitorizando com tempo de coagulação ativado. Deve-se aumentar a dose de heparina caso haja redução nos níveis de hematócrito, o que aumenta o volume de plasma removido e conseqüentemente da heparina<sup>25</sup> (Tabelas 24.2 e 24.3).

Tabela 24.2 – Anticoagulação na plasmáfereze.

Recomendações	Dose	Cuidados
Lavar o sistema com soro fisiológico a 0,9%, 2L	5.000U/L por 10 a 20min	Desprezar volume do circuito
Dose inicial	50-70UI/kg (-5.000UI)	Ajustar conforme tempo de coagulação
Manutenção	5-20UI/kg (-1.500UI)	Medir tempo de coagulação de 30-30min

Tabela 24.3 – Tempo de coagulação na plasmáfereze.

Teste	Valor basal	Durante	Final
Tempo de coagulação ativada	120-150s	200-250	180
Tempo de coagulação de Lee-White	4-8min	20-30	10-15

Nos pacientes com contra-indicação ao uso de heparina pode-se usar anticoagulação com citrato. Um esquema simples apresentado por Hester *et al* utiliza o ACD-A como fonte de citrato<sup>26</sup>.

Citrato na fórmula do ACD-A (21mg/mL de citrato total) pode ser usado em infusão de 1mL/kg/min, não ultrapassando 1,8mL/kg/min em proporção ao fluxo de sangue (Tabela 24.4).

Tabela 24.4 – Anticoagulação com citrato.

Fluxo de sangue total	Proporção ACD-A/fluxo de sangue
0,9 × peso/kg	1:10
1,3 × peso/kg	1:15
1,7 × peso/kg	1:20
2,0 × peso/kg	1:25

Assim, para um fluxo de 125mL/min (peso 62,5kg) o citrato deve ser infundido a 5mL/min (1:25). Devem-se acompanhar sintomas de parestesias ou arritmias e reverter com cálcio por via intravenosa.

## VOLUME PLASMÁTICO

A prescrição da plasmáfereze varia de acordo com a doença a ser tratada, em geral remove-se de uma a duas vezes o volume plasmático circulante, sendo indispensável estimá-lo adequadamente. Existem várias fórmulas baseadas no peso, altura e hematócrito<sup>3,17,27</sup>:

Fórmula de Buffaloc:

$$\text{Volume sanguíneo} \times (1 - \text{hematócrito em decimal})$$

Sendo: volume sanguíneo = peso/kg × 70mL

Na prática clínica, considera-se o volume plasmático aproximadamente 35 a 40mL/kg de peso, uma forma menos complexa e de fácil memorização. Pacientes com hematócrito normal (40-45%) estima-se em 35mL/kg, enquanto para níveis menores usa-se 40mL/kg<sup>3</sup>.

## SOLUÇÕES DE REPOSIÇÃO

Em geral, repõe-se a volemia com soluções de cristalóides, soluções de albumina, plasma fresco congelado ou expansores plasmáticos. A escolha da solução de reposição varia de acordo com as condições clínicas do paciente, a doença a ser tratada e o tipo disponível no serviço<sup>28</sup>.

Fridey e Kaplan relatam o uso de albumina a 5% na maioria das situações, solução salina isolada nos casos de hiperviscosidade e plasma fresco congelado para púrpura trombocitopênica trombótica e, caso haja restrições econômicas, usar albumina a 5% e solução salina<sup>17</sup>.

Sugerimos reposição de um terço do volume retirado com cristalóide (Ringer-lactato e/ou solução salina a 0,9%) e dois terços com colóides (albumina a 5% e/ou plasma fresco congelado), o que é suficiente para manter a concentração plasmática de albumina em 3,5g/L, sem repercussão sobre a pressão oncótica do plasma<sup>17,29</sup>.

Albumina a 5%: 100mL de albumina a 20% + 400mL de solução salina a 0,9% ou Ringer-lactato

Deve-se ter atenção especial com as conseqüências da remoção de fatores da coagulação pela plasmáfereze. Após a terceira ou quarta sessão, em casos de remoção de mais de duas vezes o volume plasmático, ou em sessões diárias, esses fatores podem estar com níveis bastante reduzidos. A monitorização é realizada com dosagem do fibrinogênio sérico, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcialmente ativado. Se o valor do fibrinogênio for inferior a 125mg/dL e o tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcialmente ativado forem superiores a 1,5 vez o normal, é recomendado repor o um terço final com plasma fresco congelado<sup>3,17,24</sup>.

Reposição na depleção dos fatores de coagulação:

1/3 soro fisiológico a 0,9% + 1/3 albumina a 5% + 1/3 plasma fresco congelado

## INDICAÇÕES E PRESCRIÇÃO

A plasmáfereze tem sido usada em tratamentos de doenças neurológicas, hematológicas, inflamatórias e alterações metabólicas.

Segundo a *American Association of Blood Banks* (AABB) e a *American Society for Apheresis* (ASFA), as doenças neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré ou *miastenia gravis*, correspondem à metade dos casos de indicação de plasmáfereze<sup>2</sup>. Conforme o *Canadian Apheresis Group*, as principais indicações incluem



púrpura trombocitopênica trombótica, *miastenia gravis* e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, seguidas por macroglobulinemia de Waldenström e síndrome de Guillain-Barré.

As indicações de plasmaférese são divididas em categorias, conforme as evidências derivadas de estudos clínicos controlados. A categoria I inclui doenças nas quais a plasmaférese é indicação inicial e aceitável, sem necessariamente ser mandatória. Na categoria II, a indicação para plasmaférese é geralmente aceita, entretanto, é considerada como adjuvante a outro tipo de terapia primária. A categoria III inclui doenças nas quais a plasmaférese não está claramente indicada, e a IV, quando ela não é eficaz<sup>2,30,31</sup> (Quadro 24.1).

Entre as três principais formas de glomerulonefrite rapidamente progressiva temos: tipo I, mediada por anticorpo antimembrana basal glomerular; tipo II, por imunocomplexos; e tipo III, pauciimune.

### SÍNDROME DE GOODPASTURE E GLOMERULONEFRITE POR ANTICORPO ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

A doença glomerular mediada por anticorpo antimembrana basal glomerular ou síndrome de Goodpasture está associada ao auto-antígeno contra a cadeia  $\alpha 3$  do colágeno tipo IV, presente na membrana basal dos glomérulos e dos alvéolos pulmonares<sup>32</sup>. A indicação para plasmaférese deve-se à necessidade de rápida remoção extracorpórea do anticorpo antimembrana basal glomerular. Está indicada na fase inicial da doença, quando a creatinina está abaixo de 7mg/dL, pois a resposta terapêutica está relacionada com o nível sérico de creatinina no momento do diagnóstico<sup>33</sup>.

Nos pacientes que iniciam suporte dialítico, devido à baixa probabilidade de recuperação da função renal, os riscos da imunossupressão sobrepõem seus potenciais benefícios. Entretanto, para pacientes jovens, com evidências de crescentes recentes à biópsia renal e ainda sem anúria, a terapia agressiva pode ser considerada. A presença de hemorragia pulmonar é outra indicação de tratamento intensivo pela plasmaférese, independente da função renal<sup>32</sup>.

Alguns grupos indicam plasmaférese diária no início do tratamento, com manutenção de sessões intermitentes na segunda semana devido à persistência de baixos títulos de anticorpo antimembrana basal glomerular circulantes e necessidade de tempo para os efeitos das drogas imunossupressoras.

A plasmaférese deve ser iniciada 24 horas após a realização de biópsia renal devido ao risco de sangramento. Entretanto, se houver suspeita clínica importante para a doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (perda acelerada da função renal, hemorragia pulmonar), deve-se iniciar a plasmaférese antes da biópsia, deixando sua realização para após a redução dos níveis séricos de anticorpos.

### GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA PAUCIIMUNE

As vasculites de pequenos vasos como granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica e vasculite limitada ao rim podem estar associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) circulantes. A vasculite renal é a manifestação grave mais comum das vasculites de pequenos vasos; são responsáveis por 80% dos

Quadro 24.1 – Indicações para plasmaférese: categorias de acordo com nível de evidências<sup>31</sup>.

Categoria I	Terapia eficaz	
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda ou crônica	Síndrome de Guillain-Barré	Doença do anticorpo antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)
Púrpura trombocitopênica trombótica	<i>Miastenia gravis</i>	Hipercolesterolemia familiar (absorção seletiva)
Polirradiculoneuropatia desmielinizante	Púrpura pós-transfusional	Transplante de medula ABO incompatível
Categoria II	Eficaz como terapia coadjuvante	
Doença da aglutinação fria	Inibidores dos fatores de coagulação	Crioglobulinemia
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Insuficiência renal aguda devido a mieloma múltiplo	Síndrome de hiperviscosidade ou paraproteinemia do mieloma
Síndrome miastênica de Lambert-Eaton	Doença desminealizante inflamatória aguda do sistema nervoso central	Polineuropatia com IgM (com ou sem Waldenström)
Coréia de Sydenham	Hipercolesterolemia familiar	Desordens neuropsiquiátricas pediátricas auto-ímmunes
Categoria III	Eficiência discutível/benefícios esporádicos	
Anemia aplástica	Lúpus eritematoso sistêmico	Síndrome hemolítico-urêmica
Glomerulosclerose segmentar e focal	Sensibilização no transplante	Esclerose múltipla recidivante ou progressiva
Vasculites	Anemia hemolítica auto-ímmune	Esclerodermia ou esclerose sistêmica progressiva

casos de glomerulonefrite rapidamente progressiva, cuja evolução para insuficiência renal crônica pode e deve ser prevenida<sup>34,35</sup>.

A associação de ciclofosfamida e prednisona leva à remissão da doença em 80 a 90% dos pacientes<sup>36</sup>. Entretanto, quando há insuficiência renal grave, a evolução é menos favorável, com apenas 50% de sobrevida com função renal independente de diálise após um ano<sup>34</sup>.

Pequenos estudos, em pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva sem anticorpo antimembrana basal glomerular, têm sido realizados<sup>37-39</sup>. Pusey *et al*<sup>37</sup>, em estudo randomizado com 48 pacientes, mostraram potencial benefício quando plasmaférese foi utilizada em associação com terapia imunossupressora convencional nos grupos de pacientes em terapia dialítica, porém sem diferença entre os pacientes com creatinina inicial menor que 5,8mg/dL.

Estudo realizado por Zauner *et al*<sup>40</sup> em pacientes após 10 anos do diagnóstico de glomerulonefrite rapidamente progressiva com creatinina inicial média de 4,47mg/dL, a plasmaférese não mostrou benefício a curto ou longo prazo quando comparada ao uso de imunossupressão isolada. Foi encontrada relação inversa entre número de glomérulos com crescentes e sobrevida livre de diálise. Pacientes com mais de um terço dos glomérulos totalmente esclerosados tornaram-se dependentes de diálise ou morreram após 24 meses. A gravidade da fibrose intersticial também aparece fortemente relacionada com a evolução para diálise<sup>40,41</sup>.

O MEPEX, conduzido pelo grupo EUVAS (*European Vasculitis Study*), estudo randomizado e controlado, comparou a plasmaférese com metilprednisolona (pulsoterapia) associadas ao tratamento-padrão com ciclofosfamida e prednisona em pacientes com vasculite renal grave (creatinina > 5,8mg/dL), encontrando benefício da plasmaférese sobre a metilprednisolona na sobrevida e independência de diálise, além da redução do risco de progressão para insuficiência renal crônica. A redução de risco para insuficiência renal crônica em 24% no grupo da plasmaférese é de importância clínica em vista do custo financeiro, morbidade e mortalidade por insuficiência renal crônica, sendo o benefício da plasmaférese muito superior a seu custo<sup>35</sup>.

Um subgrupo de pacientes desse estudo foi avaliado e estimado; após um ano do diagnóstico, sobre a probabilidade de os pacientes em diálise recuperarem a função renal *versus* a de permanecerem em diálise ou morrerem. Esse estudo mostra a terapia com plasmaférese como um preditor para a independência de diálise em 12 meses. No tratamento com metilprednisolona se há atrofia tubular grave e menos de 18% dos glomérulos normais, o risco de morte relacionado à terapia excede a chance de recuperação renal. Para pacientes com atrofia tubular grave tratados com plasmaférese, o risco de morte relacionado à terapia supera a chance de recuperação renal apenas quando menos de 2% dos glomérulos são normais<sup>42</sup>.

A plasmaférese não se justifica nas formas menos graves das glomerulonefrites pauciimunes, mas representa importante terapia adjuvante nas formas com grave comprometimento renal (creatinina > 5,8mg/dL)<sup>40,42</sup>.

## PÚRPURA DE HENoch-SCHÖNLEIN

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos com depósito de IgA e presença de sintomas sistêmicos. Possui apresentação aguda, mais freqüente em crianças e o prognóstico é predito pela gravidade do acometimento renal. Corticosteróides por via oral, drogas citotóxicas, anticoagulantes, drogas antiplaquetárias, pulsoterapia com metilprednisolona e plasmaférese têm sido usados isoladamente em diferentes combinações<sup>43,44</sup>.

A eficácia da plasmaférese é influenciada pela capacidade para remover fatores patogênicos e pelo grau de reversibilidade do dano já presente, por isso deve ser iniciada precocemente. Pacientes com achados histológicos crônicos, como formação de crescentes fibróticos, glomerulosclerose avançada e fibrose intersticial e atrofia tubular, não são candidatos à plasmaférese.

Para esclarecer o envolvimento terapêutico da plasmaférese em pacientes com nefrite por púrpura de Henoch-Schönlein, crianças com glomerulonefrite rapidamente progressiva por púrpura de Henoch-Schönlein foram tratadas com plasmaférese isoladamente por Hattori *et al*<sup>45</sup>. A plasmaférese comparada com pulsoterapia são similares, ambas superiores ao tratamento conservador, com esteróides, citotóxicos e anticoagulantes. O uso de pulsoterapia seguido por prednisona, ciclofosfamida e dipiridamol é a escolha de primeira linha; entretanto, o uso de drogas citotóxicas para crianças pode potencializar o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas a longo prazo e causar lesão das gônadas. A plasmaférese pode ser uma alternativa ao uso dessas drogas ou propiciar a redução da dose cumulativa.

Na púrpura de Henoch-Schönlein do adulto, o envolvimento renal ocorre em 30 a 80%, com evolução para doença renal crônica em aproximadamente 30% dos pacientes, estando freqüentemente relacionada com doenças malignas<sup>46</sup>. Apesar de o curso típico da doença renal associada a púrpura de Henoch-Schönlein em adultos progredir em meses, uma minoria dos pacientes apresenta-se com glomerulonefrite rapidamente progressiva. O uso da plasmaférese no tratamento de glomerulonefrite por púrpura de Henoch-Schönlein necessita de mais estudos.

Não existem evidências suficientes para o uso de plasmaférese no tratamento adjuvante na nefropatia por IgA<sup>47,48</sup>.

## NEFRITE LÚPICA

Estudos prospectivos, randomizados e controlados foram realizados sem comprovar o benefício quando a plasmaférese é adicionada à terapia imunossupressora-padrão para nefrite lúpica<sup>49-51</sup>. O uso de plasmaférese pode ser considerado em situações especiais, como na síndrome nefrótica resistente à ciclofosfamida, gestação, contra-indicação de drogas citotóxicas, hiperviscosidade, crioglobulinemia, hemorragia pulmonar, comprometimento do sistema nervoso central e púrpura trombocitopênica trombótica.

Existem relatos de plasmaférese na remoção de anticorpo antifosfolipídio para evitar aborto espontâneo e no tratamento de síndrome antifosfolipídio catastrófica<sup>33</sup>.

## CRIOGLOBULINEMIA

Crioglobulinemia é classificada como: tipo I, composta apenas por imunoglobulina monoclonal; tipo II (mista) contendo uma mistura de IgG policlonal e fator reumatóide IgM monoclonal; e tipo III (policlonal)<sup>52</sup>. A do tipo I é usualmente encontrada em associação com mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström ou outras doenças linfoproliferativas malignas. As crioglobulinemias mistas (tipos II e III) podem ser essenciais ou secundárias, dependendo da presença ou não de doenças infecciosas, imunológicas ou neoplásicas associadas. Na maioria dos casos, estão associadas à hepatite por vírus C (HCV).

A plasmaférese foi proposta, há mais de 25 anos, para reduzir a crioglobulina circulante, limitando seu depósito tecidual e potencialmente restaurando a função do sistema reticuloendotelial. Diferentes estudos mostraram resultados positivos, com benefício da plasmaférese na redução da proteinúria e melhora da função renal e da sobrevida. Entretanto, sugerem que ela seja reservada a pacientes com evidências clínicas ou histológicas de doença grave e aguda<sup>11</sup>. Em recente revisão do tratamento de glomerulonefrite por HCV, Kamar *et al*<sup>53</sup> consideram o uso de plasmaférese durante a fase aguda, associada a pulsos de corticóides, para remover crioglobulinas circulantes e tratar as lesões glomerulares.

Considerando a demora na resposta clínica após o início da terapia com interferon na doença associada ao HCV, a plasmaférese pode ser usada como terapia imediata para doença sistêmica grave ou nefrite aguda<sup>33,54-56</sup>.

Apesar da ausência de estudos randomizados, existe consenso geral de que a plasmaférese tem função como tratamento adjuvante na crioglobulinemia com manifestações graves e ativas.

Novas técnicas de remoção seletiva de crioglobulina permitem a minimização de reposição de fluidos; entretanto, essas técnicas ainda são caras e mais estudos clínicos devem ser desenvolvidos para determinar sua eficácia.

## PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA E SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

Púrpura trombocitopênica trombótica é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, acompanhada de trombose microvascular. O uso de plasmaférese pode induzir remissão em 80% dos pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica idiopática<sup>57</sup>.

Análise retrospectiva demonstrou que o nível de inibidores de uma metaloproteinase plasmática chamada ADAMTS-13 está baixo na maioria dos pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica. A efetividade da plasmaférese tem sido atribuída à remoção de anticorpos anti-ADAMTS-13 e restabelecimento da ati-

vidade da ADAMTS-13. Entretanto, também parece ter efeito em pacientes que não têm deficiência grave na atividade dessa enzima<sup>58-60</sup>.

O reconhecimento precoce da púrpura trombocitopênica trombótica é importante, pois está associada à elevada taxa de mortalidade quando não tratada; por isso, apenas a anemia hemolítica microangiopática e a trombocitopenia são requeridas como critérios de diagnóstico para o início do tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica. Outras condições como hipertensão maligna, pré-eclâmpsia grave, sepse e câncer disseminado são diagnósticos diferenciais que devem ser afastados<sup>59</sup>.

Plasmaférese é o tratamento de escolha na púrpura trombocitopênica trombótica durante a gravidez devido ao grave prognóstico materno-fetal, independente da possibilidade da remoção de hormônios importantes na manutenção da gestação.

Uma série de casos sugeriu que o criosupernadante do plasma, deficiente em fator de von Willebrand, poderia ser superior à reposição com plasma fresco na plasmaférese, não confirmado por pequeno estudo randomizado. Plasma fresco congelado permanece como solução de reposição<sup>61</sup>.

A plasmaférese diária deve ser continuada até a contagem de plaquetas normalizar, usualmente 7 a 10 sessões são necessárias para remissão. O uso de corticosteroide é indicado na púrpura trombocitopênica trombótica idiopática<sup>59</sup>.

Crianças com anemia microcítica hemolítica, trombocitopenia e anormalidades renais apresentam síndrome hemolítico-urêmica e, atualmente, 91% delas sobrevivem com cuidados de suporte sem plasmaférese. A dificuldade da plasmaférese em crianças sobrepõe seu benefício na maioria dos casos, mas essa pode ser requerida quando a terapia de suporte não evita a rápida piora clínica<sup>59</sup>.

## PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA

No quadro 24.2 apresentamos os tipos de púrpura trombocitopênica trombótica adquirida e suas opções terapêuticas<sup>59,62</sup>.

## MIELOMA MÚLTIPLO

A plasmaférese é utilizada para reduzir rapidamente a concentração plasmática de proteínas de cadeias leves em pacientes com comprometimento da função renal<sup>63</sup> e na síndrome de hiperviscosidade aguda associada ao mieloma<sup>64</sup>.

Dois pequenos estudos randomizados, com 29 e 21 pacientes, discutem o benefício da plasmaférese na insuficiência renal aguda em consequência do mieloma múltiplo<sup>65,66</sup>. O estudo de Zucchelli *et al*<sup>65</sup> concluiu que a plasmaférese associada à quimioterapia remove rapidamente grandes quantidades de cadeias leves, melhorando a função renal e sobrevida a longo prazo. O estudo de Johnson *et al*<sup>66</sup> afirma que, quando há nefropatia do mieloma avançada, a plasmaférese não representa benefício ao tratamento. O fator que determina irrever-



**Quadro 24.2** – Tipos de púrpura trombocitopênica trombótica adquirida e suas opções terapêuticas<sup>59,62</sup>.

Gravidez	Plasmaférese, imunossupressão pode ser apropriada
Doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de anticorpos antifosfolípidios, esclerodermia)	Imunossupressão, plasmaférese pode ser apropriada
Pródromo de diarreia hemorrágica (bactéria produtora de shiga toxina – <i>E. coli</i> O157:H7)	Crianças: terapia de suporte Adultos: plasmaférese pode ser apropriada Imunossupressão não necessária
Toxicidade por droga – imunomediada	Plasmaférese pode ser apropriada Imunossupressão não necessária
Toxicidade por droga – dose cumulativa	Suspender a droga. Uso de plasmaférese ou qualquer outro tratamento é desconhecido
Trasplante de células hematopoéticas	Uso de plasmaférese é desconhecido

sibilidade da insuficiência renal é a intensidade de cilindros formados. Estudo maior, prospectivo, randomizado, com 104 pacientes, comparou a terapia convencional associada à plasmaférese com terapia convencional isolada, não encontrando benefício da plasmaférese na redução de óbitos, dependência de diálise ou ritmo de filtração glomerular<sup>67</sup> abaixo de 30mL/min por 1,73m<sup>2</sup>. Esse estudo questiona os *guidelines* e recomendações terapêuticas que endossam o uso da plasmaférese na insuficiência renal aguda do mieloma múltiplo de diagnóstico recente<sup>31,64,68,69</sup>.

A plasmaférese não deve ser indicada de rotina, pois não existe consenso sobre benefício adicional ao atual tratamento quimioterápico no manejo da insuficiência renal aguda do mieloma múltiplo<sup>70,71</sup>.

## PLASMAFÉRESE NO TRANSPLANTE

### Recorrência de doença renal primária pós-transplante

Algumas doenças primárias podem recorrer após o transplante renal, entre essas podemos citar a glomerulose segmentar e focal, glomerulonefrite por IgA e membranoproliferativa, todas com possível benefício terapêutico da plasmaférese. A síndrome hemolítico-urêmica pode recorrer em 40 a 60% das vezes, e conta com resultados positivos da plasmaférese<sup>33,72</sup>.

### Glomerulose segmentar e focal recorrente

A glomerulose segmentar e focal ocorre em 15 a 55% dos pacientes após o transplante renal, geralmente no primeiro mês. Acredita-se que na maioria deva-se à presença de fator circulante, possivelmente uma citocina ligada a imunoglobulinas, que altera a permeabilidade glomerular às proteínas. O tratamento com plasmaférese pode reduzir a proteinúria ou induzir à remissão completa, aumentando a sobrevida do enxerto<sup>33</sup>.

Alguns estudos não-controlados associam a plasmaférese com ciclosporina ou ciclofosfamida<sup>73</sup>. Com base nas publicações atuais, conclui-se que a plasmaférese pode ser efetiva no tratamento da glomerulose segmentar e focal recorrente se indicada precocemente, ao início da proteinúria e antes de haver hialinose ou achados histológicos mais graves<sup>74</sup>.

O uso de plasmaférese para o tratamento de glomerulose segmentar e focal em rim nativo não está estabelecido, mas pode oferecer benefício na forma primária recidivante e resistente<sup>75,76</sup>.

### Rejeição

O tratamento da rejeição aguda humoral tem sido realizado de diferentes formas, associação de plasmaférese com tacrolimus e micofenolato de mofetil, experiência com imunoglobulina por via intravenosa isoladamente ou combinada com plasmaférese. Imunoabsorção com proteína A em receptores pré-sensibilizados apresenta sucesso de 80% de sobrevida de enxerto<sup>77</sup>, e seu uso para tratamento de rejeição aguda humoral C4d também parece ser positivo<sup>78</sup>.

Estudo recente demonstra que o uso do rituximab na rejeição humoral aguda é relevante quando associado com plasmaférese, esteróide e micofenolato de mofetil/tacrolimus<sup>79</sup>.

Análises retrospectivas mostram que o diagnóstico precoce e o tratamento da rejeição aguda humoral com plasmaférese e imunoglobulina por via intravenosa estão associados com excelentes resultados. Deve-se realizar biópsia precocemente (três a cinco dias pós-transplante) em pacientes de risco para rejeição humoral com função retardada do enxerto. Se pelo exame histopatológico houver suspeita de componente humoral, repete-se a prova cruzada e inicia-se plasmaférese e imunoglobulina por via intravenosa<sup>80</sup>.

Estudo de Stegall *et al* em pacientes com prova cruzada positiva mostra que a associação de imunoglobulina por via intravenosa com plasmaférese, quando comparada dose única elevada de imunoglobulina por via intravenosa, leva à dessensibilização e à menor frequência de rejeição humoral<sup>81</sup>. Com base nesse estudo e dos previamente publicados, sugere-se uso de plasmaférese e imunoglobulina por via intravenosa para os pacientes com rejeição aguda humoral<sup>82</sup>. A plasmaférese deve ser realizada até melhora clínica da função renal.

### SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A eficácia da plasmaférese em algumas doenças neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e doenças polineuropáticas paraproteïnêmicas, tem sido demonstrada em estudos randomizados e controlados com elevado nível de evidência.

Respostas imunes humorais e celulares aberrantes estão envolvidas na patogênese da síndrome de Guillain-Barré, e a plasmaférese pode remover esses anticorpos. O uso da plasmaférese está bem estabelecido por estudos randomizados e controlado<sup>24</sup>.



Revisão sistemática de seis estudos controlados, randomizados, envolvendo 649 pacientes, concluiu que na apresentação leve da doença duas sessões são significativamente superiores a nenhuma, na doença moderada quatro sessões são superiores a duas e na grave, seis sessões não diferem de quatro; reposição com solução de albumina a 5% é superior ao plasma fresco congelado. Apresenta melhores resultados se iniciada nos primeiros sete dias de doença, mas possui benefício mesmo quando utilizada em pacientes com até 30 dias de doença. O valor da plasmáfereze em crianças menores de 12 anos não é conhecido<sup>83,84</sup>.

Outra revisão sistemática realizada por Hughes *et al*<sup>85</sup> confirma os benefícios da plasmáfereze, especialmente na diminuição de episódios de recidiva e, a longo prazo, em pacientes adultos gravemente acometidos. Plasmáfereze e imunoglobulina por via intravenosa possuem igual eficácia no tratamento da síndrome de Guillain-Barré, entretanto, sua combinação não mostra benefício adicional.

### MIASTENIA GRAVIS

A *miastenia gravis* é uma doença auto-imune da junção neuromuscular, clinicamente caracterizada por fraqueza muscular e fadiga. A variante mais comum dessa doença é mediada por auto-anticorpos circulantes dirigidos contra o receptor acetilcolina nicotínico. O tratamento inclui timentomia, inibidores da acetilcolina esterase, corticóides, imunossuppressores, plasmáfereze e imunoglobulina por via intravenosa. O efeito benéfico da plasmáfereze deve-se à eliminação dos auto-anticorpos e a outros fatores humorais circulantes que causam a doença<sup>24</sup>.

Não existem trabalhos randomizados e controlados que determinem o benefício da plasmáfereze, a curto ou longo prazo, no tratamento da *miastenia gravis*, apenas algumas séries reportam seu benefício a curto prazo, especialmente quando na crise miastênica<sup>86</sup>.

### COMPLICAÇÕES

A incidência pode variar de 1,6 a 25%, sendo de 0,5 a 3,1% de complicações graves. Estão relacionadas ao uso de cateter venoso central, anticoagulação, depleção de fatores de coagulação, soluções de reposição e instabilidade hemodinâmica. Hemólise pode estar presente quando se usam plasmafiltros. A taxa de mortalidade é baixa, não ultrapassando 0,1% nos relatos de literatura<sup>87</sup>.

Norda *et al*, em estudo retrospectivo com mais de 14.000 procedimentos, encontraram incidência de complicações de 3,7 a 4,4%, interrupção da plasmáfereze em apenas 1% e nenhum evento fatal. Os efeitos adversos mais observados foram: parestesias, hipotensão, urticária, calafrios e náuseas<sup>88</sup>.

Instabilidade hemodinâmica é causada principalmente pela remoção de grandes quantidades de líquido do espaço intravascular e ocorre mais frequentemente em pacientes submetidos a tratamento por centrífuga, em que há grande retirada de volume sanguíneo. Síncope vasovagal, uso de soluções hiponcóticas, reposição

volêmica inadequada, anafilaxia e arritmias cardíacas também podem ser causas de hipotensão<sup>87</sup>. O uso de plasmafiltro com reposição volêmica simultânea à retirada de plasma torna o procedimento mais seguro.

Os riscos relacionados ao acesso vascular são decorrentes do uso de cateter venoso central. Hematoma local ou retroperitoneal, pneumotórax, infecção e trombose são os mais frequentes, podendo ocorrer em 0,002 a 4% dos pacientes<sup>13,18</sup>.

Apesar de raros, distúrbios hemorrágicos podem ocorrer por depleção dos fatores de coagulação e por uso de anticoagulantes. Após uma única sessão de plasmáfereze, os níveis séricos de fibrinogênio diminuem em 80%, o tempo de protrombina aumenta em 30% e o tempo de tromboplastina parcial duplica<sup>89,90</sup>.

Trombocitopenia pode estar relacionada ao uso de centrífugas; caso ocorra, deve-se trocar o método para plasmafiltro e transfundir plaquetas se houver indicação<sup>91</sup>.

O uso de plasma fresco congelado pode causar reações anafiláticas, sendo uma das complicações mais sérias relacionadas à plasmáfereze<sup>89</sup>. Há também baixo risco de transmissão por vírus da hepatite B, hepatite C e HIV após transfusão de plasma fresco congelado<sup>87</sup>.

Cada unidade de plasma fresco congelado contém 14% de citrato no volume total da bolsa, que pode causar intoxicação com hipocalcemia, distúrbio de coagulação e alcalose metabólica, especialmente nos casos de insuficiência hepática ou renal, quando há diminuição do *clearance* endógeno<sup>3,26</sup>.

Têm sido relatadas reações anafiláticas nos pacientes submetidos à plasmáfereze em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina; a incidência desses sintomas é maior com o uso de albumina. Recomenda-se suspender o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina 24 a 48 horas antes da primeira sessão<sup>92</sup>.

Não há consenso na literatura sobre a real incidência de infecções nos pacientes submetidos à plasmáfereze<sup>4</sup>; remoção de imunoglobulinas e complemento causam imunossupressão, podendo predispor a infecções. Um estudo randomizado e controlado não mostrou diferença significativa no grupo submetido à plasmáfereze em comparação ao grupo controle. Imunoglobulina por via intravenosa (100 a 400mg/kg) está indicada caso haja infecção<sup>93</sup>.

Soluções de albumina podem reduzir em 25% o potássio plasmático. Caso haja hipocalcemia, recomenda-se adicionar 4mEq a cada litro da solução de reposição<sup>17</sup>.

### CONCLUSÕES

A realização de plasmáfereze com filtros em máquina de hemodiálise é um procedimento relativamente simples de realizar, seguro, eficaz, rápido e com indicações baseadas em evidências, tanto para doenças renais como para outras doenças auto-imunes.

Outras técnicas de depuração extracorpórea, baseadas na aférese, têm sido descritas e aprimoradas nos últimos anos (plasmáfereze de dupla filtração, leucocitoférese, plaquetaférese, eritrocitoférese, imunoadsorção, hemoperfusão)<sup>3,14,21</sup>.

## RESUMO DE INDICAÇÕES E PRESCRIÇÕES

### GLOMERULONEFRITE ANTICORPO ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR OU SÍNDROME DE GOODPASTURE

Indicação			
Fase inicial da doença Creatinina está abaixo de 7mg/dL Pacientes jovens, com evidências de crescentes recentes à biópsia renal e ainda sem anúria Presença de hemorragia pulmonar independente da função renal			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
4L	Diariamente, por 14 dias ou níveis de anticorpos completamente suprimidos*	Albumina a 5% Usar plasma fresco congelado 300 a 600mL nos três dias seguintes de procedimentos invasivos (por exemplo, biópsia) ou em pacientes com hemorragia pulmonar	Heparina Citrato pode ser indicado em casos de risco de hemorragia renal, devido à realização de biópsia ou à presença de hemorragia pulmonar
Remoção de 2 vezes o volume plasmático <sup>3</sup>	Diariamente na primeira semana. Intermitentemente na segunda semana**	Se paciente com sobrecarga de volume, repor apenas 85% do volume retirado Em pacientes com hemorragia pulmonar ou biópsia renal recente, repor o último litro com plasma fresco congelado	
Cuidados			Monitorização
Deve ser iniciada 24h após a realização de biópsia renal devido risco de sangramento Se suspeita clínica importante, deve-se iniciar a plasmaférese por dois dias, antes da biópsia Suspender plasmaférese se plaquetas < 70 × 10 <sup>9</sup> /mL, hemoglobina < 9g/dL Avaliar para risco de coagulopatia, hipocalcemia e hipocalemia			Volume urinário, creatinina sérica e níveis séricos de antimembrana basal glomerular

\* Protocolo de tratamento utilizado no Hospital de Hammersmith Londres, Inglaterra<sup>32</sup>.

### GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA PAUCIIMUNE

Indicação			
Creatinina > 5,8mg/dL Atrofia tubular grave Pacientes com grande número de crescentes			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
4L	Quatro sessões consecutivas na primeira semana	Albumina a 5% e plasma fresco para evitar coagulopatias <sup>3</sup>	Heparina
60mL/kg	Sete sessões durante os primeiros 14 dias após o diagnóstico <sup>35,42</sup>	Albumina a 5%	
4L	Cinco sessões na primeira semana, média total de nove sessões por paciente	Albumina a 5%**	
1 vez o volume plasmático	Diariamente por cinco dias. Se necessário, realizar mais cinco sessões em dias alternados		
Cuidados			Monitorização
** O uso de plasma fresco congelado no fim do procedimento para repor fatores da coagulação foi recomendado, mas não mandatório, para pacientes que apresentam risco de sangramento, por exemplo, pós-biópsia <sup>37</sup>			Avaliação repetidas do volume de diurese, creatinina sérica, títulos de ANCA

### PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

Indicação			
Plasmaférese pode oferecer uma oportunidade de redução da dose cumulativa de drogas citotóxicas ou evitar seu uso Glomerulonefrite rapidamente progressiva por púrpura de Henoch-Schönlein			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
50mL/kg	Três vezes por semana, por duas semanas, seguida por uma vez por semana por seis semanas (conforme a resposta clínica)	Albumina a 5%	Heparina
Cuidados			
Iniciar o mais precocemente possível			

### CRIOGLOBULINEMIA

Indicação			
Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> ) e/ou petéquias Síndrome de hiperviscosidade Títulos de crioglobulina > 1% Pacientes próximos de realizar cirurgia que necessitem de hipotermia Insuficiência renal ou nefrite aguda – evidências clínicas ou à biópsia de doença grave e aguda (proteinúria nefrótica e/ou insuficiência renal progressiva) Doença sistêmica grave (insuficiência renal grave, envolvimento neurológico, vasculite necrotizante)			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
3L	Três vezes por semana, por duas a três semanas <sup>53</sup>	Albumina a 5%	Heparina
4L	Três vezes por semana	Albumina a 5% nas primeiras duas semanas <sup>11</sup>	
1 vez o volume plasmático	Três a cinco sessões em dias alternados	Albumina a 5%	
Cuidados		Monitorização	
Glomerulonefrite por HCV – plasmaférese durante a fase aguda Aquecer todas as soluções de reposição Crioglobulina IgM pode reacumular-se, necessitando de tratamento crônico, uma vez por semana		A medida de crioglobulinas circulantes não deve ser utilizada como marcador Creatinina sérica Contagem de plaquetas	

### PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA/SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

Indicação			
Diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica – anemia microcítica hemolítica, trombocitopenia, anormalidades neurológicas e renais e febre Contagem de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> Em crianças quando a terapia de suporte não evita a rápida deterioração clínica Púrpura trombocitopênica trombótica durante a gravidez			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
1 a 1,5 vez o volume plasmático	Até dois dias após a normalização dos níveis plaquetários	Plasma fresco congelado	Heparina
1,5 vez o volume plasmático	Por três dias, seguido por uma vez/volume plasmático		
Cuidados		Monitorização	
Hipertensão maligna, pré-eclâmpsia grave, sepse e câncer disseminado devem ser afastados Atentar para o risco de hipocalcemia devido à presença de citrato nas bolsas Risco de recorrência – remover o acesso vascular pelo menos cinco dias após plaquetas mantidas Se plaquetas diminuir para < 100.000/mm <sup>3</sup> , retornar plasmaférese, dias alternados, cinco sessões		Contagem de plaquetas > 100.000/mm <sup>3</sup> e nível de lactato desidrogenase (LDH < 400IU/L) Melhora clínica Volume urinário e creatinina sérica normalizam (melhora mais tardia)	

### MIELOMA MÚLTIPLA

Indicação			
Síndrome de hiperviscosidade aguda associada ao mieloma			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
3 a 4L	Cinco sessões consecutivas	Reposição com albumina a 5% e plasma fresco (1:1)	Heparina ou citrato. Doses maiores em caso de hipercalcemia
Cuidados		Monitorização	
Irreversibilidade da insuficiência renal é determinada pela gravidade dos cilindros Pode haver necessidade de hidratação adicional com soro fisiológico a 0,9% devido à hipercalcemia		Diurese, creatinina sérica e possivelmente pelos níveis plasmáticos de proteína do mieloma	

**GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL**

Indicação			
Glomerulosclerose segmentar e focal recidivante Pré-transplante em pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal ativa			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
1,5 vez o volume plasmático	Três dias consecutivos, seguidos por dias alternados, em um total de nove sessões	Albumina a 5%	Heparina
Cuidados		Monitorização	
Em casos de recidiva, ciclos repetidos podem ser necessários para manter a remissão		Proteinúria e creatinina sérica	

**REJEIÇÃO**

Indicação			
Candidatos a transplante com elevados títulos de anticorpos citotóxicos – dessensibilização de pacientes com <i>cross matching</i> positivo Pacientes impossibilitados de receber transplante devido a elevada reatividade contra painel Rejeição aguda vascular Rejeição aguda humoral			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
1 a 1,5 vez o volume plasmático	Dias alternados, deve ser realizada até melhora clínica da função renal	Albumina a 5%	Heparina
Cuidados		Monitorização	
Iniciar precocemente. Se necessário, monitorizar com biópsias renais seqüenciais os pacientes de risco para rejeição humoral		Creatinina sérica	

**SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ**

Indicação			
Acometimento clínico grave Recidivas			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
40 a 50mL/kg	Dias alternados	Albumina a 5%	Heparina
1 vez o volume plasmático	Diário, por cinco dias. Se necessário continuar, realizar sessões em dias alternados	Albumina a 5%	
Cuidados		Monitorização	
Se realizadas mais de cinco sessões, avaliar reposição com plasma fresco e albumina a 5% (meio-a-meio), conforme o nível de fibrinogênio sérico		Exame neurológico, medir o volume expiratório forçado (VEF <sub>1</sub> ) no primeiro minuto e a capacidade vital a cada 12 horas	

**MIASTENIA GRAVIS**

Indicação			
Crise miastênica Pré e pós-operatório de timectomia Pacientes que requerem tratamento intermitente crônico devido a falência de tratamentos anteriores			
Volume	Frequência	Reposição	Anticoagulação
1,5 vez o volume plasmático	Cinco dias consecutivos. Se necessário continuar, realizar sessões em dias alternados	Albumina a 5%	Heparina
Cuidados		Monitorização	
Os medicamentos anticolinésterásicos fornecidos durante a plasmaférese podem causar reações colinérgicas que consistem em bradicardia, câimbras abdominais, sudorese, hipotensão ou parada respiratória		Medida da força (com e sem fisostigmina). Alteração dos títulos de anticorpos contra o receptor de acetilcolina	



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lockwood C, Boulton J, Lowenthal R *et al.* Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *BMJ* 1975; 2: 252-254.
2. Frیده J, Kaplan A. Indications for therapeutic plasma exchange. Disponível em <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=transfus/6351&selectedTitle=1-150&source=search> (acessado em outubro 2007).
3. Ismail N, Kiprov D, Hakin R. Plasmapheresis. In Daurgidas J, Blake P, Ing T. (eds). *Handbook of Dialysis*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott William & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007, pp 276-299.
4. Yokoyama H, Wada, T, Furuchi, K. Immunomodulation effects and clinical evidence of apheresis in renal diseases. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 513-519.
5. Abstracts from the 5<sup>th</sup> World Congress of the International Society for Apheresis. *Ther Apher Dial* 2005; 9: A3-A34.
6. Dau P. Increased proliferation of blood mononuclear cells after plasmapheresis treatment of patients with demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 1990; 30: 15-21.
7. Dau P. Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange therapy in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1995; 62: 197-200.
8. De Luca G, Lugaesi A, Iarlori C *et al.* Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1999; 95: 190-194.
9. Goto H, Matsuo H, Nakane S *et al.* Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher* 2001; 5: 494-496.
10. Shariatmadar S, Nassiri M, Vincek V. Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 79: 83-88.
11. Kaplan A. Toward the rational prescription of therapeutic plasma exchange: the kinetics of immunoglobulin removal. *Semin Dial* 1992; 5: 227-229.
12. Hakim RM. Plasmapheresis. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practice of Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed. Mosby-Year Book: St. Louis, 1995, pp 713-721.
13. Madore F, Lazarus J, Brady H. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 367-386.
14. Lehmann H, Hartung H, Hetzel G *et al.* Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 1. Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol* 2006; 63: 930-935.
15. Leitman S, Ciavarella D, McLeod B *et al* (eds). *Guidelines for Therapeutic Hemapheresis*. American Association of Blood Banks: Bethesda, 1994.
16. Kolins J, Jones J (eds). *Therapeutic Apheresis*. American Association of Blood Banks: Arlington, 1983, pp 2.
17. Frیده J, Kaplan A. Prescription and technique of therapeutic plasma exchange. Disponível em <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=transfus/6484&selectedTitle=1-150&source=search> (acessado em outubro 2007).
18. Kaplan A. Plasmapheresis with hemodialysis equipment. Disponível em <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/18207&selectedTitle=1-150&source=search> (acessado em outubro 2007).
19. Gurland H, Lysaght M, Samtleben W, Schmidt B. A comparison of centrifugal and membrane based apheresis formats. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 35-38.
20. Gerhardt R, Ntoso K, Koethe J *et al.* Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1455-1458.
21. <http://www.asahi-kasei.co.jp/medical/en/apheresis/therapies/plasma.html>
22. Mokrzycki M, Kaplan A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 817-820.
23. <http://www.fmc-ag.com/internet/fmc/fmcag/agintpub.nsf/Content/Therapeutic+Apheresis>
24. Lehmann H, Hartung H, Hetzel G *et al.* Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders. *Arch Neurol* 2006; 63: 1066-1071.
25. Frasca G, Buscaroli A, Borgnino L, Vangelista A. Optimization of heparin anticoagulation during membrane plasma separation. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 313-316.
26. Hester JP, McCullough J, Mishler JM, Szymanski IO. Dosage regimens for citrate anticoagulants. *J Clin Apher* 1983; 1: 149-157.
27. Price CA. Therapeutic plasma exchange in a dialysis unit. *ANNA J* 1987; 14: 103-108.
28. Tek I, Arslan A, Arat M *et al.* Effects of replacement fluids used for therapeutic plasma exchange on plasma viscosity and plasma oncotic pressure. *Transf Apher Sci* 2004; 31: 89-92.
29. Walker RH (ed). *Technical Manual*. 11<sup>th</sup> ed. American Association of Blood Banks: Bethesda, 1993, pp 37.
30. Clark WF, Rock GA, Buskard N *et al.* Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 21; 131: 453-462.
31. Smith JW, Weinstein R, for AABB Hemapheresis Committee. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43: 820-822.
32. Pusey C. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535-1550.
33. Kaplan AA. The use of apheresis in immune renal disorders. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 165-172.
34. Booth A, Almond M, Jayne D *et al.* Pan-Thames Renal Research Group. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-784.
35. Jayne DG, Gaskud G, Rasmussen N *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-2188.
36. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with ANCA. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
37. Pusey C, Rees A, Evans D *et al.* Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40: 757-763.
38. Frasca G, Soverini M, Falaschini A *et al.* Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: A case-control study in twenty-six patients from a single center. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 540-546.
39. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y *et al.* Plasmapheresis with immunosuppressive therapy vs immunosuppressive therapy alone for rapidly progressive anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1935-1937.
40. Zauner I, Bach D, Braun N *et al.* Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 28-35.
41. Lind van Wijngaarden R, Hauer H, Wolterbeek R *et al.* for the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-2274.
42. Lind van Wijngaarden R, Hauer H, Wolterbeek R *et al.* for the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2189-2197.
43. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Neph* 1999; 10: 2637-2644.
44. Donadio J, Grande J. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-748.
45. Hattori M, Ito K, Konomoto T *et al.* Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive henoch-schonlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 427-433.
46. Kellerman P. Nephrology grand rounds: Henoch-Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 1009-1016.
47. Barratt J, Fechal J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2088-2097.
48. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T *et al.* for The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. A controlled trial of combi-

- ned therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-109.
49. Mistry-Burchardi N, Schönemarker U, Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2001; 5: 161-170.
  50. Lewis E, Hunsicker L, Lan S, Rohde R *et al*. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-1379.
  51. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH *et al*. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 1998; 13: 163-166.
  52. Ferri C, Mascia M. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
  53. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of HCV glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436-439.
  54. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-671.
  55. Investigaçao e tratamento das doenças glomerulares em adultos - Recomendações SBN. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 27-28.
  56. Ferri C, Mascia M. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
  57. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura hematology. *Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 407-423.
  58. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 609-632.
  59. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927-1935.
  60. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1072-1081.
  61. Rock G, Shumak KH, Sutton DH *et al*. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996; 94: 383-386.
  62. Áster R, Bougie D. Current concepts: drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580-587.
  63. El-Achkar T, Sharfuddin A, Dominguez J. Approach to acute renal failure with multiple myeloma: role of plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 417-422.
  64. Haubitz M, Peest D. Myeloma: new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 582-590.
  65. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175-1180.
  66. Johnson W, Kyle R, Pineda A *et al*. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863-869.
  67. Clark F, Stewart K, Rock A *et al*. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784.
  68. Durie B, Kyle R, Belch A *et al*. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4: 379-398.
  69. Kyle R, Rajkumar S. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-1873.
  70. Gertz M. Managing myeloma kidney. *Ann Intern Med* 2005; 143: 835-837.
  71. Korber S, Schwartz M. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2533-2545.
  72. Braun M, Stablein D, Hamiwka L *et al*. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Experience. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2225-2233.
  73. Weber S, Tonshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005; 80: S128-S134.
  74. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 16-18.
  75. Artero M, Sharma R, Savin V, Vincent F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *AJKD* 1994; 23: 574-581.
  76. Savin V, Sharma R, Sharma M *et al*. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-883.
  77. Mauyyedi S, Colvin R. Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2002; 11: 609-618.
  78. Böhmig G, Regele H, Exner M *et al*. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephro* 2001; 12: 2482-2489.
  79. Fagner S, Nassim K, Guilbeaud-Frugier C *et al*. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney. *Transplantation* 2007; 83: 1277-1280.
  80. Rocha P, Butterly D, Greenberg A *et al*. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection 1. *Transplantation* 2003; 75: 1490-1495.
  81. Stegall MD, Gloor J, Winters JL *et al*. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006; 6: 346-351.
  82. White N, Greenstein S, Cantafio A *et al*. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004; 78: 772-774.
  83. Hughes R, Raphaël J-C, Swan A *et al*. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. N°: CD001798. DOI: 10.1002/14651858.
  84. Haupt WF. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher* 2000; 4: 271-274.
  85. Hughes R, Swan A, Raphaël J-C *et al*. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. [http://www.medscape.com/viewarticle/562960\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/562960_1)
  86. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002275. DOI: 10.1002/14651858.
  87. Kaplan AA, Frیده JL. Complications of therapeutic plasma exchange. Disponível em [http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=transfus/6791&selectdTitle=1-150&source=search\\_result](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=transfus/6791&selectdTitle=1-150&source=search_result)
  88. Norda R, Berséus O, Stegmarry B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apher Sci* 2001; 25: 33-41.
  89. Borberg H. Problems of plasma exchange therapy. In Gurland HJ, Heinze V, Lee HA (eds). *Therapeutic Plasma Exchange*. Springer-Verlag: New York, 1980, pp 191-201.
  90. Gelabert A, Puig L, Maragall S *et al*. Coagulation alterations during massive plasmapheresis. In Sieberth HG (ed). *Plasma Exchange*. Schattauer Verlag: Stuttgart, 1980, pp 71-75.
  91. Perdue J. Unintentional platelet removal by plasmapheresis. *J Clin Apher* 2001; 16: 55-60.
  92. Owen H, Brecher M. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994; 34: 891-894.
  93. Pohl MA, Lan SP, Berl T, and the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 924-929.

## RIM E DROGAS ANTI-RETROVIRAIS

Patrícia Santiago da Silva  
José Hermógenes Rocco Suassuna



## CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, cor branca, 71 anos de idade, casado, aposentado. Portador de hipertensão arterial "leve", sem lesão documentada em órgão-alvo. Há dois anos teve diagnóstico de "mielodisplasia" após investigação para anemia. Internado com quadro de déficit motor focal associado a padrão radiológico compatível com neurotoxoplasmose. A investigação foi positiva para infecção pelo HIV-1. Após tratamento com sulfadiazina e pirimetamina, foi iniciada terapia anti-retroviral com zidovudina + lamivudina + efavirenz, havendo piora inaceitável da anemia. O esquema foi trocado mais duas vezes, por reação idiossincrática ao abacavir e, depois, por pancreatite medicamentosa por didanosina. Recebeu alta em uso de tenofovir + lamivudina + lopinavir + ritonavir.

Após duas semanas de tratamento foi reinternado com náuseas, vômitos e dor abdominal. Os exames bioquímicos mostraram elevação aguda das escórias nitrogenadas. A terapia anti-retroviral foi suspensa e foi necessário iniciar hemodiálise. A biópsia renal foi compatível com necrose tubular aguda. O paciente permaneceu dependente de hemodiálise por oito semanas, até a recuperação parcial da função renal. Recebeu alta com *clearance* de creatinina em 16mL/min. Apesar do risco de nefrotoxicidade, optou-se pela reintrodução do tenofovir, em dose corrigida. O paciente tolerou a conduta, estabilizando o ritmo de filtração glomerular em cerca de 25mL/min. Permanece assintomático, livre de diálise, com valores normais de lipídios, albumina, bicarbonato, fósforo e cálcio séricos.

## TERAPIA ANTI-RETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA

Nos últimos 10 anos, a partir da introdução dos inibidores de protease e da terapia anti-retroviral de alta potência (referida por HAART, acrônimo em inglês de

*highly active anti-retroviral therapy*), observou-se uma mudança drástica no prognóstico de pacientes infectados pelo HIV<sup>1,2</sup>. O conceito de HAART compreende o uso de, no mínimo, três drogas anti-retrovirais, podendo ser uma combinação de três inibidores da transcriptase reversa ou de dois inibidores de transcriptase reversa com um inibidor de protease<sup>3</sup>. Sua aplicação clínica, a partir de 1996, foi responsável por uma mudança paradigmática no entendimento da infecção pelo HIV, que deixou de ser uma doença rapidamente letal e transformou-se em uma "doença crônica" com necessidade de tratamento continuado. Com o aumento da sobrevida, de meses para anos, houve também o surgimento de toda uma nova nosologia associada à AIDS e ao seu tratamento, entre as quais doenças cardiovasculares, dislipidemia, *diabetes mellitus* e disfunção renal<sup>4</sup>.

## DISFUNÇÃO RENAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

A associação específica entre AIDS e nefropatia foi estabelecida ainda na década de 1980, a partir da identificação de uma nova entidade clínica, a HIVAN (*HIV associated nephropathy*)<sup>5</sup>. Ao longo dos anos, evidenciou-se que, além da HIVAN, pacientes infectados pelo HIV sofrem com diversas outras formas de comprometimento renal, agudo ou crônico (Quadro 25.1)<sup>6</sup>. Por exemplo, alterações funcionais renais ocorrem em cerca de 30% dos pacientes infectados<sup>7-9</sup> e pacientes soropositivos apresentam incidência de 5,9 casos de insuficiência renal aguda por 100 pacientes-ano<sup>10</sup>.

As causas mais comuns de insuficiência renal aguda relacionam-se à desidratação (pré-renal) e à necrose tubular aguda de etiologia isquêmica ou nefrotóxica. As nefrotoxinas mais freqüentemente implicadas são as drogas antimicrobianas e anti-retrovirais<sup>10</sup>. Outras causas de insuficiência renal aguda incluem síndrome de reconstituição imune<sup>11</sup>, sepsis, HIVAN, nefropatia por



Quadro 25.1 – Diagnóstico diferencial das principais síndromes renais em pacientes soropositivos para o HIV (adaptado de Izzedine e Deray<sup>29</sup>).

Quadro clínico			Diagnóstico diferencial	
Anormalidade básica	Síndrome clínica	Características	Hipótese diagnóstica	Causas específicas
<b>Insuficiência renal aguda</b> Alteração aguda e polimorfa da função renal As características citadas podem estar presentes em qualquer número ou combinação	Glomerulonefrite	Elevação aguda de escórias nitrogenadas Oligúria Proteinúria Hematúria Hipertensão	<b>Principal</b> Nefropatia associada a vírus	HIVAN Glomerulonefrite membranoproliferativa Glomerulonefrite lúpus-like Co-infecção por hepatite C ou B Glomerulonefrite difusa aguda
			<b>Secundária</b> Nefrotoxicidade	Foscarnet, interferon, enfuvirtida (?)
	Nefropatia intersticial	Proteinúria tubular Hematúria <i>Rash</i> , eosinofilia, eosinofíliúria (variável)	<b>Principal</b> Nefrotoxicidade	Indinavir, atazanavir, aciclovir, foscarnet, interferon, abacavir
			<b>Secundária</b> Doenças relacionadas ao HIV	Infiltrado intersticial associado ao HIV, sarcoidose, síndrome de Sjögren, infecções oportunistas, síndrome inflamatória de reconstituição imune
	Nefropatia vascular	Hipertensão arterial Proteinúria leve-moderada Anemia hemolítica	<b>Principal</b> Doenças relacionadas ao HIV	Microangiopatia trombótica associada ao HIV Síndrome do anticorpo antifosfolípico
			<b>Secundária</b> Nefrotoxicidade	Valaciclovir, interferon
Necrose tubular aguda	Elevação aguda de creatinina Oligoanúria	<b>Principal</b> Doenças relacionadas ao HIV	Desidratação, sepse, isquemia prolongada, hemólise	
		<b>Secundária</b> Nefrotoxicidade	Toxicidade por drogas Rabdomiólise (estatinas)	
Nefrolitíase	Dor lombar Hematúria Oligúria Elevação de escórias nitrogenadas	<b>Principal</b> Nefrotoxicidade por drogas	Indinavir, atazanavir, aciclovir	
<b>Disfunção tubular</b>	Acidose tubular Síndrome de Fanconi <i>Diabetes insipidus</i> nefrogênico	Proteinúria tubular, acidose, poliúria, distúrbios eletrolíticos	<b>Principal</b> Nefrotoxicidade por droga	Tenofovir, didanosina, lamivudina, estavudina, foscarnet
			<b>Secundária</b> Doença pelo HIV	Nefrite intersticial
<b>Insuficiência renal crônica</b>	Alterções clínico-laboratoriais diversas Progressão mais lenta	Elevação lenta da creatinina sérica	<b>Principal</b> Doença associada ao HIV (mesmo com CD4 maior que 200 células/mcL e carga viral controlada)	Glomerulonefrite associada ao HIV, HCV, HBV Nefrite intersticial, infecção por BK vírus
			<b>Secundária</b> Nefrotoxicidade	Indinavir, cidofovir, tenofovir (?) Associação com hipertensão arterial sistêmica (lopinavir/ritonavir)?



IgA, nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa (em co-infecção com o vírus da hepatite C)<sup>12-14</sup>.

Apesar de não se identificar aumento na incidência de casos novos de diálise em pacientes HIV-positivos, o diagnóstico de doença renal crônica não-terminal aparenta estar em ascensão nesse contingente<sup>2</sup>. A literatura norte-americana descreve forte associação com ascendência africana, mas os fatores etiológicos envolvidos ainda são relativamente obscuros. No passado, até 60% das biópsias renais em pacientes com doença renal crônica associada à AIDS naquele país foram compatíveis com HIVAN, porém esses dados são de estudos pré-HAART<sup>15,16</sup>.

Apesar de ter sido demonstrada a presença do HIV na célula do epitélio renal<sup>17,18</sup>, o mecanismo de infecção ainda não é conhecido, já que essas células não expressam os receptores para o vírus (CD4, CCR5, CXCR4). A presença do DNA viral no núcleo e a expressão consequente das proteínas virais resultam em desdiferenciação do podócito, com perda da arquitetura celular habitual, observando-se ainda lesão intersticial com formação de microcistos<sup>19</sup>. O colapso do tufo glomerular traduz-se clinicamente por proteinúria, sendo essa a descrição clássica da nefropatia por HIV<sup>5</sup>. Nesses pacientes, o tratamento adequado com anti-retroviral resulta em melhora clínica e histológica, mas não elimina o vírus das células renais nem impede sua replicação<sup>20,21</sup>.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PACIENTES COM AIDS

Nos EUA, a HIVAN ainda é considerada a principal causa de doença renal crônica em pacientes infectados pelo HIV. Essa nefropatia peculiar aumentou de incidência em até 30% ao ano entre 1991 e 1996, e ainda é a terceira causa de insuficiência renal crônica terminal em homens negros entre 20 e 64 anos nos EUA. Dos pacientes em hemodiálise nos EUA, cerca de 1,5% são HIV-positivos<sup>15</sup>, porém esse número pode estar subestimado graças à não-obrigatoriedade do teste nos pacientes em diálise. No Brasil, não existem dados disponíveis quanto à etiologia ou evolução da doença renal nos pacientes HIV-positivos. Segundo dados da Sociedade de Nefrologia do Estado do Rio de Janeiro, pacientes HIV-positivos representavam 0,5% da população em diálise no estado durante 2004.

Classicamente, a nefropatia por HIV cursava com proteinúria nefrótica e evolução para doença renal terminal em semanas a meses<sup>5</sup>. A experiência com a terapia anti-retroviral demonstrou que o controle do HIV é essencial para o tratamento da nefropatia. Pacientes tratados com zidovudina, ainda nos anos 1980, cursaram com melhora da proteinúria e diminuição da velocidade de progressão da doença renal, mesmo com esquema de droga única<sup>22</sup>. A implementação da HAART determinou importante alteração no prognóstico da HIVAN. Em associação à queda de mortalidade por AIDS, houve diminuição da incidência de HIVAN, da velocidade de deterioração da função renal e do estabelecimento

de doença renal terminal<sup>23-26</sup>. No entanto, não ocorreu um desaparecimento do comprometimento renal. Ao contrário, observou-se aumento na incidência de disfunção renal não-terminal nos pacientes HIV-positivos que, em associação ao constante aumento na incidência da infecção pelo HIV, representa um incremento sustentado de indivíduos com doença renal no contexto da infecção pelo HIV<sup>27,28</sup>.

As causas possíveis desse aumento da incidência de nefropatia ainda não foram esclarecidas. Especula-se que a HIVAN possa ocorrer de forma menos agressiva, já que existe evidência de replicação viral ativa em células do epitélio renal, mesmo com controle imunológico adequado (linfócitos CD4 acima de 200 células/ $\mu$ L e carga viral indetectável)<sup>20</sup>. No entanto, não existem estudos de coorte com investigação histopatológica na era pós-HAART. Izzedine *et al* sugerem existir uma forma "indolente" de HIVAN, porém as características clínicas descritas (insuficiência renal estável ou lentamente progressiva, hipertensão arterial, proteinúria superior a 1g/24h e rins de tamanho sonográfico normal) não correspondem à descrição clássica. Ao exame histopatológico, observam-se lesões isquêmicas do tufo glomerular, também distintas da descrição clássica, associadas a microcistos e infiltração intersticial leve<sup>29</sup>.

Além da persistência de HIVAN, mesmo em vigência de tratamento antiviral adequado, especula-se que o comprometimento renal crônico desses pacientes possa ter outras causas, entre as quais outras glomerulonefrites, infecções oportunistas e nefrotoxicidade pelos anti-retrovirais e antimicrobianos usados como terapia ou profilaxia<sup>2-4,29-33</sup> (Quadro 25.1).

É possível que, nesses pacientes, a presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e hepatopatia por vírus C contribuam para o aumento na incidência de doença renal crônica<sup>2</sup>. Em anos recentes, observou-se que as causas de mortalidade em pacientes com AIDS têm mudado de perfil com aumento dos casos de origem cardiovascular, renal e hepática<sup>27</sup>. Isso tem sido atribuído às alterações metabólicas causadas pelo próprio HIV durante a infecção crônica e às medicações anti-retrovirais que afetam a função renal mediante uma ampla diversidade de mecanismos (Quadro 25.1)<sup>2,3,29,32</sup>.

Alterações agudas na função, configurando a insuficiência renal aguda, permitem o diagnóstico de nefrotoxicidade de forma mais evidente. Por outro lado, alterações discretas da função renal, como proteinúria de pequena monta e/ou alterações da creatinina sérica dentro da faixa da "normalidade" (até 1,4mg/dL), são pouco percebidas e valorizadas. Ademais, pouco se encontra definido em relação ao potencial nefrotóxico das drogas, quando usadas por longos períodos ou em associação a outras drogas também possivelmente lesivas para os rins.

Em 2005, a *HIV Medicine Association* (IDSA) publicou um guia de recomendações para a condução da doença renal nos pacientes soropositivos para o HIV<sup>2,3</sup>. Essas incluem determinação da proteinúria por fita reagentes e dosagem de creatinina sérica em todos os pacientes, com cálculo do ritmo de filtração glomerular por

fórmulas (Cockcroft-Gault ou MDRD) no momento do diagnóstico da infecção. O Consenso Brasileiro para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes recomenda a fórmula de Cockcroft-Gault para o cálculo da função renal<sup>34</sup>. Apesar de não validadas especificamente para pacientes com AIDS, a estimativa do ritmo de filtração glomerular por fórmulas possui maior sensibilidade para detectar alterações da função renal do que a determinação isolada da creatinina sérica. Dessa forma, segundo a IDSA, pacientes com ritmo de filtração glomerular estimado menor que 60mL/min ou com proteinúria maior que 1+ devem ser investigados mais detalhadamente, com determinação da relação proteinúria/creatinina em amostra única de urina, ultra-sonografia e até biópsia renal, caso indicada para determinar a etiologia da disfunção renal. Pelo mesmo documento, consideram-se pacientes com risco para o desenvolvimento de doença renal aqueles com carga viral acima de 4.000 cópias/mL, contagem de linfócitos CD4 inferior a 200 células/mcL, indivíduos da raça negra, pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite C e portadores de *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial. Para esses pacientes, é recomendada a repetição anual da dosagem de creatinina e a pesquisa de proteinúria com fita reagente. De forma semelhante, o Consenso Brasileiro reconhece o risco de nefropatias agudas e crônicas em portadores do HIV e estabelece, de acordo com as recomendações da IDSA, que pacientes HIV-positivos devem ter a função renal avaliada quando do diagnóstico da infecção<sup>34</sup>. Além disso, o Consenso sugere que pacientes sob terapia anti-retroviral tenham a função renal avaliada a cada três a quatro meses após o início do tratamento, pelos riscos de efeitos adversos da terapia, pela possibilidade de dano renal direto e pelas alterações metabólicas induzidas pela medicação.

### EFEITOS RENAIIS ESPECÍFICOS DAS DROGAS ANTI-RETROVIRAIS

Existem atualmente cerca de 20 anti-retrovirais disponíveis pelo Programa Brasileiro para o tratamento da infecção pelo HIV<sup>34</sup>. O número crescente de pessoas em uso contínuo dessas medicações requer a avaliação do seu impacto na função renal de pacientes com ou sem nefropatia prévia. Desses, principalmente indinavir e tenofovir foram associados a alterações na função renal, havendo também relatos de caso quanto a outros anti-retrovirais das diversas classes (Quadro 25.2)<sup>29,32</sup>. No restante dessa revisão, abordaremos os efeitos renais conhecidos das drogas anti-retrovirais em uso clínico no Brasil.

#### INIBIDORES DE PROTEASE

O metabolismo dos inibidores de protease é fundamentalmente hepático, com menos de 10% do *clearance* sendo renal<sup>1</sup>. Em princípio, nenhum dos inibidores de protease disponíveis necessita de ajuste de dose para a disfunção renal. Essas drogas também não são depuradas pela hemodiálise ou diálise peritoneal, com a possível exceção do nelfinavir. Por outro lado, os inibidores de protease causam disfunção mitocondrial e, em conse-

Quadro 25.2 – Anti-retrovirais e função renal.

Inibidores de protease	
Indinavir	Cristalúria Micro-hematúria Leucocitúria Insuficiência renal aguda reversível Insuficiência renal crônica Proteinúria leve Necrose papilar Nefrolitíase
Nelfinavir	Nefrolitíase
Ritonavir (dose plena)	Insuficiência renal aguda Hipertensão arterial sistêmica?
Saquinavir	Nefrolitíase
Atazanavir	Insuficiência renal aguda
Inibidores de fusão	
Enfuvirtida	Glomerulonefrite membranoproliferativa
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo/nucleosídeo	
Tenofovir	Disfunção tubuloproximal <i>Diabetes insipidus</i> Insuficiência renal aguda
Didanosina	Acidose láctica Disfunção tubuloproximal
Lamivudina	Disfunção do tubuloproximal
Estavudina	Acidose láctica
Zidovudina	Nenhum caso de acometimento renal relatado
Abacavir	Nefrite intersticial aguda
Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo	
Efavirenz	Nefrite intersticial aguda Lesão direta de podócito?
Nevirapina	Nefrite intersticial aguda

quência, hiperlactatemia e alterações metabólicas, como aumento da resistência periférica à insulina e intolerância à glicose<sup>35</sup>. O acúmulo de gordura abdominal, a dislipidemia, o *diabetes mellitus* e a hipertensão associadas a essas alterações metabólicas podem contribuir indiretamente para maior incidência de doença renal na população com AIDS<sup>16</sup>.

#### Indinavir

O indinavir, um dos primeiros inibidores de protease lançados, foi definitivamente associado a parafefeitos renais, principalmente pela capacidade de formação de cristais e obstrução da vias urinárias<sup>1,29,32</sup>. A cristalúria é a alteração urinária mais freqüente, porém geralmente diminui de freqüência com a continuidade do tratamento. Outras manifestações relatadas incluem insuficiência renal aguda reversível, insuficiência renal crônica, leucocitúria, micro-hematúria, proteinúria leve, necrose papilar e nefrolitíase<sup>1</sup>.

Os sintomas, que podem iniciar-se com apenas uma semana de uso da droga, estão relacionados com a precipitação de cristais de indinavir, em qualquer ponto do trato urinário, desde o túbulo proximal até a bexiga. Os

fatores de risco para a cristalúria incluem pH urinário acima de 6,0, doses elevadas de indinavir, desidratação e uso concomitante de outras drogas formadoras de cristais, como sulfametoxazol ou aciclovir. Em um estudo, 67% dos pacientes que usaram indinavir apresentaram cristalúria no início do tratamento, porém apenas 25% mantinham o quadro após duas semanas<sup>36</sup>. A incidência descrita de complicações renais com indinavir varia de 7 a 25%. A insuficiência renal aguda costuma ser branda e reversível em até três meses após a suspensão da droga. Nos pacientes com insuficiência renal aguda que não remitiram, as biópsias revelaram nefrite tubulointersticial, com cristais nos ductos coletores, atrofia tubular e fibrose intersticial. A presença de leucocitúria é considerada marcador da nefrite tubulointersticial<sup>37</sup>. Atualmente, o indinavir é considerado droga de segunda linha e seu uso é fator de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica no estudo EuroSIDA<sup>32</sup>.

### Nelfinavir

Existe um relato de caso de nefrolitíase aparentemente causada pelo uso de nelfinavir<sup>38</sup>.

### Ritonavir

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda foi descrito até com apenas três dias após o início de dose plena de ritonavir. Bochet *et al* relatam incidência de 13,8% de alteração na função renal de pacientes usando ritonavir, porém não houve estudo histopatológico<sup>39</sup>. O uso de doses reduzidas de ritonavir, como *booster*, não foi associado à insuficiência renal aguda, porém a associação com lopinavir/ritonavir (Kaletra<sup>®</sup>) pode estar implicada em aumento da incidência de hipertensão arterial<sup>40</sup>.

### Lopinavir

Em geral, não causa efeitos significativos sobre a função renal. A ocorrência freqüente de parafeitos gastrointestinais (náuseas e vômitos) com o uso de lopinavir pode prejudicar a função renal nos casos com desidratação grave<sup>3</sup>.

### Saquinavir

Existe um relato de caso de nefrolitíase por cálculo de saquinavir, porém sem disfunção renal documentada<sup>41</sup>.

### Atazanavir

Um relato descreve um caso de insuficiência renal aguda associada a infiltrado intersticial linfocítico e eosinofílico<sup>42</sup>.

## INIBIDORES DE FUSÃO

### Enfuvirtida (T20)

Até o momento, a enfuvirtida é a única representante da classe dos inibidores de fusão liberada para uso. De 663 pacientes tratados (estudo TORO 1 e 2), houve um caso de glomerulonefrite membranoproliferativa em paciente diabético já com história prévia de proteinúria e hematuria. O paciente também usava outros possíveis agentes nefrotóxicos (tenofovir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, efavirenz), o que dificulta o estabelecimento de uma relação de causalidade<sup>43</sup>.

## INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEO

### Tenofovir

O tenofovir é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo, farmacologicamente relacionado ao cidofovir e adefovir<sup>16</sup>. Devido a seu excelente perfil de eficácia, segurança, tolerância e suscetibilidade viral, ele se tornou um dos principais componentes do HAART. Por exemplo, uma das últimas publicações do estudo HOPS indica que 47% dos 2.581 pacientes usaram ou usam tenofovir<sup>44</sup>. Ele é excretado basicamente pelos rins, por filtração e secreção, com 30 a 70% da droga aparecendo inalterada na urina<sup>1,45</sup>. Recomenda-se redução da dose a partir de um ritmo de filtração glomerular de 50mL/min (Quadro 25.3). O tenofovir pouco se liga às proteínas plasmáticas (1%) e sofre depuração significativa na hemodiálise<sup>45</sup>. Doses suplementares devem ser administradas após a diálise ou nos dias sem hemodiálise. Não há recomendação estabelecida para a dosagem em pacientes mantidos em CAPD<sup>46</sup>.

A administração de altas doses de tenofovir associou-se com nefrotoxicidade em estudos pré-clínicos em primatas<sup>47</sup>. Tal como as drogas relacionadas, cidofovir e adefovir, existem relatos de casos de toxicidade renal em humanos<sup>1,48-51</sup>, por vezes em associação com a formulação lopinavir/ritonavir e outros inibidores de protease<sup>1,48-51</sup>. É interessante notar que, em estudos longitudinais envolvendo pacientes com função renal normal, a utilização do tenofovir em doses terapêuticas não parece determinar toxicidade renal significativa<sup>52-56</sup>, embora, em âmbito populacional, observem-se reduções na filtração glomerular à medida que aumenta o tempo de exposição<sup>44,57-60</sup>.

As anormalidades renais relacionadas ao tenofovir são basicamente semelhantes às aquelas descritas com o adefovir, sugerindo uma fisiopatologia comum e traduzindo-se em disfunção tubular proximal, *diabetes insipidus*, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, leucocitúria de origem tubular e síndrome de Fanconi. Esta última anormalidade parece estar implicada etiologicamente com casos de hipofosfatemia relacionados ao uso de tenofovir<sup>50,57,60-64</sup>, embora a hipofosfatemia e a fosfatúria sejam comuns em indivíduos infectados pelo HIV, independente da exposição ao tenofovir<sup>65-67</sup>. Em casos com envolvimento renal grave, a histopatologia renal demonstra necrose dos túbulos proximais e células epiteliais dos túbulos com citoplasma escasso e vacuolizado, além de inclusões virais. Pode ocorrer infiltrado peritubular, porém sem alterações glomerulares ou vasculares. Apesar disso, a nefrotoxicidade renal pelo tenofovir é muito menos freqüente do que a observada com o adefovir. Cerca de 50 casos foram descritos na literatura, mas é possível que casos mais brandos deixem de ser relatados. A maioria dos pacientes parece apresentar regressão da insuficiência renal após suspensão do tenofovir, mas existem relatos de dano renal permanente<sup>29</sup>.

Especula-se que a discrepância entre os estudos longitudinais, relativamente tranquilizadores, e os relatos de



Quadro 25.3 – Recomendações para ajuste na dose das drogas anti-retrovirais em pacientes com disfunção renal<sup>34</sup>.

Anti-retrovirais	Dose diária	Dose na insuficiência renal		
<b>Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa</b>				
Abacavir Didanosina	300mg 12/12horas > 60kg: 400mg/dia < 60 kg: 250mg/dia	Não necessita de ajuste de dose		
		Depuração de creatinina (mL/min)	Dose	
			> 60kg	< 60kg
		30-59	200mg	125mg
		10-29	125mg	100mg
		< 10	125mg	75mg
Hemodiálise ou CAPD: considerar doses para <i>clearance</i> de creatinina < 10mL/min				
Lamivudina	150mg 12/12h ou 300mg, 1x/dia	Depuração de creatinina (mL/min)	Dose	
			150mg a cada 24 horas	
		30-59	150mg, na 1ª dose e a seguir 100mg, 1x/dia	
		10-29	150mg, na 1ª dose e a seguir 50mg, 1x/dia	
		< 10	150mg, na 1ª dose e a seguir 50mg, 1x/dia	
		< 5	50mg, na 1ª dose e a seguir 25mg, 1x/dia	
Pacientes em hemodiálise: 200mg a cada 96 horas (dar a dose após diálise se estiver no dia da dose)				
Estavudina	> 60kg: 40mg2x/dia < 60kg: 30mg, 2x/dia	Depuração de creatinina (mL/min)	Dose	
			> 60kg	< 60kg
		26-50	20mg, 2x/dia	15mg, 2x/dia
		10-25	20mg, 1x/dia	15mg, 1x/dia
Paciente em hemodiálise: usar a mesma dose de depuração de creatinina mL/min. Dose após a diálise no dia da diálise				
Tenofovir	300mg, VO, 1x/dia	Depuração de creatinina (mL/min)	Dose <i>clearance</i> de creatinina (mL/min)	
			30-49	
			300mg, cada 48 horas	
		10-29	300mg, 2x por semana	

casos graves de nefrotoxicidade possam advir de diferenças nas características dos pacientes estudados, na metodologia e nos critérios de avaliação da disfunção renal<sup>44</sup>. Por outro lado, o tenofovir é uma droga de introdução recente. É possível que a expressão total de seu potencial de nefrotoxicidade requeira um tempo maior de exposição crônica, a exemplo do que acontece com outras toxinas tubulares, como o carbonato de lítio. No caso desse agente estabilizador do humor, a expressão da nefrotoxicidade nos primeiros anos de tratamento traduz-se por alterações da concentração urinária e discreta queda no ritmo de filtração glomerular. Entretanto, a longo prazo, podem ocorrer graus mais avançados de perda funcional renal, principalmente se a droga for continuada na vigência de agravamento progressivo da função renal<sup>68</sup>. Essa é a preocupação corrente com o tenofovir, ou seja, a necessidade de maior tempo de acompanhamento para aferir o real risco renal incorrido pelos pacientes.

#### INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

Essas drogas devem ser ajustadas de acordo com o ritmo de filtração glomerular por terem, em sua maioria, excreção renal, com exceção do abacavir, cujo metabolismo é basicamente hepático, e a zidovudina, cujo metabolismo renal corresponde a apenas 15 a 20% do

total. Por serem moléculas pequenas e com pouca ligação às proteínas plasmáticas, devem ser administradas após a hemodiálise<sup>1</sup>.

A toxicidade renal por essas drogas não parece ser comum, porém, a exemplo de quase todos os anti-retrovirais, relatos de casos isolados descrevem alterações na função renal temporalmente associados ao uso desses agentes. A literatura descreve casos de disfunção tubular proximal semelhante à do tenofovir, insuficiência renal aguda em vigência de acidose láctica por lesão mitocondrial e reações de hipersensibilidade<sup>1,3,29</sup>.

#### Didanosina

Foram relatados dois casos de disfunção do túbulo proximal com síndrome de Fanconi e *diabetes insipidus* nefrogênico<sup>69,70</sup>. É possível que esses efeitos adversos renais sejam potencializados com a associação de tenofovir. Também é o anti-retroviral mais associado à toxicidade mitocondrial, podendo apresentar comprometimento do metabolismo acidobásico por acidose láctica, especialmente em associação a ribavirina<sup>71-73</sup> ou tenofovir<sup>74-76</sup>.

#### Lamivudina

Descreveu-se um caso de disfunção do túbulo proximal, em esquema terapêutico, associando lamivudina e estavudina<sup>62</sup>.



## Estavudina

Depois da didanosina, é o anti-retroviral mais associado à disfunção mitocondrial, com alta incidência de lipodistrofia, estando atualmente reservado para esquemas secundários.

## Zidovudina

Não há relatos de caso de disfunção renal atribuível diretamente à zidovudina<sup>29</sup>.

## Abacavir

O relato de um caso descreve uma reação de hipersensibilidade com biópsia renal confirmando nefrite intersticial aguda. Houve recuperação da função renal após duas semanas de suspensão do abacavir e tratamento com corticóide<sup>77</sup>.

## INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

Assim como os inibidores de protease, os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo sofrem basicamente metabolismo hepático, com pequena excreção renal da droga. Também são capazes de causar resistência à insulina, dislipidemia e *diabetes mellitus*<sup>1</sup>.

## Nevirapina

A nevirapina não requer ajuste da dose na insuficiência renal (excreção renal menor que 3%) e doses suplementares devem ser administradas após a hemodiálise. Ela também é removida pela CAPD, com a concentração no líquido peritoneal atingindo cerca de metade da concentração do plasma, o que aparentemente não determina impacto clínico. Houve um relato de caso de insuficiência renal aguda por nefrite intersticial aguda após exposição à nevirapina<sup>1</sup>.

## Efavirenz

A depuração renal do efavirenz é menor que 1% da dose administrada. Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal em tratamento conservador ou sob diálise. A literatura menciona um episódio de toxicidade renal em um caso de reação de hipersensibilidade, com nefrite intersticial e recidiva quando da reexposição da droga. A possibilidade de lesão podocitária pelo efavirenz, levantada em outro relato de caso, foi questionada pela dificuldade de se excluir o diagnóstico de HIVAN<sup>78-80</sup>.

## CONCLUSÃO

Pacientes soropositivos para o HIV apresentam maior incidência de alterações da função renal do que a população geral. Além do vírus e das infecções associadas, a terapia anti-retroviral pode causar ou agravar lesões renais. Por outro lado, nem todos os casos de disfunção renal devem ser imputados *a priori* aos anti-retrovirais, uma vez que existem várias outras causas possíveis de disfunção renal em portadores do HIV (Quadro 25.1).

O dilema do nefrologista nessas circunstâncias é exatamente balancear o risco da função renal com o custo de interromper um esquema de tratamento bem-sucedido do ponto de vista da infecção pelo HIV, principalmente no contexto de possibilidades limitadas de escolhas alternativas. Em casos selecionados, o nefrologista não deve furtar-se de conduzir uma investigação diagnóstica adequada, inclusive com a realização de biópsia renal, para o estabelecimento do diagnóstico etiológico correto. Com a mudança no prognóstico da AIDS, a partir da instituição da HAART, o perfil dos pacientes também sofreu alterações. A elevação da expectativa de vida e da faixa etária dos pacientes aumentou a preocupação com as co-morbidades e com a minimização dos efeitos adversos do tratamento. Dessa forma, é fundamental estimar o ritmo de filtração glomerular e proceder ajustes na posologia das drogas anti-retrovirais e dos outros medicamentos (Quadro 25.3) e identificar e tratar situações associadas, que possam impactar a função renal, principalmente a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus* e as infecções virais concomitantes, como a citomegalovirose e as hepatites B e C. Por fim, conforme observado recentemente<sup>81</sup>, a preocupação com possíveis efeitos adversos renais das drogas anti-retrovirais tem o potencial de trazer benefícios adicionais para a comunidade nefrológica, pois contribui para aumentar a conscientização sobre as doenças renais e sobre a importância da avaliação da saúde renal na população geral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berns JS, Kasbekar N. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 117-129.
2. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA *et al*. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-1585.
3. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005; 67: 393-403.
4. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. *Am J Med* 2007; 120: 488-492.
5. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD *et al*. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-673.
6. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63: 1618-1631.
7. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM *et al*. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 203-209.
8. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS *et al*. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 2004; 61: 1-6.
9. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C *et al*. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002; 61: 195-202.
10. Franceschini N, Napravnik S, Eron Jr JJ *et al*. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1526-1531.
11. Jehle AW, Khanna N, Sigle JP *et al*. Acute renal failure on immune reconstitution in an HIV-positive patient with miliary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e32-35.

12. Isnard Bagnis C, Deray G. Renal consequences of HIV and HIV therapy. Complications of HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2007; 2: 314-317.
13. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K *et al*. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1578-1585.
14. Izzedine H, Baumelou A, Deray G. Acute renal failure in HIV patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2757-2762.
15. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 2003; 139: 214-226.
16. Roling J, Schmid H, Fischereder M *et al*. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1488-1495.
17. Cohen AH, Sun NC, Shapshak P, Imagawa DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 1989; 2: 125-128.
18. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N *et al*. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2079-2087.
19. Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, Klotman PE. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2645-2651.
20. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD *et al*. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984.
21. Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2997-3004.
22. Ifudu O, Rao TK, Tan CC *et al*. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Am J Nephrol* 1995; 15: 217-221.
23. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL *et al*. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol* 2002; 57: 336-341.
24. Dellow E, Unwin R, Miller R *et al*. Protease inhibitor therapy for HIV infection: the effect on HIV-associated nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 744-747.
25. Betjes MG, Verhagen DW. Stable improvement of renal function after initiation of highly active anti-retroviral therapy in patients with HIV-1-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1836-1839.
26. Gupta SK, Parker RA, Robbins GK, Dube MP. The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2237-2242.
27. Selik RM, Byers Jr RH, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 378-387.
28. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ *et al*. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2412-2420.
29. Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 2007; 21: 409-421.
30. Lam C, Stillman IE, Steinman TI. The many faces of HIV nephropathy: results of the disease and consequences of treatment. *J Nephrol* 2005; 18: 106-110.
31. Szczech LA, Gupta SK, Habash R *et al*. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004; 66: 1145-1152.
32. Mocroft A, Kirk O, Gatell J *et al*. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 1119-1127.
33. Fine DM. Renal disease and toxicities: issues for HIV care providers. *Top HIV Med* 2006; 14: 164-169.
34. Consenso Brasileiro para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes (edição 2007/2008). Versão Preliminar. Disponível em [http://www.aids.gov.br/services/document\\_management/filedownload.EZTSvc.asp?](http://www.aids.gov.br/services/document_management/filedownload.EZTSvc.asp?)
35. Koster JC, Remedi MS, Qiu H *et al*. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes* 2003; 52: 1695-1700.
36. Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK, Tsoukas CM. Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 507-515.
37. Kopp JB, Miller KD, Mican JA *et al*. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127: 119-125.
38. Engeler DS, John H, Rentsch KM *et al*. Nelfinavir urinary stones. *J Urol* 2002; 167: 1384-1385.
39. Bocher MV, Jacquiaud C, Valantin MA *et al*. Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients. *Am J Med* 1998; 105: 457.
40. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1019-1026.
41. Green ST, McKendrick MW, Schmid ML *et al*. Renal calculi developing de novo in a patient taking saquinavir. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 555.
42. Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: e81-e84.
43. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M *et al*. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-2185.
44. Young B, Buchacz K, Baker RK *et al*. Renal function in tenofovir-exposed and tenofovir-unexposed patients receiving highly active antiretroviral therapy in the HIV outpatient study. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2007; 6: 178-187.
45. Kearney BP, Yale K, Shah J *et al*. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1115-1124.
46. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V *et al*. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1931-1933.
47. Van Rompaey KK, Brignolo LL, Meyer DJ *et al*. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1469-1487.
48. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS *et al*. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074-1076.
49. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 415-418.
50. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I *et al*. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-273.
51. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J *et al*. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 283-290.
52. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL *et al*. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.
53. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D *et al*. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 743-746.
54. Schooley RT, Ruane P, Myers RA *et al*. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16: 1257-1263.
55. Squires K, Pozniak AL, Pierone Jr G *et al*. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 313-320.
56. Vignano A, Zuccotti GV, Martelli L *et al*. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 573-581.

57. Antoniou T, Raboud J, Chirhin S *et al.* Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med* 2005; 6: 284-290.
58. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1194-1198.
59. Winston A, Amin J, Mallon P *et al.* Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7: 105-111.
60. Goicoechea M, Liu S, Best B *et al.* Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 102-108.
61. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 714-721.
62. Morris AA, Baudouin SV, Snow MH. Renal tubular acidosis and hypophosphataemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2001; 15: 140-141.
63. Day SL, Leake Date HA, Bannister A *et al.* Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 301-304.
64. Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J Gen Intern Med* 2006; 21: C3-C5.
65. Badiou S, Merle De Boever C, Terrier N *et al.* Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults? *J Infect* 2006; 52: 335-338.
66. Buchacz K, Brooks JT, Tong T *et al.* Evaluation of hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7: 451-456.
67. Isnard Bagnis C, Du Montcel ST, Fonfrede M *et al.* Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HA-ART era. *Nephron Physiol* 2006; 103: 131-138.
68. Presne C, Fakhouri F, Noel LH *et al.* Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585-592.
69. D'Ythurbide G, Goujard C, Mechai F *et al.* Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: a case report and literature review. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3656-3659.
70. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Fanconi syndrome associated with didanosine therapy. *AIDS* 2005; 19: 844-845.
71. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e79-e80.
72. Moreno A, Quereda C, Moreno L *et al.* High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-138.
73. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13: 344-348.
74. Masia M, Gutierrez F, Padilla S *et al.* Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: case report and review. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 646-648.
75. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1082-1085.
76. Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1089-1094.
77. Krishnan M, Nair R, Haas M, Atta MG. Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1075-1078.
78. Angel-Moreno-Maroto A, Suarez-Castellano L, Hernandez-Cabrera M, Perez-Arellano JL. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J Infect* 2006; 52: e39-e40.
79. Barbour TD, Furlong TJ, Finlayson RJ. Efavirenz-associated podocyte damage. *AIDS* 2007; 21: 257-258.
80. Wyatt CM, Rodriguez-Caprio G, Klotman PE. Efavirenz: innocent bystander or direct nephrotoxin? *AIDS* 2007; 21: 1393.
81. Szczech LA. Tenofovir nephrotoxicity: focusing research questions and putting them into clinical context. *J Infect Dis* 2008; 197: 7-9.

# TRATAMENTO DA GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL COM SÍNDROME NEFRÓTICA EM ADULTOS: EXPERIÊNCIA DE 15 ANOS

José Vanildo Morales  
Francisco Veríssimo Veronese  
Carlos Alberto Prompt



## INTRODUÇÃO

Em 1957, Rich descreveu a esclerose segmentar em glomérulos justamedulares em necrópsias de crianças que haviam falecido com síndrome nefrótica<sup>1</sup>. A partir da década de 1970, a glomerulosclerose segmentar e focal passou a ser aceita como uma entidade clínico-patológica que se diferenciava da síndrome nefrótica por lesões mínimas pela resistência ao uso de corticosteróides e por sua tendência à progressão para insuficiência renal.

Atualmente, reconhece-se que as alterações morfológicas observadas na microscopia óptica não são específicas e a glomerulosclerose segmentar e focal é classificada em primária e secundária, está associada a mutações genéticas, infecções virais, toxicidade a drogas, alterações estruturais e funcionais adaptativas e lesões cicatríciais de processos inflamatórios ou trombóticos glomerulares (Quadro 26.1). As formas primária e secundária apresentam vários subtipos morfológicos com diferentes prognósticos e abordagens terapêuticas.

A distinção entre as duas formas de glomerulosclerose segmentar e focal deve ser feita por meio dos dados clínicos e morfológicos que incluem: história familiar, gestacional, sintomas prévios, apresentação inicial, grau de proteinúria e achados à microscopia eletrônica. D'Agati considera que a glomerulosclerose segmentar e focal secundária é freqüentemente diagnosticada como primária devido à excessiva importância dada aos aspectos patológicos em detrimento dos achados da história e exames subsidiários<sup>2</sup>. Pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal primária tipicamente se apresentam com edema de início súbito, enquanto uma

Quadro 26.1 – Classificação da glomerulosclerose segmentar e focal<sup>4</sup>.

### Glomerulosclerose segmentar e focal primária

#### Glomerulosclerose segmentar e focal secundária

1. Familiar/genética  
Mutações na  $\alpha$ -actina 4, na podocina, em WT-1 e  $\beta$ -integrina
2. Associada a infecções virais  
HIV, parvovírus B19
3. Induzida por drogas  
Heroína, interferon- $\alpha$ , lítio, pamidronato
4. Alterações estruturais e funcionais adaptativas
  - Com redução da massa renal  
Agenesia unilateral, nefropatia do refluxo, displasia renal, rim único  
Seqüela de necrose cortical, nefropatia crônica do enxerto  
Nefropatia com redução da função renal
  - Massa renal inicialmente normal  
Hipertensão arterial, ateroembolismo, obesidade, anemia das células falciforme  
Cardiopatias congênitas cianóticas
5. Cicatriz com padrão de esclerose segmentar:  
glomerulonefrites focais, síndrome de Alport, trombose

proteinúria que aumenta gradativamente e insuficiência renal progressiva são mais comuns na forma secundária. A proteinúria na glomerulosclerose segmentar e focal secundária é muitas vezes “não-nefrótica” e a hipalbuminemia e o edema são incomuns, mesmo com proteinúria superior a 4g/24h<sup>2,3</sup>.

A diferenciação entre glomerulosclerose segmentar e focal primária e secundária pela microscopia óptica é



difícil. A glomerulosclerose segmentar e focal primária "clássica" é caracterizada pela presença de alguns glomérulos com áreas segmentares de colapso mesangial e esclerose, predominando em área justamedular. Esclerose na região hilar ocorre mais freqüentemente na glomerulosclerose segmentar e focal secundária, associada a doenças que causam hipertensão intraglomerular. A predisposição para esclerose nesse local está relacionada à grande pressão de filtração que ocorre nas porções proximais do leito glomerular. A definição de esclerose hilar requer a exclusão das variantes histológicas: *tip lesion, celular e colapsante*. A esclerose segmentar por cicatrização de glomerulopatias primárias só pode ser definitivamente confirmada com a utilização da imunofluorescência e da microscopia eletrônica. Embora uma análise clínica criteriosa continue sendo a principal forma de excluir glomerulosclerose segmentar e focal secundária, a microscopia eletrônica pode ser útil na diferenciação entre as duas formas. Na glomerulosclerose segmentar e focal primária, a fusão podocitária é difusa e nas formas secundárias esta anormalidade tende a ser focal e limitada à área de esclerose<sup>4</sup>. Em um estudo, as prevalências de fusão podocitária foi de 65% na glomerulosclerose segmentar e focal primária, de 25% na nefropatia de refluxo e de 20% na obesidade. Na glomerulosclerose segmentar e focal colapsante, a área de fusão podocitária pode atingir até 90%.

## GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PRIMÁRIA EM ADULTOS

A *glomerulosclerose segmentar e focal primária* é uma entidade clínico-patológica caracterizada pela presença de proteinúria, quase sempre em nível nefrótico, esclerose segmentar em alguns glomérulos e pela exclusão criteriosa de entidades clínicas que dão origem a *glomerulosclerose segmentar focal secundária*. Deve-se salientar que, apesar de muitas vezes negligenciadas, as informações clínicas são indispensáveis para a correta interpretação das alterações encontradas à microscopia óptica.

Em décadas passadas, a principal ênfase na abordagem da síndrome nefrótica idiopática era diferenciar a glomerulosclerose segmentar e focal da glomerulopatia de lesões mínimas, pois aquela apresentava uma resposta pobre ao tratamento em contraste com os bons resultados obtidos nos pacientes com lesões mínimas. Nas últimas duas décadas, o principal foco de atenção passou a ser o diagnóstico diferencial entre as formas primária e secundária e a individualização do tratamento para crianças e adultos, principalmente no que diz respeito à dose e ao tempo de duração da corticoterapia. Atualmente, ênfase tem sido dada ao estudo das formas genéticas e familiares de glomerulosclerose segmentar e focal e ao uso de novas drogas para seu tratamento.

## PATOGÊNESE

Nas últimas décadas acumularam-se evidências experimentais e clínicas de que na glomerulosclerose segmen-

tar e focal a célula epitelial visceral ou podócito é o principal alvo de lesão, a partir do qual se iniciam mecanismos de agressão ao tufo glomerular e à cápsula de Bowman. Esse processo culmina na formação de adesões e esclerose glomerular inicialmente segmentar e após global. Os podócitos são alvo de muitas formas de agressão, como alterações hemodinâmicas e hipertensão glomerular decorrentes da redução do número de néfrons, drogas, infecções e outras causas ainda desconhecidas, como na forma primária da glomerulosclerose segmentar e focal<sup>5,6</sup>. Outros fatores descritos de agressão podocitária são as mutações genéticas de proteínas que compõem o podócito (nefrina,  $\alpha$ -actina, *CD2-associated protein* - CD2AP), citocinas circulantes como o fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), angiotensina II, infiltração por macrófagos e outros mediadores de inflamação<sup>7,8</sup>.

A redução do número de podócitos na ordem de 10 a 20% é crítica para o desenvolvimento de glomerulosclerose e insuficiência renal progressiva, como demonstrado em modelo experimental<sup>9</sup>. A podocitopenia é atribuída a mecanismos de apoptose, deslocamento do podócito da membrana basal glomerular e pela incapacidade dessas células de regenerar e proliferar após a agressão inicial, culminando na perda do suporte de tensão da membrana capilar. Como os podócitos cobrem áreas específicas da membrana basal glomerular, a redução de sua densidade expõe segmentos da membrana e ocasiona a perda da separação entre o tufo glomerular e a cápsula de Bowman. O contato entre capilares e epitélio parietal origina adesões e vazamento do filtrado glomerular que é direcionado para o interstício, através da elevada pressão hidrostática transcápsular em capilares depletados de podócitos. Finalmente, a infiltração de proteínas e a formação de hialinose nas alças capilares promovem esclerose e fibrose progressivas<sup>10</sup>.

Formas genéticas de glomerulosclerose segmentar e focal têm sido descritas em famílias com síndrome nefrótica, de padrão autossômico dominante ou recessivo e com penetrância variável, caracterizando uma herança heterogênea<sup>11,12</sup>. Em algumas séries, os cromossomos 11, 19q13 (NPHS1) e 1q25-31 (NPHS2) são os *loci* mais freqüentemente implicados no desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar e focal familiar. Esses genes codificam proteínas localizadas no citoesqueleto do podócito, próximas ao diafragma em fenda, que regulam a diferenciação e a função podocitária e são determinantes na formação da membrana basal glomerular. Dentre essas proteínas citam-se a podocina, a nefrina, a  $\alpha$ -actinina 4, *Wilms' tumor gene* WT-1,  $\beta$ -integrina e a CD2AP. Mutações no gene da nefrina (NPHS1) causam síndrome nefrótica congênita, e da podocina, retenção intracelular de proteínas anômalas<sup>10,13-15</sup>.

A freqüência e a velocidade com que a proteinúria se manifesta em muitos pacientes transplantados renais por doença renal crônica terminal devido à glomerulosclerose segmentar e focal favorece a hipótese da existência de um fator circulante. Vários estudos descreveram a existência no soro em pacientes com glomerulosclero-

se segmentar e focal de uma proteína com 100-120kD denominada fator de permeabilidade glomerular à albumina. Essa tem sido a base para o uso de plasmáfere-se ou imunoadsorção no tratamento da glomerulosclerose segmentar e focal recidivante que ocorre em 20 a 50% dos rins transplantados<sup>16,17</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal primária apresentam síndrome nefrótica (mais de 75%), embora a ausência de edema ou de proteinúria nefrótica não excluam o diagnóstico. A hipertensão é comum (40 a 65%), assim como a hematúria microscópica (30 a 50%). Os pacientes com apresentação atípica, principalmente aqueles com proteinúria maciça sem edema, devem ser avaliados criteriosamente, devido à alta prevalência de glomerulosclerose segmentar e focal secundária nesse contexto clínico. Pode haver perda inicial de função renal por diversos fatores como hipovolemia associada a estado nefrótico, uso de drogas nefrotóxicas e pela própria gravidade da glomerulopatia<sup>18,19</sup>.

## VARIANTES HISTOLÓGICAS

A GESF clássica, ou sem outra especificação, caracteriza-se histopatologicamente por esclerose segmentar com comprometimento focal. A maioria dos glomérulos afetados situa-se na região justamedular, pelo menos nas fases iniciais da doença. Os glomérulos não comprometidos pela esclerose podem apresentar proliferação mesangial variável. As alterações tubulointersticiais são comuns e têm grande importância prognóstica. À imunofluorescência, os glomérulos afetados mostram depósitos granulares de IgM, C3 e C<sub>1q</sub>. À microscopia eletrônica, observa-se fusão podocitária difusa nos glomérulos que se mostram normais à microscopia óptica.

As variantes histológicas têm sido amplamente estudadas pela possível associação com resposta a tratamento e prognóstico renal a longo prazo<sup>4,20</sup>. As variantes histológicas apresentam características clínico-patológicas específicas. Na *tip lesion*, a lesão localiza-se no pólo tubular, no início do túbulo proximal, em que ocorre dano à célula epitelial e acúmulo de células espumosas, e esses pacientes costumam apresentar quadro nefrótico abrupto e maior probabilidade de resposta à corticoterapia com remissão completa da proteinúria. Na forma *perilar*, ocorre esclerose na região do hilo e hialinose em mais de 50% dos glomérulos com esclerose segmentar e, frequentemente, essa variante está associada com glomerulosclerose segmentar e focal secundária decorrente do aumento da pressão capilar glomerular, como ocorre na agenesia renal. A variante *celular* é caracterizada pela presença de pelo menos um glomérulo, com hiperplasticidade endocapilar segmentar que oclui a luz do capilar, com fusão difusa de podócitos na ultraestrutura. Na forma *colapsante*, há colapso e esclerose de todo o tufo glomerular, e não lesão segmentar como ocorre na glomerulosclerose segmentar e focal clássica. Essa variante é tipicamente mais grave e mais freqüente

em negros, manifestando-se com intensa proteinúria e resistência ao tratamento, com evolução para doença renal crônica terminal na maioria dos casos<sup>21</sup>. Um estudo recente<sup>20</sup> mostrou sobrevida renal em um e três anos, respectivamente, de 74% e 33% na glomerulosclerose segmentar e focal *colapsante versus* 86% e 67% em pacientes com outras variantes. Entretanto, Chun *et al*<sup>22</sup> observaram que o prognóstico de pacientes nefróticos com glomerulosclerose segmentar e focal que entram em remissão não difere significativamente entre as variantes, sendo a sobrevida renal em 10 anos de 53%, 64% e 78% na glomerulosclerose segmentar e focal *clássica, colapsante* e na *tip lesion*, respectivamente. Por outro lado, nos pacientes sem remissão, essa sobrevida foi pior na forma *colapsante* (21%) e na *tip lesion* (25%), em comparação com a clássica (49%).

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de glomerulosclerose segmentar e focal primária tem sido discrepante nas várias séries publicadas. Isso se deve a vários fatores, entre os quais o ano da publicação, a apresentação clínica (com ou sem síndrome nefrótica), a faixa etária e se a proporção de casos é sobre toda a população nefrótica ou se só inclui pacientes com síndrome nefrótica idiopática.

No ambulatório de glomerulopatias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acompanhamos uma coorte de pacientes maiores de 14 anos desde 1990. Se considerarmos os pacientes com síndrome nefrótica idiopática, a glomerulosclerose segmentar e focal foi identificada em 46,6% dos pacientes. Se, entretanto, incluímos todos os casos de síndrome nefrótica secundária, esse percentual é de 35,5% (Tabela 26.1).

Tabela 26.1 – Principais causas de síndrome nefrótica primária em pacientes adultos. (Ambulatório de Glomerulopatias – Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Patologia	Número (%)
GESF	96 (46,6%)
GNMI	61 (29,6%)
AGM	24 (11,7%)
GNMP	19 (9,2%)
GN IgA	6 (2,9%)

Síndrome nefrótica em 206 pacientes maiores de 14 anos.

GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; GNMI = glomerulonefrite membranosa idiopática; AGM = alterações glomerulares mínimas; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GN IgA = glomerulonefrite por IgA.

Em estudo que avaliou pacientes com síndrome nefrótica primária ou secundária com idade entre 15 e 65 anos, Rivera *et al*<sup>23</sup> descreveram as seguintes etiologias: glomerulonefrite membranosa (24%), alterações glomerulares mínimas (16%), nefrite lúpica (14%) e glomerulosclerose segmentar e focal (12%). Baseado nos dados do *United States Renal Data System* (USRDS), a glomerulosclerose segmentar e focal é atualmente a principal glomerulopatia primária associada à doença renal

crônica terminal<sup>24</sup>. Em 1980, ela foi causa de doença renal crônica terminal em apenas 0,2% dos pacientes, mas em 2000 essa incidência aumentou para 2,3% dos casos (excluídos os pacientes com HIV).

## PROGNÓSTICO

Aproximadamente 50% dos pacientes com glomerulose segmentar e focal e síndrome nefrótica podem progredir para doença renal crônica terminal em 5 a 15 anos. Estudos da década de 1990 têm mostrado índices mais favoráveis naqueles pacientes adequadamente diagnosticados e tratados. Os fatores relacionados a mau prognóstico são a resistência inicial aos corticosteróides, o nível de proteinúria e creatinina iniciais, a esclerose glomerular em mais de 30% e o grau de fibrose intersticial. Desses, a resposta inicial aos corticosteróides é o principal fator prognóstico. Uma evolução rápida para a insuficiência renal pode ocorrer em negros, em pacientes com hipertensão arterial grave, na forma *colapsante*, e naqueles com proteinúria ou dislipidemia importantes. Em adultos, as remissões espontâneas são inferiores a 10%.

A relevância prognóstica das variantes histológicas ainda não está bem determinada. Chun *et al*<sup>22</sup> não encontraram diferenças na resposta ao tratamento entre as variantes histológicas. Em outro estudo, Thomas *et al*<sup>20</sup> fizeram uma análise retrospectiva em 197 pacientes, sendo variante *celular* em 3%, *colapsante* em 11%, *tip* em 17%, *periliar* em 26% e *clássica* em 42% dos casos. Pacientes com a forma *colapsante* e *tip* tiveram níveis de proteinúria mais elevados, e os com a forma *tip* apresentaram remissão completa em até 50% dos casos. Nas séries publicadas de glomerulose segmentar e focal familiar ou genética, uma alta proporção de pacientes são córtico-resistentes<sup>25,26</sup>.

Os pacientes que respondem ao tratamento com remissão total e sem recidivas têm um prognóstico excelente, com mínima probabilidade de desenvolverem doença renal crônica terminal. Ao contrário do que ocorria até a década de 1980, hoje se considera que os pacientes com “resposta parcial” apresentam um bom prognóstico, desde que se consiga reduzir os níveis de proteinúria e se avalie e trate corretamente os outros fatores de progressão associados (hipertensão, dislipidemia, obesidade) sem insistir com o uso prolongado de corticosteróides e/ou imunossupressores.

## TRATAMENTO DOS PACIENTES ADULTOS COM GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PRIMÁRIA

Existem pelo menos dois fatores que podem confundir a análise da resposta ao tratamento nos pacientes com glomerulose segmentar e focal primária: a inclusão de pacientes com glomerulose segmentar e focal secundária e o tempo total de tratamento. Vários estudos recentes têm demonstrado que, em adultos, a resposta pode ser mais tardia com remissões ocorrendo após

60 ou até 120 dias. Assim, a baixa resposta ao tratamento com corticosteróides descrita na década de 1970 e 1980, não foi confirmada pelos estudos mais recentes. Por outro lado, a utilização de novos esquemas terapêuticos tem resultado em melhor resposta sobre a proteinúria e em sobrevida renal mais prolongada.

Antes de iniciarmos o tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores, devemos observar algumas recomendações importantes: exclusão criteriosa de pacientes com glomerulose segmentar e focal secundária; avaliação dos fatores de risco; definição correta da dose, tempo de tratamento e potenciais complicações; protocolos de seguimento rígidos; definição clara dos desfechos e dos critérios de resposta ao tratamento (Quadro 26.2).

Quadro 26.2 – Resposta ao tratamento em pacientes adultos com síndrome nefrótica.

Tipo de resposta	Critérios clínicos e laboratoriais
Total ou completa	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e lipídios. Proteinúria de 24h $\leq 0,2\text{g}/1,73\text{m}^2$
Parcial	Desaparecimento do edema. Proteinúria de 24hs $\geq 0,2$ e $\leq 3,5\text{g}/1,73\text{m}^2$
Resistente	Persistência do edema, hipoalbuminemia e dislipidemia. Proteinúria de 24hs $> 3,5\text{g}/1,73\text{m}^2$
Dependência ao corticóide	Após resposta inicial, durante a redução da droga, aumento progressivo da proteinúria
Recidivas*	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico

\* Em adultos não existe um conceito claro entre recidivas “freqüentes” e “infreqüentes”.

Se usarmos a relação proteína/creatinina, os valores aproximados seriam<sup>27-29</sup>:

- para normalização da proteinúria:  $\text{Pr/Cr} \leq 0,3$  (sensibilidade 95%);
- para exclusão de “proteinúria nefrótica”:  $\text{Pr/Cr} \leq 3,0$  (sensibilidade 90%) ou  $\leq 2,5$  (sensibilidade 100%).

## TRATAMENTO DA GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL COM CORTICOSTERÓIDES E AGENTES ALQUILANTES

Os corticosteróides continuam sendo a principal droga para o tratamento dos pacientes que se apresentam com síndrome nefrótica. É fundamental enfatizar que o conceito de resistência aos corticosteróides em adultos não é o mesmo que o utilizado em crianças. Korbet *et al* e Burgess analisaram a resposta inicial ao tratamento em pacientes adultos antes e após 1980, tendo ficando bem definido que, pelo menos até 1990, tanto a dose quanto o tempo de tratamento eram inadequados<sup>30,31</sup>.

Desde então, a prednisona tem sido utilizada na dose de 1mg/kg por dia e a definição de resposta ao tratamento deve ser feita mensalmente do primeiro até o quarto mês, não se devendo falar em resistência antes de 6 meses<sup>32</sup>. Em pacientes com mais de 60 anos de idade, uma resposta adequada e com menos efeitos cola-



terais pode ser obtida com a utilização de 2mg/kg/48 horas<sup>18</sup>. Em pacientes com *resposta total*, iniciar redução lenta da droga. Com esse esquema é possível obter *resposta total* em aproximadamente 20 a 30% dos casos e *resposta parcial* em 30 a 40%. Naqueles com resposta parcial que ocorrer entre o primeiro e sexto mês não devemos continuar com o uso de corticosteróides, mas sim instituir tratamento conservador de nefroproteção. Os resultados obtidos com o uso de corticosteróides em nosso serviço e de outras séries podem ser observados na tabela 26.2.

Tabela 26.2 – Resposta inicial ao tratamento de glomerulose segmentar e focal em adultos, após 1990.

Autor, ano	População	Resposta (%)
Banfi, 1991 <sup>33</sup>	59	61
Agarwal, 1993 <sup>34</sup>	38	58
Shiiki, 1996 <sup>35</sup>	35	65
Catran, 1998 <sup>36</sup>	17	47 (*)
Ponticelli, 1999 <sup>37</sup>	80	52
Schwartz, 1999 <sup>38</sup>	42	52
Alexopoulos, 2000 <sup>39</sup>	11	64
Veronese, 2006 <sup>40</sup>	77	59

Adaptada de Korbet SM<sup>41</sup>.

\* Somente resposta total.

Em pacientes adultos com dependência aos corticosteróides, a melhor opção é utilizar a ciclofosfamida na dose de 1,5 a 2mg/kg/dia por 12 semanas ou a ciclosporina na dose de 4 a 5mg/kg/dia por tempo ainda não definido<sup>42</sup>.

Em pacientes adultos ainda não está bem definido o conceito de recidivas freqüentes ou infreqüentes, assim ainda empregamos aqueles definidos para crianças. Define-se como recidivante freqüente o indivíduo com resposta aos corticosteróides mas com duas recidivas nos primeiros seis meses após a resposta inicial, ou quatro recidivas ao longo de um ano qualquer<sup>42</sup>. Para pacientes com recidivas freqüentes, utilizamos ciclofosfamida na dose de 1,5 a 2mg/kg/dia por oito semanas ou clorambucil na dose de 0,1 a 0,2mg/kg/dia pelo mesmo período. Na maioria das vezes, a utilização de prednisona é precocizada para os pacientes com recidivas infreqüentes.

Nos pacientes córtico-resistentes tem sido recomendada a ciclofosfamida ou a ciclosporina. Nesse pacientes adultos, a resposta à ciclofosfamida não está completamente definida, sendo, em princípio, muito pequena. Para Korbet *et al*<sup>30</sup>, um curso de ciclofosfamida em adultos córtico-resistentes, por dois a três meses, poderia resultar em remissão total em menos de 20% dos casos. A tendência atual é não utilizá-la como droga de primeira linha, sendo reservada para pacientes com contra-indicação à ciclosporina.

A ciclosporina, na dose inicial de 3 a 6mg/kg/dia, associada à prednisona em doses de manutenção, pode induzir remissão completa em 10 a 20% dos pacientes córtico-resistentes e remissão parcial em até 60% dos

casos. Em seis meses, podemos avaliar o tipo de resposta obtido, ajustando as doses pelos níveis séricos da ciclosporina. A suspensão deve ser lenta e gradual para manter o paciente sem recidivas e com menor risco de desenvolver efeitos colaterais. Os resultados obtidos com essa droga em adultos com glomerulose segmentar e focal primária córtico-resistentes é muito variável e dependente da população estudada (idade, critério de seleção, síndrome de apresentação, entre outros) e situam-se entre 30 e 69%. Nossos resultados em 32 pacientes com mais de 14 anos e com síndrome nefrótica por glomerulose segmentar e focal resistente aos corticosteróides mostram resposta parcial ou total obtida até o sexto mês em 34,4%, ou até o 12º e 24º mês em 37,5% dos casos<sup>43</sup>. Além dos efeitos colaterais da ciclosporina um problema freqüente é o grande número de recidivas após a suspensão da droga, que pode ser de até 75%.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos dessa coorte referem-se estritamente a pacientes adultos com síndrome nefrótica. Evidentemente, esse enfoque pode resultar em um viés de não inclusão de pacientes com glomerulose segmentar e focal primária sem síndrome nefrótica. Um dos fatores que justificam esse contexto é a não disponibilidade de microscopia eletrônica, sendo a avaliação baseada em dados clínicos e na microscopia óptica. A verdadeira prevalência de glomerulose segmentar e focal primária sem síndrome nefrótica não é completamente conhecida.

Os resultados obtidos em nosso Serviço, que é referência regional para o atendimento de glomerulopatias, baseiam-se em cuidados rigorosos do paciente, tanto na fase inicial quanto no acompanhamento, e em protocolos bem estabelecidos. Nos pacientes com glomerulose segmentar e focal primária em tratamento imunossupressor, enquanto não houver uma definição de resposta terapêutica é realizada uma revisão clínico-laboratorial a cada 30 dias para não incorrer em risco de complicações associadas ao tratamento, bem como para definir claramente o período em que houve resposta. Com essa abordagem, foi possível obter um índice de resposta total ou parcial com prednisona em torno de 60%, e utilizando ciclosporina nos pacientes córtico-resistentes, de 74%. Nessa coorte, a sobrevida renal nos pacientes responsivos foi de 94,3% e 87% aos cinco e oito anos respectivamente, enquanto que nos resistentes, no mesmo período, foi de 22,5% e 0%<sup>40</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the justamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957; 100: 173-180.
- D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223-1241.
- Praga M, Morales E, Herrero JC et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52-58.



4. D'Agati VD. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117-134.
5. Schwartz M, Bidanbi A, Lewis E. Glomerular epithelial cell function and pathology following extreme ablation of renal mass. *Am J Pathol* 1987; 126: 315-324.
6. Dijkman H, Smeets B, van der Laak J *et al.* The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68: 1562-1572.
7. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K *et al.* Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65: 30-39.
8. Wu DT, Bitzer M, Ju W *et al.* TGF-beta concentration specifies differential signaling profiles of growth arrest/differentiation and apoptosis in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3211-3221.
9. Kim Y-H, Goyal M, Kurnit D *et al.* Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001; 60: 957-968.
10. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 3005-3015.
11. Conlon PJ, Lynn K, Winn MP *et al.* Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 1863-1871.
12. Vats A, Nayak A, Ellis D *et al.* Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int* 2000; 57: 875-881.
13. Tsukaguchi H, Yager H, Dawborn J *et al.* A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1674-1680.
14. Boute N, Gribouval O, Roselli S *et al.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349-354.
15. Kriz W, Lemley KV. The role of the podocyte in glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 489-497.
16. Savin VJ, Sharma R, Sharma M *et al.* Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-883.
17. Godfrin Y, Dantal J, Perretto S *et al.* Study of the in vitro effect on glomerular albumin permselectivity of serum before and after renal transplantation in focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1997; 64: 1711-1715.
18. Korbet SM. Focal and segmental glomerulosclerosis. In Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001, pp 699-706.
19. Schnaper HW. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 183-193.
20. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL *et al.* Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
21. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 1416-1424.
22. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177.
23. Rivera F, Lopez-Gomes JM, Perez-Garcia R *et al.* Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
24. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 815-825.
25. Caridi G, Bertelli R, Carrea A *et al.* Prevalence, genetics and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2742-2746.
26. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM *et al.* Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722-732.
27. Morales JV, Weber R, Wagner MB *et al.* Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-h proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol* 2004; 17: 666-672.
28. Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IP *et al.* Amostras isoladas de urina versus urinas de 24 horas - seu valor na prática clínica. *J Bras Nefrol* 2005; 28: 33-40.
29. Morales JV, Wagner MB, Miltersteiner D *et al.* Acurácia da relação proteína/creatinina em amostra de urina para determinação de níveis críticos de proteinúria para o manejo terapêutico de pacientes com glomerulonefrites (abstract). *J Bras Nefrol* 2006; 28(Suppl 3): 40.
30. Korbet S, Schwartz M, Lewis E. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783.
31. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55(Suppl 70): S26-S32.
32. Korbet SM, Schwartz MM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: a treatable lesion with variable outcomes. *Nephrology* 2001; 6: 47-56.
33. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E *et al.* The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-59.
34. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC *et al.* Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993; 63: 168-171.
35. Shiiki H, Nashino T, Uyama H *et al.* Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Clin Nephrol* 1996; 46: 362-368.
36. Cattran DC. Are all patients with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) created equal? (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 23: 1107-1109.
37. Ponticelli C, Villa M, Banfi G *et al.* Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 618-625.
38. Schwartz MM, Evans J, Bain R *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1900-1907.
39. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A *et al.* Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1348-1356.
40. Veronese FJ, Karnopp T, Morales JV. Seguimento de uma coorte contemporânea por quinze anos de pacientes com glomerulose segmentar e focal primária [abstract]. *J Bras Nefrol* 2006; 28 (Suppl 3): 45.
41. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 219-228.
42. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias em Adultos. *J Bras Nefrol* 2005; 28(1 Supl 1).
43. Berdichevski RH, Pianowski T, Veronese FJ, Morales JV. Efeito da ciclosporina sobre a proteinúria e sobrevida renal prolongada em pacientes com glomerulose segmentar e focal primária corticosteroides [abstract]. *J Bras Nefrol* 2006; 28(Suppl 3): 47.

## PODOCITOPATIAS

Viktoria Woronik

Denise M. Avancini Costa Malheiros



### INTRODUÇÃO

Várias doenças glomerulares apresentam-se, basicamente, com alteração estrutural expressa pela simplificação ou retração dos processos podocitários secundários a alterações de proteínas estruturais da própria célula podocitária ou da membrana de fenda. Essas estruturas, junto com a membrana basal glomerular e células endoteliais, compõem os elementos básicos da filtração glomerular<sup>1</sup>. Embora seja geralmente dito que a membrana basal glomerular restringe a passagem de proteínas plasmáticas de alto peso, acumulam-se evidências de que a barreira final para a passagem dessas proteínas e da albumina seja a membrana de fenda, cuja estrutura está intimamente ligada ao podócito. Chamam-se podocitopatias às doenças que acometem primariamente o complexo podócito-membrana de fenda. Outros achados histológicos como expansão de matriz mesangial ou sinéquias podem aparecer como acometimento secundário.

Agressões ao podócito podem ser de origem genética (disfunções gênicas), ambientais ou idiopáticas, e seus fenótipos clínicos variam em função da agressividade, do tempo e tipo de doença<sup>2</sup>.

Podócitos são células altamente diferenciadas, terminais, de morfologia e função complexas e que fazem parte da estrutura do capilar (Fig. 27.1).

Estão situados na camada mais externa desse capilar e suas pedicelas (processos podocitários) estão ancoradas à membrana basal glomerular através de proteínas, tais como  $\alpha_3$  e  $\beta_1$ -integrinas e  $\alpha$  e  $\beta$ -dístroglicanos<sup>3</sup>. As pedicelas estão conectadas entre si através de estruturas especializadas de junção célula-célula (diagrama de fenda), das quais fazem parte, entre outras, as seguintes proteínas: nefrina, podocina, Neph 1 e P-caderina. Essas proteínas estão intimamente relacionadas a proteínas do citoesqueleto da célula podocitária, entre elas, actina,  $\alpha$ -actinina e sinaptopodina, per-

mitindo que quaisquer alterações na membrana de fenda possam resultar em modificações fenotípicas da célula podocitária.

A adesão do podócito à membrana basal subjacente é mediada por proteínas específicas. Assim,  $\alpha_3$  e  $\beta_1$ -integrinas ligam-se a vários componentes da membrana basal, tais como colágeno IV, fibronectina, laminina e endactina. O estado de ligação do podócito à membrana basal glomerular pode influenciar a organização do citoesqueleto, contribuindo para sua forma e função. Bloqueio do sítio de  $\beta_1$ -integrina expresso no podócito, através de anticorpos específicos, leva à simplificação das pedicelas, proteinúria e destacamento do podócito da membrana basal glomerular.

Outra proteína de ligação de podócito-membrana basal glomerular é o dístroglicano, que, como as integrinas, está também conectado à actina do citoesqueleto da célula, permitindo que alterações da membrana basal glomerular repercutam no podócito.

O destacamento da célula podocitária, intimamente assentada na membrana basal glomerular, seja por apoptose, seja por necrose ou perda de adesão, pode desempenhar um papel central na patogênese da glomerulosclerose segmentar e focal, particularmente nas situações com hiperfiltração glomerular, como proposto por Nagata e Kriz<sup>4</sup>, deixando a membrana basal glomerular desnuda. Sendo o podócito uma célula terminal, incapaz de proliferar e repopular áreas desnudas, ocorre aí um contato entre a célula epitelial parietal e a membrana basal glomerular com formação de sinéquias e cicatriz.

### QUADRO CLÍNICO E TRATAMENTO

O quadro clínico inicial das podocitopatias decorre de alterações de permeabilidade glomerular à albumina com aparecimento de proteinúria em vários níveis, inclusive nefrótico.

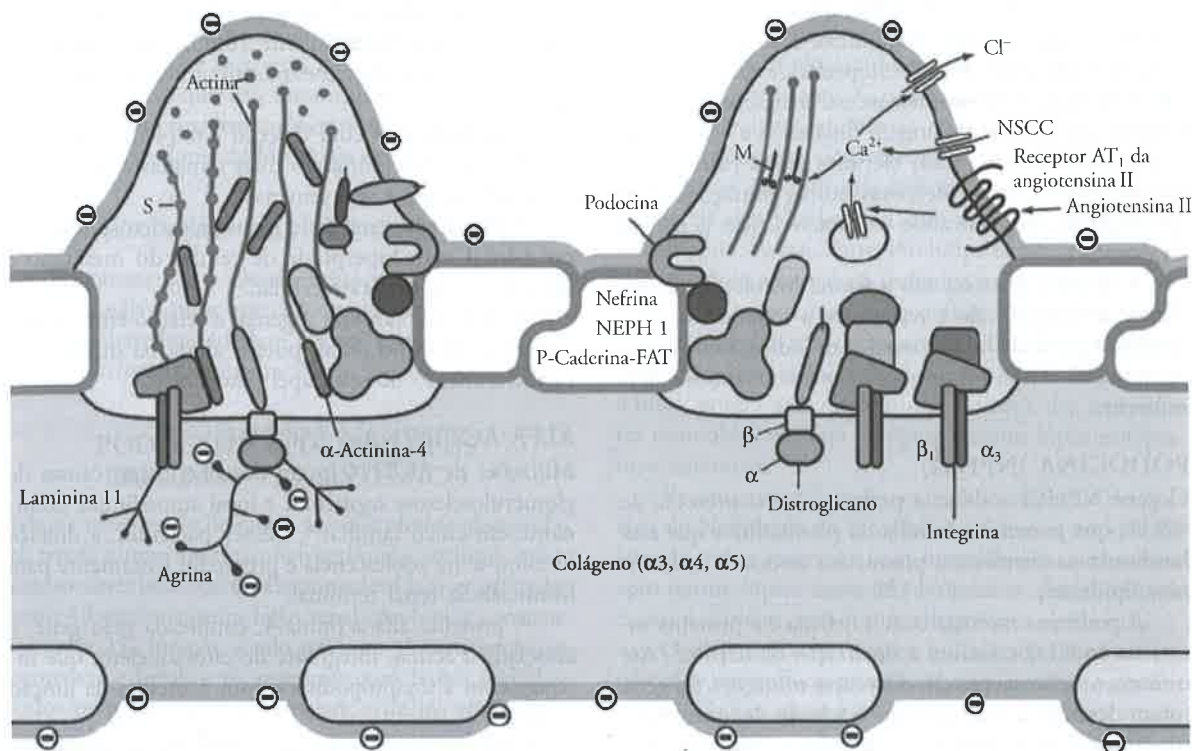


Figura 27.1 – Adaptada de Pavenstädt *et al*<sup>3</sup>.

Assim, o fenótipo da doença pode ser de pouco ou nenhum edema, passando para o edema maciço e dislipidemia, até o de insuficiência renal nos diversos estágios. A hipertensão pode estar presente, porém a hematuria é incomum.

Em crianças, a doença de lesões mínimas predomina, enquanto no adulto é a glomerulosclerose segmentar e focal. A investigação de causas genéticas em crianças é fundamental, começando-se pela história familiar. Ainda faltam dados populacionais sobre a prevalência genética das podocitopatias, porém, em crianças com menos de 1 ano de idade, Hinkes *et al*<sup>5</sup> mostraram, por meio de estudo gênico de DNA em sangue periférico, em população européia, não-escandinava, presença de mutação gênica em dois terços dos pacientes, sendo mais freqüente a mutação do gene NPHS2 (37,5%), seguido pelo NPHS1 (22,5%).

Quando submetidos a tratamento com corticóide, o grupo genético mostrou-se resistente. Nesse mesmo artigo, os autores relatam publicações esporádicas abordando podocitopatias genéticas, em adultos, porém, à semelhança de crianças, a suspeita é levantada pelo relato de história familiar com outros casos acometidos. No entanto, a investigação posterior, por meio da fenotipagem, não é disponível em nosso meio como prática de rotina.

Assim, devemos ser cautelosos ao indicar tratamentos imunossupressores em pacientes com suspeita de podocitopatia genética pelo risco de induzir iatrogenias com baixa resposta terapêutica. O tratamento das podocitopatias de origem reacional deve estar focado em remover ou minimizar os agentes agressores, como con-

trole viral em HIV, terapêutica quimioterápica na doença de Hodgkin, suspensão do uso de drogas nefrotóxicas (ciclosporina, pamidronato, antiinflamatórios não-hormonais etc.). A minimização de danos deve ser prioridade na conduta em casos de glomerulosclerose segmentar e focal adaptativa, privilegiando o tratamento da hipertensão sistêmica, assim como a intraglomerular. Não está indicada a imunossupressão nesses casos.

As podocitopatias idiopáticas devem ser tratadas com agentes imunossupressores, seguindo recomendações classicamente estabelecidas para doença de lesões mínimas e glomerulosclerose segmentar e focal.

## ASPECTOS MOLECULARES E GENÉTICOS

O estudo das podocitopatias mostrou grande progresso com a descrição molecular das proteínas expressas pelo podócito e suas regulações gênicas. Descreveremos a seguir as proteínas e seus genes mais freqüentemente envolvidos nas podocitopatias hereditárias.

### NEFRINA (NPHS1)

O produto gênico do NPHS1 é a nefrina, uma molécula de adesão celular que possui um domínio transmembrana longo localizado na membrana de fenda e com disposição paralela e interação entre moléculas nefrina-nefrina estabelecidas por pontes dissulfeto, permitindo o fechamento da fenda como um "zíper".

A nefrina participa das funções do citoesqueleto do podócito interagindo com a actina através de proteínas adaptadoras Nck<sup>6</sup>.



A mutação do gene NPHS1, que causa a síndrome nefrótica congênita tipo finlandesa, é a mais antiga e bem estudada entre as podocitopatias de causas genéticas. A mutação é autossômica recessiva, descrita frequentemente em famílias de origem finlandesa e exterioriza-se por proteinúrias muito elevadas ainda intra-útero. Recentemente, foram descritas outras mutações além das originais, diversificando as características genéticas da doença<sup>7</sup>.

A doença, expressa sob a forma histológica de esclerose mesangial, não é responsiva a tratamento, evolui para a perda de função renal com indicação de transplante renal assim que as condições das crianças o permitirem.

#### PODOCINA (NPHS2)

O gene NPHS2 codifica a podocina, uma proteína de 42kDa que pertence à família da estomatina e que está localizada na membrana plasmática associada a domínios lipídicos<sup>8</sup>.

A podocina interage com a nefrina e a proteína associada ao CD2 e facilita a sinalização da nefrina<sup>9</sup>. Até o momento, ao menos 26 diferentes mutações do gene foram descritas, sendo comum o achado de heterozigotos com diferentes mutações. A doença expressa-se frequentemente na infância, porém, casos em adultos são descritos.

Na Europa, a mutação do gene NPHS2 está presente em 26% das famílias com glomerulosclerose segmentar e focal hereditária e em 12 a 19% daquelas pediátricas esporádicas<sup>10</sup>. Por outro lado, a mutação é incomum em crianças asiáticas e não se conhece sua frequência em populações africanas ou latino-americanas. O fenótipo da doença é o de uma síndrome nefrótica córtico-resistente com risco reduzido de recorrência no transplante renal<sup>11</sup>. O polimorfismo mais comum é o R229Q, com frequência na população geral de 0,03 a 0,013. Em população brasileira, esse polimorfismo foi associado à microalbuminúria<sup>12</sup> e, em população europeia, a um risco aumentado de glomerulosclerose segmentar e focal.

#### PROTEÍNA ASSOCIADA A CD2 (CD2 AP)

Essa proteína foi descrita originalmente como um ligante da molécula de adesão CD2 nos processos de interação célula-célula do linfócito T com a célula apre-

sentadora de antígenos. O gene CD2AP codifica uma proteína de aproximadamente 70kDa, que está envolvida na regulação do citoesqueleto através de moléculas de actina.

Camundongos com deleção completa desse gene manifestam proteinúria em duas semanas e insuficiência renal em seis a sete semanas<sup>13</sup>.

A histologia renal é de glomerulosclerose segmentar e focal com hiperplasia de células do mesângio e depósito de matriz extracelular.

Estudos em famílias sugerem a relação entre a mutação e o fenótipo renal, porém ainda há dúvidas no estabelecimento do seu papel patogênico.

#### ALFA-ACTININA-4 (ACTN4)

Mutações de ACTN4 foram descritas como causas de glomerulosclerose segmentar e focal autossômica dominante em cinco famílias<sup>14</sup>. Nesses pacientes, a doença instalou-se na adolescência e progrediu lentamente para insuficiência renal terminal.

A proteína alfa-actinina-4, codificada pelo gene, é associada à actina, integrante do citoesqueleto, que interage com a sinaptopodina e com proteínas da junção celular<sup>15</sup>.

Camundongos nulos para ACTN4 desenvolvem proteinúria, glomerulosclerose progressiva e morrem com alguns meses de vida. As lesões histológicas, limitadas ao rim, mostram simplificação difusa de podócitos, os quais em cultura e originários desses camundongos, mostram células pouco aderentes à membrana basal, sugerindo perda de podócitos e, portanto, podocitopenia na gênese da glomerulosclerose segmentar e focal assim instalada<sup>16</sup>.

No quadro 27.1 apresentamos as principais podocitopatias de origem genética.

#### PODOCITOPATIAS REATIVAS

O podócito pode ser agredido por:

- agentes virais: HIV, parvovírus B19, citomegalovírus<sup>17</sup>;
- drogas: pamidronato, ciclosporina;
- linfocinas: IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ;
- agentes mecânicos: hiperfiltração adaptativa<sup>18</sup>.

O tratamento da doença renal nesses casos está vinculado à remoção, se possível, do agente agressor ou à minimização dos fatores agressores.

Quadro 27.1 – Podocitopatias causadas por mutações gênicas.

Gene	Proteína	Modo de herança	Manifestações renais	Manifestações extra-renais
NPHS2	Podocina	Autossômico recessivo	DLM e GESF	Não
ACTN4	Alfa-actinina-4	Autossômico dominante	GESF	Não
TRPC6	Receptor de canal de cátion-potencial transiente-6	Autossômico dominante	GESF	Não
NPHS1	Nefrina	Autossômico recessivo	Esclerose mesangial difusa	Não
WT1	Proteína supressora do tumor de Wilms	Autossômico dominante	Esclerose mesangial difusa e GESF	Anomalias geniturinárias

DLM = doença de lesões mínimas; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal.



## PODOCITOPATIAS IDIOPÁTICAS

São as formas mais frequentemente encontradas. É importante considerar que aqui devem estar incluídas as formas genéticas que não foram identificadas pela dificuldade de genotipagem em nosso meio ou de padronização de marcadores de histologia renal.

## CLASSIFICAÇÃO DAS PODOCITOPATIAS

Consideramos que a classificação mais compreensível ao clínico seja aquela que contempla características histológicas, hereditariedade e fatores agressores extrínsecos ou intrínsecos (Quadro 27.2).

### PODOCITOPATIA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Relatos recentes de literatura associam lesões glomerulares renais outras, que não nefrite lúpica, ao lúpus eritematoso sistêmico. Assim, Baranowska-Daca *et al*<sup>19</sup> relataram 13 pacientes com lesão renal não-lúpica constatados entre 252 lúpicos, sendo seis com glomerulosclerose segmentar e focal, e os restantes com lesões variadas. Todos os pacientes apresentavam critérios clínicos de lúpus eritematoso sistêmico e não houve modificação da evolução da doença lúpica que pudesse ser atribuída à glomerulopatia. Continuando nessa linha, Hertig *et al*<sup>20</sup> relataram outros casos de glomerulopatias não-lúpicas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com o seguinte título provocativo: *SLE and idiopathic*

*nephrotic syndrome: coincidence or not?* Nesse artigo, descreveram onze pacientes, sendo quatro com lesões mínimas, seis com glomerulosclerose segmentar e focal e um com a colapsante. Como conclusão, sugerem uma associação relevante entre as duas doenças, em que o lúpus eritematoso sistêmico poderia ser um fator desencadeante da síndrome nefrótica.

Kraft *et al*<sup>21</sup> relataram com mais detalhes achados semelhantes. Assim, entre 480 biópsias renais de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico encontraram 18 com lesões não compatíveis com nefrite lúpica, sendo oito nefróticos e dez não-nefróticos. O diagnóstico histológico mais comum foi o de glomerulosclerose segmentar e focal, porém as características clínicas e dos marcadores imunológicos eram compatíveis com lúpus eritematoso sistêmico.

Recentemente<sup>22</sup>, apresentamos a casuística do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas em que relatamos nove pacientes com biópsias não compatíveis com nefrite lúpica entre 382 biópsias de pacientes com critérios clínicos para lúpus eritematoso sistêmico.

O diagnóstico histológico foi de lesões mínimas em três com imunofluorescência negativa em dois e presença de IgG+ em mesângio em um. Dos demais pacientes, seis apresentavam glomerulosclerose segmentar e focal com imunofluorescência negativa em dois, e nos outros quatro presença de positividade fraca para IgM ou C<sub>3</sub> ou ambos. A microscopia eletrônica realizada em seis pacientes foi negativa para imunocomplexos em todos, com simplificação de podócitos em intensidades variáveis.

Quadro 27.2 – Classificação das podocitopatias.

Podocitopatias	Formas idiopáticas	Formas genéticas	Formas reativas
Doença da lesão mínima (DLM)	DLM idiopática – esteróide sensível – esteróide resistente	Não-sindrômicas: NPHS2	Doença de Hodgkin Estímulos imunogênicos Drogas: antiinflamatórios não-hormonais, penicilamina interferon- $\alpha$ e $\beta$ , ouro
Glomerulosclerose segmentar e focal (GESF)	GESF idiopática – esteróide sensível – esteróide resistente	Não-sindrômicas: – NPHS1 + NPHS2 – NPHS2 – ACTN4 – CD2AP – TRPC6 – WT1 Sindrômica: <i>nail-patella</i>	GESF adaptativa: – redução de massa renal (displasia, refluxo) – massa renal inicialmente normal (obesidade, anemia falciforme, cardiopatia cianótica) – associada a drogas: ciclosporina, tacrolimus, pamidronato
Esclerose mesangial difusa (EMD)	EMD idiopática	Não-sindrômica: – NPHS1 ( <i>Finnish</i> ) – WT1 – NPHS2 Sindrômica: WT1 ( <i>Denys-Drash</i> )	
Glomerulopatia colapsante (GPC)	GPC idiopática	Não-sindrômica: COQ2 Sindrômica: insuficiência renal mioclônica	Associada a infecções: vírus (HIV, parvovírus B19) Associada a outras doenças: microangiopatia trombótica Associada a medicações: – pamidronato – interferon- $\alpha$

O tratamento instituído foi a prednisona com resposta terapêutica e remissão da doença, sendo que em um seguimento de cinco anos nenhum paciente mostrou perda de função.

Vários autores<sup>20,21</sup> aventam a possibilidade de a lesão podocitária em lúpus eritematoso sistêmico ocorrer em consequência de ativação de células T, presente na doença lúpica, alterando a produção de citocinas e expressão de moléculas de adesão, à semelhança do mecanismo proposto por Shalhoub<sup>23</sup> para a síndrome nefrótica de lesões mínimas.

Deocharan *et al*<sup>24</sup> relatam altos títulos de anticorpos antialfa-actinina em soro e eluatos de rim de camundongos MRL-lpr/lpr em nefrite ativa, sugerindo que a nefritogenicidade de alguns anticorpos anti-DNA seja mediada por uma reação cruzada com alfa-actinina.

Koop *et al*<sup>25</sup>, estudando expressão de proteínas podocitárias em diversas glomerulopatias, mostraram diminuição de nefrina e podocina em nefrite lúpica em relação a controles. Explicou esse resultado por depósito de IgG no espaço subepitelial nas biópsias renais e consequente lesão no podócito. A partir dessa publicação, podemos especular então que outros fatores, além dos imunocomplexos, como citocinas presentes na doença lúpica, possam contribuir para a lesão ao podócito.

Em resumo, as podocitopatias em lúpus eritematoso sistêmico:

- apresentam-se com síndrome nefrótica idiopática com histologia de lesões mínimas ou glomerulosclerose segmentar e focal sem depósito de imunocomplexos;
- apresentam evolução clínica benigna, sem perda de função e com remissão completa, na maioria dos pacientes, apenas com tratamento corticóide;
- não agravam a evolução do lúpus eritematoso sistêmico;
- possíveis causas (?): citocinas ou outros produtos resultantes da ativação imunológica inflamatória do lúpus eritematoso sistêmico.

## PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

O desempenho adequado das funções glomerulares depende, em grande parte, da sua arquitetura altamente especializada e de uma sinalização eficiente entre seus diversos componentes celulares: as células endoteliais, mesangiais, epiteliais parietais e viscerais (células podocitárias). O podócito ocupa papel de grande relevância para o desenvolvimento e a manutenção dessa estrutura.

Entre suas principais funções, incluem-se:

- regulação da barreira de filtração seletiva glomerular<sup>26</sup>;
- síntese de componentes da membrana basal glomerular, em conjunto com o endotélio e mesângio<sup>27</sup>;
- integração da estrutura do tufo capilar glomerular (juntamente com o mesângio)<sup>28</sup>;
- processamento de proteínas filtradas por endocitose<sup>29</sup>.

Semelhante ao que ocorre no glomérulo como um todo, a manutenção da arquitetura celular do podócito

é condição essencial para o desempenho de suas funções. Alterações no complexo da fenda diafragmática, no citoesqueleto, na membrana basal glomerular ou em suas moléculas de adesão estão estreitamente relacionadas à disfunção podocitária. Mudanças na sinalização bioquímica responsável pela manutenção da diferenciação celular podocitária também podem alterar sua capacidade funcional<sup>30</sup>.

Os mecanismos de lesão podocitária são muitos e de natureza variada (tóxica, genética, imunológica, infecciosa, oxidativa, metabólica, hemodinâmica). Sua ação pode resultar em disfunção sem alteração do número de podócitos, com redução (em geral acompanhado por hipertrofia) ou proliferação celular<sup>2,30</sup>. Cada uma dessas alterações corresponde a padrões morfológicos glomerulares distintos.

## LESÕES PODOCITÁRIAS SEM ALTERAÇÃO NO NÚMERO DE CÉLULAS

Nessa forma de lesão, o número de podócitos está preservado, mas o fenótipo se altera. Há apagamento difuso dos pedicelos, condensação do citoesqueleto junto à superfície basal do podócito (face da membrana basal glomerular) e formação de projeções microvilositárias na superfície apical (face do espaço de Bowman ou urinário). Essa modificação fenotípica reduz de forma importante a eficiência da barreira de filtração, resultando em proteinúria<sup>2,30</sup>. Histologicamente, a estrutura glomerular é normal (Fig. 27.2). A doença da lesão mínima, também chamada de lesão mínima da síndrome nefrótica ou nefropatia de lesão mínima, é o principal exemplo dessa podocitopatia.

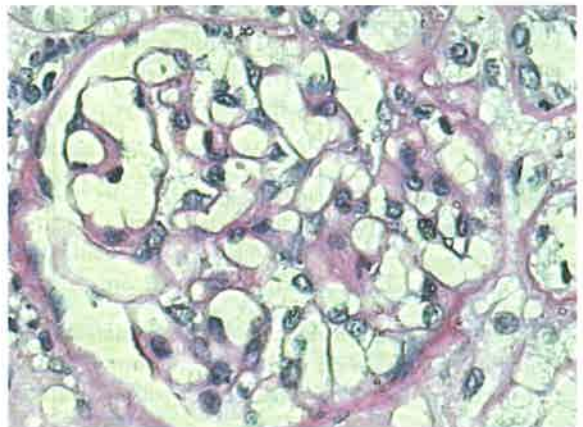


Figura 27.2 – Lesão histológica mínima: glomérulo sem alterações morfológicas à microscopia de luz convencional (400x, PAS – ácido periódico de Schiff).

De forma geral, as variantes idiopática e reativa apresentam boa resposta aos tratamentos imunossupressores, enquanto na variante genética há casos corticóides resistentes e de pior prognóstico<sup>2</sup>.

Nas lesões mínimas de melhor prognóstico (cortico-sensíveis), foi observada redução na expressão de distroglicano, uma das moléculas de adesão responsáveis

pelo “ancoramento” do podócito à membrana basal<sup>31</sup>. Essa alteração não ocorre nas lesões mínimas córtico-resistentes, de pior prognóstico, ou na glomerulosclerose segmentar e focal. Já na variante genética córtico-resistente, a podocina (proteína codificada pelo gene NPHS2, integrante do diafragma em fenda) está ausente<sup>2</sup>.

Seria de grande interesse clínico a discriminação entre esses diferentes subgrupos no momento da biópsia, pois permitiria personalizar a terapêutica, evitando o uso desnecessário de corticóides em pacientes não-responsivos. A inclusão de anticorpos anti-podocinas na avaliação das biópsias renais com suspeita de podocitopenia genética poderia fornecer essa informação valiosa, apontando aqueles casos córtico-resistentes.

### LESÕES PODOCITÁRIAS COM PODOCITOPENIA

Esse mecanismo de lesão está associado à redução, relativa ou absoluta, do número de podócitos. É preciso que haja depleção significativa das células, ou seja, que o número de podócitos necessário para manter a estrutura e funções normais do glomérulo se torne insuficiente.

A depleção podocitária como resultado da podocitopenia absoluta pode ocorrer por necrose, apoptose ou perda da adesão do podócito à membrana basal glomerular. Esse tipo de lesão em geral ocorre associado às variantes idiopática e genética da glomerulosclerose segmentar e focal.

A classificação de Colúmbia propõe cinco categorias morfológicas de lesão primárias de glomerulosclerose segmentar e focal que estariam relacionadas à evolução clínica e prognóstico diferentes: formas clássica, *tip lesion*, colapsante, celular e periilar<sup>32</sup>.

A categoria colapsante não partilha desse mecanismo patogênico de podocitopenia, uma vez que há proliferação de podócitos, em vez de sua redução. Da mesma forma, na categoria celular estão incluídas lesões com proliferação endocapilar ou podocitária, sugerindo tratar-se de uma categoria muito heterogênea.

O mecanismo de lesão descrito nas demais formas parece ser aquele proposto por Kriz e Lettir, por meio de modelos experimentais<sup>33,34</sup>. A agressão ao podócito pelos fatores já descritos resulta em lesão, com apoptose ou necrose celular e destaque da membrana basal glomerular subjacente. O desnudamento da membrana basal glomerular resulta em adesão da área descoberta às células parietais, com formação de sinéquias<sup>3</sup> (Fig. 27.3).

Nas variantes reativas, a insuficiência do rim para o desempenho adequado de suas funções pode estar relacionada à incapacidade funcional (lesão do parênquima por drogas), aumento da necessidade de filtração (obesidade, aumento da massa muscular) ou redução efetiva do parênquima total (nefrectomia parcial ou total, displasia). Em uma fase inicial, há resposta adaptativa do glomérulo caracterizada por hiperperusão e hiperfiltração glomerular, levando ao aumento do tufo e extensão da membrana basal glomerular<sup>35</sup>. Nessa situação de podocitopenia relativa, as células hipertrofiam-se para

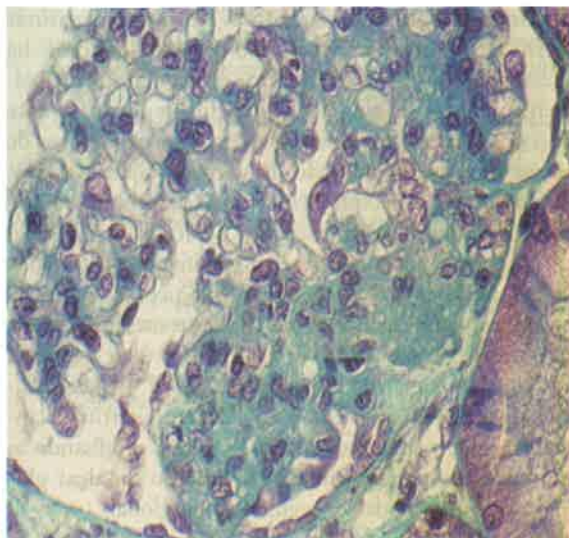


Figura 27.3 – Glomerulosclerose segmentar e focal: expansão da matriz mesangial, com obstrução da luz das alças capilares e formação de sinéquias (250x, tricrômico de Masson).

tentar recobrir toda a membrana basal glomerular expandida, resultando em estresse mecânico do podócito. Esse passa então por alterações fenotípicas que conferem maior estabilidade estrutural, por meio da condensação da actina, em detrimento da condutividade hidráulica, proporcionada pela arquitetura normal do complexo da fenda diafragmática<sup>36</sup>. Finalmente, os podócitos alterados sofrem necrose e inicia-se a fase de podocitopenia absoluta.

Em alguns casos, como na glomerulosclerose diabética tipos I e II, a podocitopenia resulta de uma combinação de mecanismos<sup>37,38</sup>. Há lesão oxidativa direta dos podócitos, aumento do volume glomerular e conseqüentemente da área da membrana basal glomerular. Essa lesão, resultante da ação da insulina e fatores de crescimento, torna insuficiente o número de podócitos para recobrir de forma adequada a membrana basal glomerular. A matriz extracelular da membrana basal glomerular está modificada por produtos finais de glicosilação avançada. O acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada e a expansão subsequente da membrana basal glomerular ocorrem na fase inicial da nefropatia diabética. Os podócitos estão expostos aos produtos finais de glicosilação avançada circulantes e àqueles ligados à membrana basal glomerular. Chuang *et al* apresentaram um modelo no qual a interação dos produtos finais de glicosilação avançada com os receptores no podócito resultou em processo de apoptose da célula por ativação do fator de transcrição FOXO<sup>39</sup>.

### LESÕES PODOCITÁRIAS COM PROLIFERAÇÃO CELULAR

São vários os mecanismos patogênicos capazes de causar alteração no fenótipo do podócito. Nesse tipo de lesão, ocorre uma desdiferenciação celular. As células podocitárias perdem marcadores maduros tais como WT1, nefrina, sinaptodina, podocalixina e GLEPPI



e passam a expressar marcadores de células imaturas (PAX1, citoqueratina 8)<sup>17,30</sup>. Com essas alterações, há “desabamento” do citoesqueleto, relacionado principalmente à perda da sinaptopodina (filamento integrante do citoesqueleto). Os podócitos tornam-se capazes de entrar novamente no ciclo de divisão celular, proliferando-se. Seu aspecto é semelhante ao de células precursoras imaturas e há fusão dos pedicelos.

A forma como ocorre essa proliferação varia conforme a etiologia do processo patológico. Quando há mutações genéticas, como na esclerose mesangial difusa, a proliferação é menos intensa e pode estar associada à expansão da matriz mesangial<sup>40</sup> (Fig. 27.4). Já em casos pós-infecção viral, como na glomerulonefrite colapsante, a hiperplasia podocitária é intensa, originando as chamadas pseudocrescentes. Há colapso de alças glomerulares, que pode ser segmentar ou global.

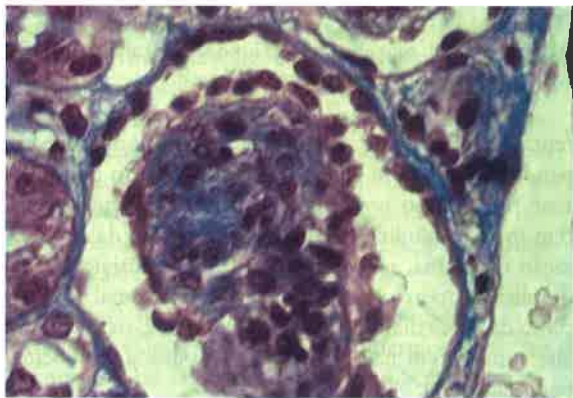


Figura 27.4 – Esclerose mesangial difusa: retração dos tufos com expansão da matriz mesangial e formação de coroa podocitária (400x, tricrômico de Masson).

Muitos aspectos dos mecanismos patogênicos das podocitopatias ainda não estão claros. Esperamos que o grande número de estudos que estão sendo realizados esclareça essas dúvidas e permita o desenvolvimento de uma terapêutica mais eficiente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1583-1587.
2. Barisoni L, Schnaper WS, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephritic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 529-542.
3. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307.
4. Nagata M, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats II. Mechanical stress of podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* 1992; 42: 148-160.
5. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN *et al*. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2). *Pediatrics* 2007; 119: e907-e919.
6. Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J *et al*. Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest* 2004; 114: 1475-1483.
7. Koziell A, Grech V, Hussain S *et al*. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 379-388.
8. Boute N, Gribouval O, Roselli S *et al*. NPHS2 encoding the glomerular protein podocin is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349-354.
9. Huber TB, Simons M, Hartleben B *et al*. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3397-3405.
10. Caridi G, Bertelli R, Carrea A *et al*. Prevalence, genetics and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid resistant non familial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2742-2746.
11. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL *et al*. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004; 66: 571-579.
12. Pereira AC, Pereira AB, Mota GF *et al*. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2004; 65: 1026-1030.
13. Shih NY, Li J, Karpitskii V *et al*. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2 associated protein. *Science* 1999; 286: 312-315.
14. Weins A, Kenlan P, Herbert S *et al*. Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3694-3701.
15. Patrie KM, Drescher AJ, Welihinda A *et al*. Interaction of two actin-binding proteins synaptopodin and alpha-actinin-4 with the tight junction protein MAGI-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 30183-30190.
16. Kos CH, Le TC, Sinha S *et al*. Mice deficient in alpha-actinin-4 have several glomerular disease. *J Clin Invest* 2003; 111: 1683-1690.
17. Yang Y, Gubler MC, Beaufils H. Dysregulation of podocyte phenotype in idiopathic collapsing glomerulopathy and HIV associated nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 416-423.
18. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al*. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1491-1509.
19. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R *et al*. Non lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001; 32: 1125-1135.
20. Hertig A, Droz D, Lesarre P *et al*. SLE and idiopathic nephrotic syndrome coincidence or not. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1179-1184.
21. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 175-179.
22. Woronik V, Vieira Jr JM, Dias CB *et al*. Glomerulopatias podocitárias em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (abstract). *J Bras Nefrol* 2005; 27(Supl 2): 31.
23. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell all function. *Lancet* 1975; 2: 556-560.
24. Deocharan B, Quing Y, Lichanco J *et al*. Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies. *J Immunol* 2002; 168: 3072-3078.
25. Koop K Eikmans M, Baelde HJ *et al*. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2063-2071.
26. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 543-549.
27. St John PL, Abrahamson DR. Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney Int* 2001; 60: 1037-1040.
28. Kriz W, Hackenthal E, Nobiling R *et al*. A role for podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994; 45: 369-376.
29. Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S *et al*. Glomerular podocyte endocytosis of the diabetic rat. *J Electron Microscop* (Tokyo) 2002; 51: 275-279.



30. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular disease. *Kidney Int* 2007; 71: 1205-1214.
31. Rgele HM, Fillipovic E, Langer B *et al*. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403-412.
32. D'Agati V, Fogo A, Bruijin J, Jennette J. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-382.
33. Kriz W. Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech* 2002; 15: 189-195.
34. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases: Insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67: 404-419.
35. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH *et al*. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 772-779.
36. Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK *et al*. Podocyte hypertrophy, "adaptation" and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2953-2966.
37. Lemley KV. A basis for accelerated progression of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Kidney Int Suppl* 2003; 83: 538-542.
38. Hayden MR, Whaley-Connell A, Sowers JR. Renal redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and diabetic nephropathy: paying to the podocyte. *Am J Nephrol* 2005; 25: 553-569.
39. Chuang PY, Yu Q, Fang Q *et al*. Advanced glycation endproducts induce podocyte apoptosis by activation of the FOXO4 transcription factor. *Kidney Int* 2007; 72: 965-976.
40. Yang Y, Gubler MC, Beaufile H. Dysregulation of podocyte phenotype in idiopathic collapsing glomerulopathy and HIV-associated nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 416-423.

## PODOCITOPATIAS: PATOGENESE E EXAME CLÍNICO PATOLÓGICO

Omar da Rosa Santos  
Andre Gouvêa  
Carlos Alberto Basílio de Oliveira



### INTRODUÇÃO

No curso dos últimos anos vêm-se acumulando publicações sobre o papel das células epiteliais viscerais que recobrem os capilares glomerulares, na histopatologia e na patogênese de numerosas glomerulopatias. Contudo, diversas investigações, adiante discutidas, atribuem também papel patogênético, por vezes preponderante, às células epiteliais parietais do revestimento da cápsula de Bowman. De tal forma, torna-se criticável a denominação "podocitopatias", ainda a mais freqüente, talvez cabendo preferir "doenças das células epiteliais glomerulares"<sup>1</sup>.

A resposta dos podócitos à agressão foi bem examinada por Mundel e Shankland<sup>2</sup>, atribuindo-se às modalidades patogênicas incidentes no complexo podócito-diafragma de filtração alguns mecanismos de lesão: interferindo com proteínas das fendas; interferindo com o citoesqueleto de actina; interferindo com a membrana basal capilar ou com o complexo podócito-membrana basal capilar; ou interferindo com as cargas elétricas negativas das membranas dos podócitos. Assim é que o estímulo à investigação, no rastro da descoberta das proteínas nefrina (gene NPHS1) e podocina (gene NPH5-2), responsáveis pelas síndromes nefróticas do tipo finlandês e do tipo familiar esteróide-resistente, da descrição da mutação de ACTN4, resultando defeito na expressão da  $\alpha$ -actinina-4, que provoca a glomerulosclerose segmentar e focal autossômica dominante, vem oportunizando a identificação de sucessivas podocitopatias.

Pudemos publicar no volume 9 desta série uma análise da nefrite crescêntica no lúpus eritematoso sistêmico<sup>3</sup>, que hoje inclui 25 pacientes, que deve ser considerada em conjunto com esta discussão. Efetivamen-

te, o reconhecimento de que as células epiteliais viscerais participam da formação dos crescentes pelo menos nas glomerulonefrites crescênticas por anticorpo anti-membrana basal capilar e nas nefrites proliferativas difusas do lúpus eritematoso sistêmico inclui essas entidades nosológicas no conceito das podocitopatias, estendendo ao envolvimento as células epiteliais parietais<sup>4,5</sup>.

A glomerulosclerose segmentar e focal constitui o selo histopatológico em que as podocitopatias têm sido claramente invocadas. A glomerulonefrite colapsante é aquela em que a podocitopatia exuberava. Pudemos, há pouco, observar um caso de lúpus eritematoso sistêmico com glomerulonefrite colapsante, o que vem contribuir para mesclar a podocitopatia no cadinho das especificidades das glomerulonefrites, que hoje vêm experimentando novo alinhamento.

O fato é que diversas categorias de glomerulonefrites humanas expressam-se por meio de lesões glomerulares graves, marcadas pela formação de crescentes ou de pseudocrescentes que envolvem as células epiteliais viscerais e também as células epiteliais parietais; sublinhadas por lesões colapsantes entre as quais as glomerulonefrites colapsantes e as vinculadas do HIV (GNHIV), em que o envolvimento das células epiteliais viscerais é notório; ou aquelas geradoras das diversas naturezas de glomerulosclerose segmentar e focal.

Bariety *et al*<sup>6</sup> alinharam argumentos que excluíam as células epiteliais viscerais da formação dos crescentes por não se detectarem nelas os marcadores podocitários clássicos (WT-1, CALLA, C<sub>3</sub>br, GLEEP-1, podocalixina, sinaptopodina, nefrina, podocina etc.). Embora, Barisoni *et al*<sup>7</sup>, identificando a reemergência do marcador Ki-67 nos podócitos, na GNHIV, propugnaram por um conceito unificador que centra no fenótipo podoci-

tário o impacto na citoarquitetura das células epiteliais viscerais na GNHIV e na glomerulosclerose segmentar e focal, instalando-se aparentemente uma regressão fenotípica capaz de bloquear aqueles genes enquanto o Ki-67, o tradutor da proliferação podocitária expressa-se.

Na realidade, a composição do crescente segue matéria controversa. Moeller *et al*<sup>4</sup> oferecem argumentos experimentais de que as células epiteliais viscerais populam os crescentes na glomerulonefrite inflamatória murina; identificaram células da linhagem podocitária,  $\beta$ -galactosidase-positiva, aderentes à membrana basal capilar desde as nascentes dos crescentes até o marcador proliferativo Ki-67, expressando-se tanto nas células  $\beta$ -galactosidase-positiva quanto nas  $\beta$ -galactosidase-negativa, indicação de que ambos os tipos celulares (células epiteliais viscerais e parietais) contribuem na formação dos crescentes, proliferando *in situ*. Barienty *et al*<sup>8</sup> haviam indicado a transformação de células epiteliais em macrófagos, e em mesenquimais do tipo miofibroblastos, gerando a fibrose renal<sup>9</sup>; os miofibroblastos são fibroblastos que expressam actina muscular ( $\alpha$ SMA). Nas nefropatias humanas, a transformação de epitélio em miofibroblastos ou em macrófagos é documentada<sup>10</sup>; comprova-se na glomerulonefrite crescêntica de natureza paucimune, na glomerulosclerose segmentar e focal pós-transplante renal e na glomerulonefrite colapsante idiopática.

## PODOCITOPATIAS

Data de quase duas décadas o conhecimento de que os podócitos, principalmente no pólo vascular glomerular, estabelecem pontes entre as células epiteliais viscerais e as parietais no rim humano normal<sup>11</sup>, constituindo-se podócitos parietais, marca microscópica do possível compartilhamento de funções e resposta à agressão das duas classes de células epiteliais glomerulares. Estudos por microscopia eletrônica comprovam os podócitos parietais no rim humano normal, mas sua caracterização molecular é mais recente<sup>12</sup>. O exame da expressão de proteínas específicas das células epiteliais viscerais, bem como de outras proteínas sintetizadas por elas (como o fator de crescimento do epitélio vascular – VEGF), assim como de fatores de transcrição (WT-1, PAX2), do inibidor p57 da cinase dependente de ciclina e de filamentos como citoqueratina (CK) e vimetrina, demonstra que cerca de três quartos das células de revestimento parietal exprimem indicadores moleculares de podócitos, predominantemente no pólo vascular; as pontes tufocapsulares estão presentes em cerca de 15% dos rins normais, e os podócitos parietais cobrem as arteríolas justaglomerulares e estendem-se pelo mesângio extraglomerular.

Le Hir *et al*<sup>5</sup>, estudando a glomerulonefrite experimental murina, descrevem pontes, das células epiteliais viscerais até a cápsula de Bowman, pelo décimo dia, precedidas de alterações podocitárias notórias desde os dias iniciais, previamente ao estabelecimento dos crescentes, o que leva a acreditar que o espraiamento das células epiteliais viscerais pelas membranas basais capi-

lares é que dá início ao processo, que segue pelo lançamento de pontes de podócitos hiperativos, mitóticos, até o revestimento parietal, dando nascente ao crescente. Asano *et al*<sup>13</sup>, estudando camundongos transgênicos, demonstraram que a glomerulosclerose se estabelece rapidamente, proliferando células epiteliais no espaço de Bowman como na glomerulonefrite crescêntica. À agressão dos podócitos segue-se redução do número de células marcadas, como células epiteliais viscerais, que são negativas para sinaptopodina de modo inverso à gravidade da lesão glomerular; ao mesmo tempo, as células epiteliais parietais proliferam rapidamente, indicando que provavelmente o epitélio parietal proliferativa migra para os sítios viscerais mimetizando podócitos proliferativas. É o que acontece aparentemente, também na glomerulosclerose segmentar e focal<sup>14</sup>, na situação na qual os podócitos degeneraram, perdendo-se, deixando a membrana basal capilar desnuda, propensa à aderência do epitélio parietal.

Uma publicação de Barienty *et al*<sup>6</sup> demonstrou que os podócitos com o fenótipo desregulado participam da formação dos crescentes nas glomerulonefrites rapidamente progressivas em duas situações: a glomerulonefrite antimembrana basal capilar e o lúpus eritematoso sistêmico com glomerulonefrite proliferativa difusa. O crescente é distintivo de lesão bastante avançada, mas até que se dê sua apresentação histopatológica o glomérulo passa por uma sucessão de eventos agressivos, entre eles os elementos hemodinâmicos do hiperfluxo e a complexa interação de diversas cascatas biopatológicas. O modelo da glomerulosclerose segmentar e focal<sup>15,16</sup> denota as nascentes dos nódulos escleróticos precedidas de delgadas pontes podocitárias, por vezes unicelulares, unindo as alças capilares remanescentes dilatadas pelo hiperfluxo e recobertas por podócitos estirados, com o citoplasma contendo gotículas de proteínas reabsorvidas, com o revestimento parietal.

Os estudos histopatológicos na GN-HIV distinguiram as principais expressões, identificando a glomerulosclerose segmentar e focal de rápida progressão que se assesta sobre um colapso difuso dos tufo que se apresentam revestidos de células epiteliais viscerais hipertrofiadas e vacuolizadas, denotando uma “epiteliose visceral”, ao lado dos diversos distintivos da GNHIV, como pudemos sumarizar<sup>17</sup>. Releva mencionar que, dos casos ilustrativos do citado trabalho, três exprimiam glomerulosclerose segmentar e focal de rápida progressão contendo crescentes ou pseudocrescentes numerosos, exibindo células epiteliais viscerais exuberantes, cubóides, com vacúolos e gotículas protéicas, concordando com Barisoni *et al*<sup>18</sup> que propõem que as células epiteliais constituem o alvo primário do HIV-1 na patogênese da GN-HIV, permanecendo como reservatórios virais explosivos.

Já foram indicadas algumas noções do papel dos podócitos parietais na arquitetura e na gênese das glomerulonefrites. Smeets *et al*<sup>19</sup> analisaram a questão da glomerulosclerose segmentar e focal em camundongos transgênicos, em que a glomerulosclerose é o evento

crítico desencadeado pela agressão das células epiteliais viscerais. Examinaram marcadores das células epiteliais viscerais (WT-1, sinaptopodina, Thy 1-lag e ASD 33), das células epiteliais parietais (CD10), de podócitos ativado (desmina), de macrófagos (CD68) e de proliferação celular (Ki-67), seriadamente, até 21 dias. Desde o primeiro dia, verificaram, por microscopias óptica e eletrônica, lesão das células epiteliais parietais, progressiva, até desnudar áreas da cápsula de Bowman, pelo sétimo dia. As células epiteliais viscerais experimentaram as alterações comuns e tornaram-se hipertróficas desde o terceiro dia, com perda de ASD 33 e sinaptopodina, formando pontes para as células epiteliais parietais, apondo-se nas áreas desnudas da cápsula de Bowman, de tal modo que, pelo sexto dia, o espaço de Bowman mostrava-se preenchido pela massa de células epiteliais proliferativas, CD10-positivo e desmina e marcadores podocitários negativos, parecendo tratar-se de células epiteliais parietais. Além disso, foi detectada produção exuberante de matriz extracelular. Certamente, tal papel das células epiteliais parietais não impede o papel das células epiteliais viscerais, incluída em suas pontes iniciais, de sorte que as verificações não excluem aquelas observações de Le Hir *et al*<sup>5</sup>. Os dados verificados são, portanto, conciliáveis com as observações nas glomerulonefrites humanas.

A regulação do ciclo celular e a proliferação nas glomerulonefrites colapsantes, por exemplo, têm sido estudadas por Barisoni *et al*<sup>20</sup> nessas e na GNHIV. Ambas mostram diminuição da expressão de p27 e de p57, além de ciclina D1 (de 60 a 80%), e surgimento de ciclina A e de Ki-67 em parte considerável dos glomérulos analisados, além de perda de ciclina D1 e de sinaptodocina em glomérulos poupados, o que sugere a ativação da proliferação dos podócitos na glomerulonefrite colapsante e papel da ciclina D1 na desregulação dos podócitos; cabe pois argüir um grau de plasticidade importante na glomerulopatia colapsante. As glomerulonefrites colapsante e vinculada ao HIV compartilham alterações morfológicas assemelhadas, bem como mecanismos parecidos, com os podócitos desregulados e reentrantes no ciclo celular; tais observações sugerem infecção viral direta dos podócitos<sup>18</sup>.

O exame mais recente da glomerulonefrite colapsante<sup>21</sup> expressa os marcadores sub-regulados (CALLA, GLEEP-1, podocina, sinaptopodina, WT-1, p27 e p57), bem como aqueles exuberantes (ciclina D1, E, A, desmina, Ki-67, CK e CD 68), expandindo tais aspectos moleculares a outra forma de glomerulonefrite colapsante não ligada ao HIV, examinada em mais de 100 pacientes. É proposto um modelo no qual o dano às células epiteliais viscerais segue-se de inflamação, que pode evoluir para fibrose localizada ou resposta aberrante hiperplástica com colapso capilar e pseudocrescentes com células diferenciadas e recrutamento de células epiteliais parietais; no interstício, resulta a transformação microcística. No caso da glomerulonefrite colapsante vinculada ao HIV, o tratamento faz-se com a associação HAART<sup>22</sup> e nos casos idiopáticos são indica-

dos agentes antiproliferativos<sup>23</sup> e pequenas moléculas inibidoras das cinases ciclino-dependentes<sup>24</sup>, como derivados do ácido retinóico e fatores de transcrição dos inibidores das mitoses<sup>25</sup>.

O ciclo celular encerra um processo complexo que enseja a proliferação das células sob certas condições fisiológicas e patológicas. Um conjunto de proteínas reguladoras assegura que a replicação do DNA se completa antes da mitose em cada ciclo; existem proteínas reguladoras positivas, as ciclinas, e enzimas dependentes das ciclinas, assim como proteínas reguladoras negativas do ciclo, denominadas inibidores das cinase-ciclina. As células abandonam o ciclo por apoptose, por senescência (células cujo crescimento é susgado) ou por acometimento terminal, isto é, células especializadas cuja proliferação só ocorre sob determinados estímulos; pode ainda suceder o crescimento descontrolado nas neoplasias. Os podócitos maduros (células epiteliais viscerais) estão na penúltima categoria e expressam proteínas reguladoras negativas como p27, p21 e p57, e proteínas reguladoras positivas como a ciclina D, mas não expressam as ciclina A, B nem o Ki-67<sup>26</sup>.

Na síndrome nefrótica idiopática e em algumas outras glomerulopatias (glomerulosclerose segmentar e focal, glomerulonefrite mesangial proliferativa), desorganiza-se a expressão de diversos marcadores podocitários (GLEEP-1, nefrina, sinaptopodina). Na glomerulosclerose segmentar e focal e na GNHIV, ocorre decréscimo de expressão de p27, p57 e ciclina D1 e processa-se a expressão de p21 e de ciclina A e Ki-67<sup>20,27</sup>. Srivastava<sup>28</sup> *et al* detectam diminuição nas expressões de p21, p27 e ciclina D na glomerulosclerose segmentar e focal e de p27, p21 e aumento de ciclina D na glomerulonefrite colapsante, identificando, portanto, diferente comportamento nas duas glomerulopatias e não um *continuum* como antes proposto.

Na verdade, o conhecimento da biologia e da ultraestrutura podocitária já sugeriam diversos tipos de achatamento de podócitos seguidos de proteinúria<sup>2</sup>: 1. a interferência com os complexos do diafragma de filtração e seus componentes lipídicos; 2. a interferência com a membrana basal capilar na sua interação com os podócitos; 3. a interferência com o citoesqueleto de actina e a proteína  $\alpha$ -actinina-4; e 4. a interferência com os domínios negativos das membranas apicais dos podócitos. A glomerulosclerose segmentar e focal parece ligar-se a um estado de podocitopenia, ou decorrente de apoptose (mediada por baixa expressão p21, p27, materiais reativos do oxigênio, angiotensina II ou TGF- $\beta$  – fator de crescimento transformador-beta), ou por destacamento dos podócitos dos seus sítios através de lesões das integrinas, ou ainda por paragem da proliferação, moderada por expressão exagerada de p21, p27 e p57. Ao mesmo tempo, surgem anormalidades nas mitoses dos podócitos e parada de proliferação por estiramento mecânico associado com os desarranjos na expressão das proteínas. Resulta um estado de nudez da membrana basal capilar que propicia o nicho de aderência propiciadora de glomerulosclerose.



A resposta dos podócitos à agressão, ensejando proteinúria e glomerulosclerose, foi estudada em profundidade por Shankland<sup>29</sup>, que classificou uma lista de podocitopatias: glomerulonefrite membranosa; glomerulopatia da lesão mínima; glomerulosclerose segmentar e focal (hereditária, do *diabetes mellitus*, da obesidade, da hipertensão arterial, do número de néfrons reduzido); glomerulonefrite colapsante; devido a drogas, amiloidose, *diabetes mellitus* e glomerulonefrite membranoproliferativa por antígeno-anticorpo. Nos pedicélios pode ser identificado o esqueleto actínico com proteínas associadas: na base, no ápice e nos complexos juncionais; nos domínios juncionais estão as proteínas que estruturam a peneira das fendas de filtração: nefrina, podocina, CD2AP, neph-1, ZO-1, neph-2 e 3 e densina; nos domínios apicais associam-se outras proteínas: podocina, podoplanina, podocalixina etc.; e nos domínios basais estão as proteínas que promovem a associação das células epiteliais viscerais à membrana basal capilar: integrinas e  $\beta$ -dístroglicanas. Em tese, há especialidades que exprimem os defeitos advindos de quaisquer dessas proteínas; miríades são também as naturezas de agressões e múltiplos os efeitos produzidos, desde o achatamento dos pedicélios, passando pela diminuição do número dos podócitos, pelas anormalidades das proteínas nas fendas de filtração, pelas modificações das cargas elétricas das membranas, pelas anormalidades ou modificações na membrana basal capilar, pelas disfunções endoteliais etc.; as espécies reativas de O<sub>2</sub>, as metaloproteinases, os prostanóides, o TGF- $\beta$ , diversos fatores de crescimento, nucleotídeos de adenina, VEGF, sinalizadores (ERK, SPAK, JWK), endopeptidases, mediação imune, mutações genéticas etc. conjugam-se em avanços inextricáveis para explicar as modificações estruturais e funcionais dos podócitos determinadas pelos protagonistas biopatogênicos acionadas nessa ou naquela enfermidade.

O achatamento dos pedicélios, a ruptura do citoesqueleto de actina, as modificações nas fendas de filtração, as interações células epiteliais viscerais – membrana basal capilar, as variações nas proteínas regentes do ciclo celular, das proteínas apicais etc. contribuem para a podocitopenia. Enfrentam-se então os determinantes pró e antiapoptóticos, proliferativos e depletivos, protetores e lesivos do DNA etc. Entre as enfermidades em que ocorre, ao contrário, aumento do número de células epiteliais viscerais, alinham-se as glomerulosclerose segmentar e focal, celular e colapsante, as glomerulonefrites crescênticas e a GNHIV<sup>29</sup>.

A membrana basal capilar sofre nítida agressão. Acumula-se matriz; agentes oxidantes desentranham integrinas; proteinases digerem parte das fendas de filtração; o endotélio também padece de disfunções entre as quais as respostas dos principais fatores de crescimento e dos receptores do VEGF.

É certo que tal acúmulo de hipóteses e verificações força a tentativa de medidas terapêuticas que atalhem circuitos patogênicos e busquem alentecer os progressos da agressão. Novas faces são reconhecidas em anti-

gos agentes terapêuticos; por exemplo, o bloqueio da angiotensina II, além de atuar na pressão arterial, age nos receptores identificados nos pedicélios, que são sobreexpressados pelos estresse mecânico e hiperglicêmico; interferem na síntese de VEGF, de TGF- $\beta$ , na produção de ZO-1, de nefrina e na sinalização Ca-AMPC. Portanto, os bloqueadores da angiotensina e os inibidores dos seus receptores têm papel positivo nas podocitopatias. Os corticosteróides mostram-se agentes antiapoptóticos, por exemplo, via presença de p53<sup>30</sup>, além de participar da estabilidade da actina e da ação trófica ciliar. Os inibidores de CDK2, como a roscovitina, melhoram a função renal nas glomerulonefrites antimembrana basal capilar experimentais<sup>31</sup>. O ciclacel mostra-se capaz de melhorar a GNHIV no modelo transgênico<sup>23</sup>.

Sabe-se que a proliferação celular se controla por proteínas reguladoras do ciclo que requerem a cinase ciclina-dependente, a CDK2, ativada pela ciclina A na fase S e pela ciclina E1 na fase G1, seguindo-se a síntese de DNA. O uso de oligodesoxinucleotídeos e de análogos de purinas inibidoras tem sido testado. No modelo transgênico de GNHIV, o uso de roscovitina é capaz de inibir a proliferação dos podócitos e melhorar aspectos funcionais e histopatológicos da nefropatia. Identifica um provável alvo nas podocitopatias proliferativas<sup>31</sup>.

As classificações das glomerulonefrites têm sido propostas de acordo com os instrumentos de investigação disponíveis. A princípio, agudas, subagudas e crônicas. Depois, de acordo com as características clínicas e histopatológicas clássicas: proliferativas, segmentares, focais; membranosas; difusas proliferativas; membranoproliferativas; da lesão mínima; crescênticas etc. Também, segundo os instrumentos imunopatológicos disponíveis: com depósitos lineares, granulares, segmentares, difusas, mesangiais; pauciimunes etc. A grande expansão da investigação do papel das células epiteliais viscerais, e depois das células epiteliais parietais, vem de ensejar recentes tentativas de adotar uma visão unificada das lesões glomerulares<sup>32</sup>, considerando os pesos dos determinantes temporais e genéticos com os ambientais.

Com efeito, o controle do desenvolvimento e a manutenção da estrutura e das funções glomerulares parecem centrar-se nos podócitos. Numerosos agentes agressivos das células epiteliais viscerais terminam por produzir glomerulosclerose (tóxicos, imunes, genéticos, infecciosos, oxidantes, metabólicos, hemodinâmicos etc.). A progressão para glomerulosclerose fundamenta-se aparentemente na perda dos podócitos; a perda inferior a 20% induz expansão mesangial; a perda superior a 20% produz sinéquias tufocapsulares; entre 20 e 40%, acarreta a esclerose segmentar; superior a 40%, determina necrose, e maior que 60% leva à esclerose global<sup>33</sup>. Os podócitos maduros não se multiplicam *in situ*; não se sabe como se dá a reposição das células epiteliais viscerais, talvez pela permeação por *stem cells*, talvez por viragem de células epiteliais parietais para células epiteliais viscerais; o que se verifica é que a perda de podócitos determina hipertrofia dos remanescentes para reparo<sup>34</sup>.

A hipótese da depleção das células epiteliais viscerais considera que a podocitopenia se possa dar por: 1. necrose, apoptose ou destacamento das células epiteliais viscerais; 2. hipertrofia glomerular, com depleção relativa; 3. modificação do fenótipo podocitário, decorrendo ciclo vicioso autônomo de perdas<sup>35</sup> ou acentuação das perdas mediada pela expressão de receptores para angiotensina<sup>36</sup>.

Decorre um espectro secundário que vai da esclerose mesangial difusa, pelas síndromes nefróticas congênitas, pelos defeitos da construção da membrana basal capilar (por exemplo, síndrome de Alport e variantes), pela lesão mínima, pela podocitopenia, até a glomerulosclerose segmentar e focal, desdiferenciação das células epiteliais viscerais com glomerulonefrite colapsante (vinculada ao HIV, toxidez pelo pamidronato etc.), chegando às glomerulonefrites inflamatórias, especialmente a crescêntica, à glomerulosclerose ligada à hipertensão arterial, ao *diabetes mellitus*, à obesidade, até à glomerulosclerose da senescência<sup>32</sup>. A rigor, a depleção das células epiteliais viscerais está em conformidade com a hipótese da hiperfiltração criada por Brenner *et al*<sup>37</sup>, cabendo proceder ao controle da hipertensão sistêmica e da intraglomerular, com o bloqueio da angiotensina II, além de promover a prevenção do crescimento glomerular e a agressão oxidativa, com a ingestão de poucas calorias e a redução do peso corporal, em conjunto com a modulação da hiperinsulinemia e do papel de outros fatores de crescimento. Outra expectativa reside na repopulação das células epiteliais viscerais perdidas, quiçá recorrendo a células-tronco.

Tais considerações concordam com a proposição adiantada por Barisoni e Mundel<sup>38</sup>, que classificavam as podocitopatias em: 1. devido a glomerulopatia com lesão mínima e por síndromes nefróticas congênitas, dependentes de defeitos de expressão de distroglicanas e defeitos da nefrina, com histopatologia normal; 2. síndromes de Denis-Drash e Frasier, ligadas a mutações no gene WT-1, depletado, com esclerose mesangial difusa; 3. glomerulosclerose segmentar e focal idiopática genética, devido a defeitos nos genes de podocina,  $\alpha$ -actinina-4,  $\beta$ -integrinas, ou por estresse mecânico de hiperfiltração; 4. glomerulonefrite colapsante, idiopática ou viral (HIV-1, parvovírus B19, SV-40).

Observa-se, pois, que o conjunto dos estudos sobre a participação dos podócitos nas glomerulonefrites divide-se em duas vertentes principais: uma, como modelo a glomerulonefrite crescêntica, que acentua as pontes precoces entre as células epiteliais viscerais e as parietais, com as células epiteliais mitóticas e hiperativas em torno das quais engendra-se o crescêntico; outra, cujo modelo é a glomerulosclerose segmentar e focal, na qual os podócitos degeneram e perdem-se, deixando a membrana basal capilar desguarnecida e propensa à aderência das células epiteliais parietais.

Em uma e outra hipóteses, as células epiteliais glomerulares assumem papel patogênico operacional de realce, permitindo nova visão taxonômica para as glomerulonefrites, que não deixa perder de vista as possi-

bilidades de intervenção terapêutica moderadora; na GNHIV humana, parece<sup>17,39</sup> que as duas naturezas estão presentes, dando vez aos nódulos de glomerulosclerose, de colapso dos tufo capilares e mesmo de proliferação epitelial.

O alinhamento de tais argumentos é indicado para investigar o papel dos podócitos desregulados, capazes de proliferar, de conduzir a glomerulosclerose e de participar na formação de crescentes ou pseudocrescentes nas formas mais graves de glomerulonefrite.

A literatura<sup>40-42</sup> vem procedendo a investigação biopatológica do epitélio glomerular nas glomerulonefrites, com destaque para aquelas de rápida progressão. Yang *et al*<sup>43</sup> indicam que o uso de antagonistas de receptores dos peroxissomos proliferativos ativados (PPRA) é capaz de proteger contra a podocitopenia desencadeada de glomerulosclerose segmentar e focal. Os PPRA são expressados nos podócitos como contra-reguladores da agressão, participando do metabolismo glicídico e lipídico, bem como nos macrófagos e nas células musculares lisas dos vasos, onde guardam papel patogênico na aterosclerose e na progressão da glomerulosclerose. O efeito protetor também se verifica na nefropatia diabética e parece ligado com a regulação da proliferação celular, da hipertrofia, com a inibição da produção de endotelinas via trombina, e com a expressão do TGF- $\beta$  e do inibidor da atividade do plasminogênio reduzida<sup>44</sup>. Como cerca de um terço dos diabéticos desenvolve nefropatia, são necessárias estratégias para alentecê-la; as tiazinodinedionas tanto agem nos PPRA quanto, independentemente, contra a hiperglicemia. Os agonistas dos PPRA conservam ações antifibrótica, antiproliferativa e antiinflamatória desejáveis, contudo promovem retenção de água e sal, o que vem limitando sua utilização nas glomerulonefrites humanas.

O estudo dos podócitos em cultura apresenta grandes dificuldades técnicas, bem examinadas em recente revisão crítica<sup>45</sup>, embora o aproveitamento dos ensinamentos trazidos pelas numerosas expressões de proteínas nos podócitos auxilie na compreensão da questão. Por exemplo, o marcador B7-1 que não se expressa nos podócitos normalmente constitui importante protagonista na síndrome nefrótica congênita por ser reorganizador do esqueleto de actina e modificador do diafragma de filtração, rompendo o equilíbrio entre células epiteliais viscerais e fenda de filtração e associando-se com a produção da proteinúria; não é específico, embora se apresente nos modelos NZB/W de lúpus murino. Modelos animais deficientes de  $\alpha$ 3-integrinas, ou ciclina I, tornam-se importantes instrumentos para o exame do comportamento dos podócitos em cultura nessas enfermidades.

O exame da urina torna-se importante complemento da biópsia renal, pelo estudo dos podócitos destacados e eliminados<sup>46,47</sup>, podendo servir para o estudo dos marcadores fenotípicos utilizáveis como guia da evolução das glomerulonefrites. Na glomerulonefrite colapsante, por exemplo, os podócitos perdem sua forma usual e tornam-se arredondados, vacuolados, por vezes multinucleados, sede de atividade mitótica, ou então perma-

necem aderidos aos tufos capilares, em pseudocrescentes ou, mesmo, ocupam o espaço de Bowman, destacados, migrando pelos tubos e sendo detectáveis na urina como células inteiras ou como fragmentos<sup>48</sup>. Existem dados, emergentes, que correlacionam a excreção urinária de podocina e de nefrina com certos tipos histopatológicos de glomerulonefrite, permitindo o estudo da progressão da doença.

Na verdade, podócitos são considerados células que não proliferam<sup>49</sup>, embora, em cultura, devam sofrer influência do meio para adquirir tal propriedade, estabelecendo-se culturas imortalizadas<sup>50</sup>. Correntemente existem diversas linhagens imortalizadas de podócitos, individualizadas por estratégias genéticas que bloqueiam a expressão de certos marcadores ( $\alpha 3$ -integrina, CD2AP, FGF-2 – fator de crescimento de fibroblastos, ciclina I, p21, p27, sinaptopodina etc.) capazes de estabelecer critérios de natureza morfológica, de expressão protéica, de características do ciclo celular, de características funcionais, apropriados para caracterizar as células em cultura como podócitos. A expansão da identificação de novos genes podocitários tem levado à criação de linhagens de camundongos geneticamente alterados, bem como à possibilidade de estudos de co-cultura (por exemplo, podócitos e células endoteliais) de células excretadas na urina. Desse modo, as linhagens de podócitos cultivadas, mais os modelos experimentais e os estudos nas biópsias renais humanas conjugam-se, oferecendo nova via para o estudo das glomerulonefrites.

O aproveitamento das culturas de podócitos pode ser identificado com a comprovação dos efeitos citoprotectores nos podócitos e uso do derivado de longa ação da eritropoetina humana, a darbopoetina alfa, que se mostra capaz de inverter os marcadores de agressão podocitária, fazendo desaparecer a expressão de desmína e da proteína B7-1 e reexpressar a nefrina, ao mesmo tempo que se reorganiza a citoarquitetura do esqueleto de actina dos podócitos e reverte o achatamento ao aspecto normal<sup>51</sup>. Na mesma linha, também é capaz de proteger contra a apoptose e fazer diminuir a proteinúria e o grau de glomerulosclerose no modelo experimental<sup>52</sup>, aproveitando o efeito pró-indutor da sobrevida celular pelas proteínas estimuladoras da eritropoese que fazem seus efeitos surtir nos receptores para eritropoetina identificados nos podócitos<sup>53</sup>.

O exame das biópsias renais também vem oferecendo progressos na interpretação da natureza e do curso das glomerulonefrites. No caso da glomerulosclerose segmentar e focal, separam-se hoje diversas variantes, consideradas podocitopatias<sup>54</sup>, que aguardam os avanços da genômica e da proteômica para ensejar novas condutas terapêuticas. Stokes *et al*<sup>55</sup> examinaram biópsia de 225 pacientes com cinco variantes de glomerulosclerose segmentar e focal, demonstrando que a variante celular e a colapsante têm cursos bastante diversos, notavelmente piores na última, ambas ainda diferentes da variante glomerular *tip lesion*.

Da mesma maneira, a aplicação das técnicas moleculares às biópsias renais vêm permitindo destriçar a

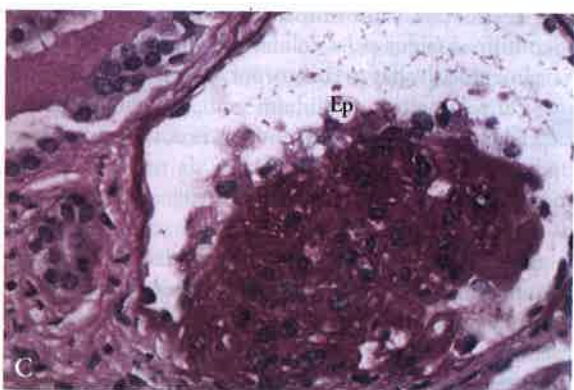
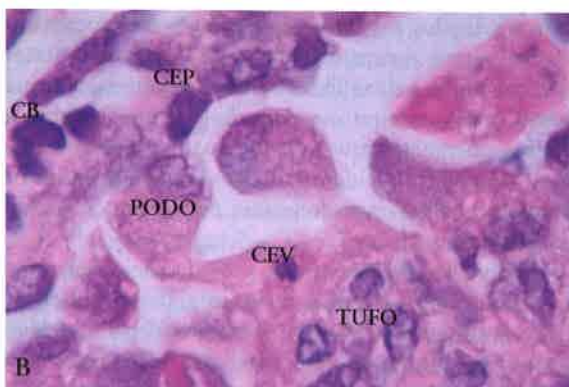
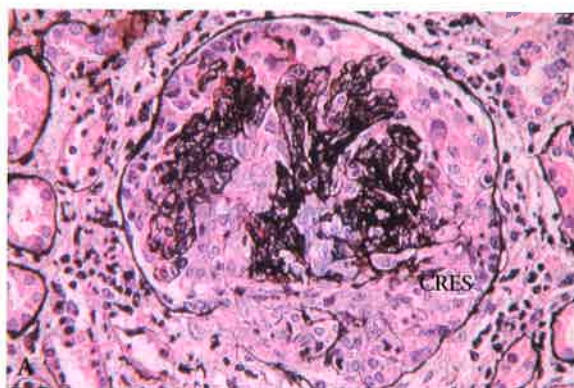
natureza das células participantes das lesões; por exemplo, Dijkman *et al*<sup>56</sup>, examinando casos de glomerulosclerose segmentar e focal colapsante, aplicando-lhes marcadores de células epiteliais viscerais (sinaptopodina, VEGF, CD10), de células epiteliais parietais (CK8 e PAX<sub>2</sub>) e de proliferação nuclear (Ki-67), além de anticorpos anti-sulfato da heparana para marcar a matriz extracelular recente, mostram argumentos contrários ao de lesão constituída de podócitos dediferenciados. Informam que as células proliferativas nas coroas sobre os tufos capilares são construídas de células epiteliais parietais tanto em casos de GN-HIV quanto de nefropatia por pamidronato. Admitem, contudo, que a proliferação se processe via estimulação por fatores de crescimento produzidos pelas células epiteliais viscerais, provavelmente ativadas pela incorporação do genoma viral.

Paralelamente, caminham as tentativas terapêuticas. Além de algumas vertentes acima indicadas, permanece a expectativa da promoção da reversão da glomerulosclerose. A maioria das investigações é sobre as drogas que intervêm na mediação do sistema renina-angiotensina. Há alguns anos surgiu a idéia do uso combinado de inibidor da enzima conversora da angiotensina, mais inibidor dos receptores de angiotensina, mais estatinas. Os estudos experimentais mais recentes apontam que glomérulos com menos de 50% de esclerose são capazes de desenvolver novas alças capilares depois do bloqueio da angiotensina, sendo pois considerável a reversão parcial da glomerulosclerose<sup>57</sup>.

Nossas observações referentes à participação das células epiteliais glomerulares têm sido concentradas em duas séries.

Uma de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que hoje inclui 155 pacientes; entre esses contam-se 25 que exibiram, em alguma fase do curso da enfermidade, a maioria na exposição inicial, embora diversos por acentuação progressiva de outra modalidade de nefropatia, o diagnóstico histopatológico de glomerulonefrite crescêntica, em geral com crescentes formados predominantemente por células (células epiteliais viscerais ou células epiteliais parietais ou ambas) (Figs. 28.1A e 28.1B). Quase todos se mostraram com insuficiência renal aguda (com rápida degradação da função renal observada em até três semanas) e tiveram os rins biopsiados precocemente no curso clínico. A maioria desses pacientes compõem o texto que se encontra no volume 9 desta série<sup>3</sup>. Não obstante, em outros pacientes com glomerulonefrite-lúpus eritematoso sistêmico grave, sem crescentes, pudemos observar que as células epiteliais viscerais parecem ser exuberantes (Fig. 28.1C). Dessa série faz parte a descrição<sup>58</sup> de um paciente com glomerulonefrite colapsante com podocitopatia bem evidente. Merece consideração a verificação de que em cinco casos de glomerulonefrite crescêntica, biopsiados em fase de insuficiência renal aguda, nos quais os crescentes se estendiam aos tubos proximais pelo pólo urinário, os *clearances* de creatinina médios foram de 25 a 10,7 mL/min, respectivamente, no final de seis meses e dois anos de seguimento; comparativamente, seis ou-





**Figura 28.1** – Glomerulonefrite crescêntica no lúpus eritematoso sistêmico. A) Mulher com anasarca, proteinúria e síndrome nefrítica de recente instalação (três semanas). O glomérulo representa o achado em 80% da biópsia; tufos capilares gravemente lesados, angustiados por crescente (CRES) celular circunferencial (prata-metenamina, 400x). B) Segmento glomerular na mesma paciente; vê-se a cápsula de Bowman (CB) com células parietais hipertróficas em proliferação (CEP); o tufo capilar é circundado por células epiteliais viscerais (CEV) hiperplásticas e hipertróficas estabelecendo pontes entre os pedicelos (PODO) e o revestimento da CB (HE, 1.000x). (O exame representado nas figuras 28.1A e 28.1B foi realizado, em consultoria, pela Profª Maria Lúcia Caldas). C) Caso de lúpus eritematoso sistêmico biopsiado três meses após grave envolvimento sistêmico; paciente em insuficiência renal avançada com quadro clínico de síndrome nefrítica/nefrotica. Aspecto de glomerulonefrite difusa com obliteração das luzes capilares, grande proliferação mesangial com extensa produção de matriz; tufos capilares coroados por células epiteliais viscerais exuberantes com aspecto hipertrófico/proliferativo (PAS, 400x).

tros pacientes, com insuficiência renal de grau comparável, nos quais os crescentes se limitavam aos glomérulos, os *clearances* de creatinina evolutiva foram, respectivamente, de 51 e 47 mL/min, o que indica que a extensão das células epiteliais dos crescentes aos tubos, envolvendo talvez o epitélio tubular no processo crescêntico, constitui marcador de gravidade no prognóstico, concordando com informações experimentais da literatura<sup>59,60</sup>. Cabe aplicar os instrumentos da sondagem molecular nas nefrites crescênticas do lúpus eritematoso sistêmico para o exame do problema.

Outra série inclui, hoje, 18 pacientes com GNHIV, entre os quais 11 com glomerulosclerose segmentar e focal e, desses, quatro com crescentes em 50% ou mais glomérulos (Figs. 28.2E, 28.3B e C). Boa parte da mencionada série integrou publicações nos volumes 6 e 7 desta série<sup>17,39</sup>. O conjunto foi examinado recentemente<sup>1</sup>. Cabe, de certo, aprofundar o exame dos aspectos trazidos nas biópsias renais na série, onde exuberam as participações das células epiteliais viscerais (Figs. 28.2B, C e D e 28.3), predominantemente nos casos de glomerulosclerose segmentar e focal com colapso dos

tufo capilares de rápida progressão para glomerulosclerose, bem como nos casos que, originalmente, identificam crescentes ou pseudocrescentes (Figs. 28.2E, 28.3B e C), dos quais facilmente se especula a participação tanto das células epiteliais viscerais quanto das parietais. As aplicações de sondas do genoma viral e de marcadores dos diferentes tipos de células epiteliais, elementos da linha monócito-macrófago e miofibroblastos, auxiliariam no deslinde das observações, a exemplo do que vem sendo demonstrado na literatura<sup>6,7,10,18,20,56</sup>.

As verificações de dezenas de mutações genéticas que vêm sendo feitas nas células epiteliais glomerulares colaboram para a nova taxonomia das podocitopatias<sup>61</sup>, realinhando as síndromes nefróticas nos aspectos histopatológico (incluindo o fenótipo podocitário e a morfologia glomerular), como glomerulopatia da lesão mínima, glomerulosclerose segmentar e focal, esclerose mesangial difusa e glomerulonefrite colapsante, e etiológico, como formas idiopáticas, genéticas e reativas. O diagnóstico final exige a colaboração do nefrologista com o patologista, aproveitando as informações da genética



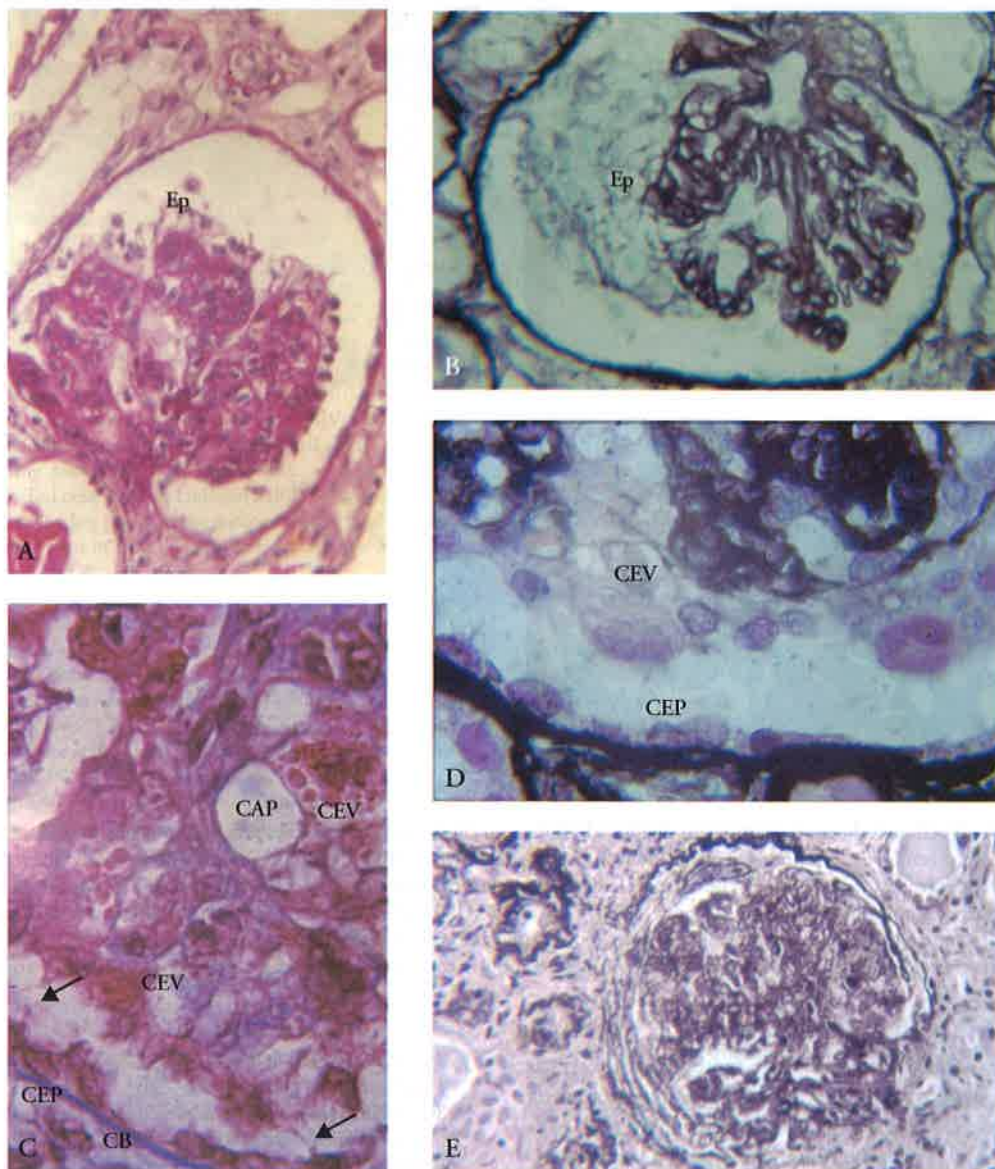


Figura 28.2 – GNHIV. A) Caso de GNHIV com síndrome nefrítico-nefrotica em grave insuficiência renal. Nota-se colapso do tufo capilar, com proliferação mesangial e coroamento das alças capilares periféricas por podócitos hipertróficos e hiperplásticos adotando aspecto cubóide (PAS, 400x). B) GNHIV em insuficiência renal aguda grave, irreversível. Observa-se notável colapso dos tufos capilares que são, à esquerda, recobertos por massa de podócitos hiperplásticos que aderem à cápsula de Bowman (prata metenamina, 400x). C) Segmento de glomérulo em caso de GNHIV com síndrome nefrótica e insuficiência renal de rápida instalação. Nota-se capilar com luz estreita recoberto por podócitos (células epiteliais viscerais), exuberantes, volumosos, contendo cistos interpediceliais e gotículas protéicas que preenchem o espaço de Bowman, fazendo contato, através de delgadas pontes (setas), com as células de revestimento parietal da cápsula de Bowman (células epiteliais parietais) (tricroômico de Gomori, 1.000x). D) Segmento de glomérulo em caso de GNHIV com insuficiência renal aguda e proteinúria maciça. Observam-se podócitos (células epiteliais viscerais) exuberantes e células de revestimento parietal (células epiteliais parietais) também exuberantes (prata-metenamina, 1.000x). E) Glomérulo em caso de GNHIV com colapso dos tufos capilares e epitélio visceral proeminente, envolvido com o epitélio parietal formando crescente (prata-metenamina, 400x).

molecular que indicam que pacientes proder-se-ão beneficiar do tratamento<sup>41</sup>. Diversas combinações investigativas tomarão assento, promovendo verdadeira microdissecção fisiopatogenética. Por exemplo, o exame conjugado da nefrite passiva de Heymann murina com a nefrototoxicidade pela puromicina oportuniza as expressões precoces dos genes que influenciam o curso das glomerulopatias primárias<sup>62</sup>; a expressão antecipada de fatores de transcrição (ZHX2 e ZHX1) nos núcleos dos

podócitos combina-se com a expressão prolongada de marcadores B7-1 e GLEPP-1, indicadores de enfermidade córtico-resistente, conquanto se saiba que a expressão transitória da proteína tirosino-fosfatase (GLEPP-1) dá-se nas nefropatias córtico-sensíveis. Portanto, as expressões genéticas precoces e permanentes indicam grave curso da glomerulonefrite.

Entende-se que todas essas observações vem-se acumulando torrencialmente no curso dos poucos últimos

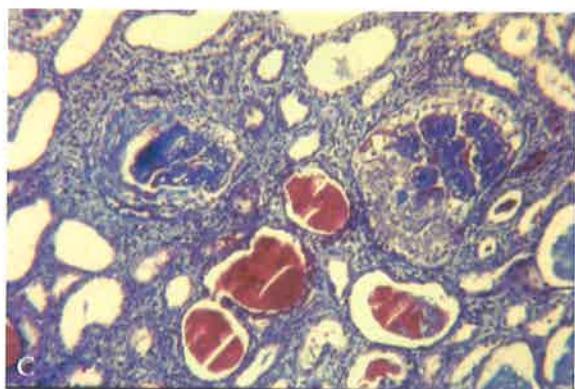
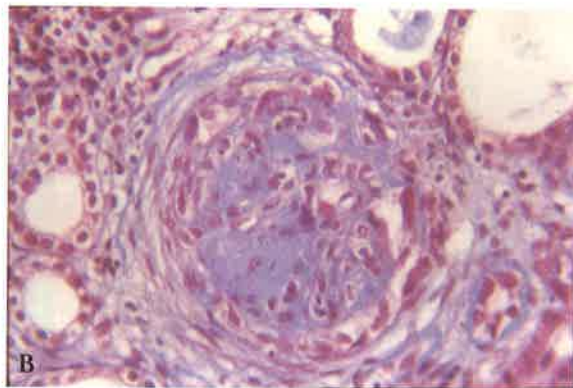
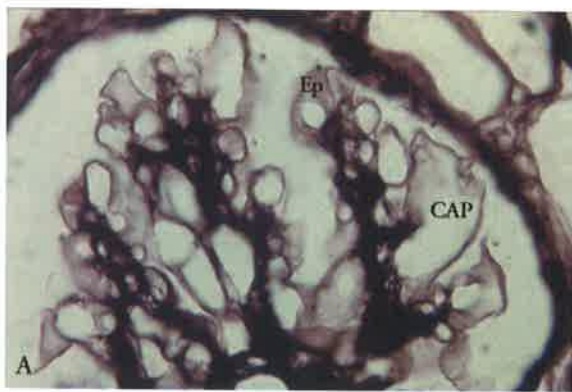


Figura 28.3 – A) Glomérulo em homem negro que foi admitido com síndrome nefrótica; capilares dilatados sugerindo hiperfluxo com epitélio visceral proeminente, aderindo em alguns pontos à cápsula de Bowman. B) Nova biópsia, no mesmo paciente, que retornou oito meses após, em grave insuficiência renal, constatando-se então a soropositividade para HIV. GNHIV com glomerulosclerose circundada por numerosos crescentes (tricrômico de Gomori, 400x). C) Caso de GNHIV em mulher negra com insuficiência renal rapidamente progressiva. Nota-se o epitélio visceral proeminente formando pseudocrescentes, à direita, e crescente celular, à esquerda. Notório envolvimento intersticial com infiltração celular e fibrose; sofrimento tubular com atrofia, dilatação e depósito de cilindros (tricrômico de Gomori, 160x).

anos e que envolvem questões de método e de técnicas de investigação que não estão de forma alguma ainda alinhadas sintonicamente, o que explica aparentes controvérsias nas sucessivas conclusões parciais que o assunto vem acumulando.

#### Agradecimentos

Pelo cuidado aos pacientes estudados (1967-2007) aos médicos nefrologistas: A. Marcelo Leite, Nilton A. da Silva, Valdebrando Lemos, Pedro J. M. Patrício Filho, Tânia Marine, Francisco Magalhães Filho, Marco Antônio da S. Andrade, Max Maia Serpa, Rosa M. P. Moreira, Mário Meyer R. Fernandes, Lygia M. S. F. Vieira, Luiz Paulo J. Marques, Guilherme S. Lopes, João Luiz F. Costa, Eugênio Pacelle Q. Madeira, Henrique N.C. Pereira. Os exames histopatológicos foram realizados pelos doutores Francisco Fialho, C. A. Basílio de Oliveira, Suzanne Marinho, Mario Teixeira Júnior, Lilimar Rioja e Maria Lúcia Caldas.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos OR, Gouvêa A, Madeira EPQ *et al.* Epithelial glomerular disease in rapidly progressive glomerulonephritis (Abstract). *Book of Abstracts WCN 07, Rio de Janeiro, 2007*, pp 382-383.

2. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 3005-3015.
3. Santos OR, Marques LPJ, Costa Pereira HN. Glomerulonefrite rapidamente progressiva crescêntica no lúpus eritematoso sistêmico. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 9*. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 154-167.
4. Moeller MJ, Soofi A, Haetmann J *et al.* Podocytes populate crescent in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 61-67.
5. Le Hir M, Keller C, Eschmann V *et al.* Podocytes bridges between the tuft and Bowman's Capsule: an early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2060-2071.
6. Bariety J, Bruneval P, Meyrier A *et al.* Podocyte involvement in human immune crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 68: 1109-1119.
7. Barisoni I, Kriz W, Mundel P *et al.* The dysregulated podocytes phenotype: a novel concept in pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulonephritis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 51-61.
8. Bariety J, Bruneval P, Hill G *et al.* Transdifferentiation of epithelial glomerular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 542-547.
9. Ng YY, Huang TP, Yang WC *et al.* Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 864-876.
10. Bariety J, Nochy D, Mandet C *et al.* Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 53: 918-925.
11. Gibson JW, Dowie I, Dowie TT *et al.* The parietal podocytes: a study of the vascular pole of the human glomerulus. *Kidney Int* 1992; 41: 211-214.



12. Bariety J, Mandet C, Hill GS, Bruneval P. Parietal podocytes in normal human glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2770-2780.
13. Asano T, Niimura F, Pastan I *et al.* Permanent genetic tagging of podocytes: fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2257-2262.
14. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-697.
15. Nagata M, Sharer K, Kriz W. Glomerular damage after unilateral nephrectomy in young rats-I-Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int* 1992; 42: 136-147.
16. Nagata M, Kriz W. Glomerular damage after unilateral nephrectomy in young rats-II-Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int* 1992; 42: 148-160.
17. Santos OR. Glomerulonefrite associada ao vírus da imunodeficiência humana. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 7*. Sarvier: São Paulo, 2002, pp 110-131.
18. Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P *et al.* HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 173-181.
19. Smeets B, Te Loeke NAJM, Dijkman HBPM *et al.* The parietal epithelial cell: a key player in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 928-939.
20. Barisoni L, Moczyski M, Sablay L *et al.* Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int* 2000; 58: 137-143.
21. Albuqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2854-2863.
22. Schwartz EJ, Szczec LA, Ross MJ *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV + end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2412-2420.
23. Nelson PJ, D'Agati VD, Gries JM *et al.* Amelioration of nephropathy in mice expressing HIV-1 genes by the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 921-929.
24. Soos JJ, Meijer L, Nelson PJ. CDK/GSK-3 inhibitors as a new approach for treatment of proliferative renal diseases. *Drug News Perspect* 2006; 19: 314-317.
25. Vangham MR, Pippin JW, Griffin SV *et al.* ATRA induces podocyte differentiation and alters nephrin and podocin expression in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2005; 68: 133-144.
26. Srivastava T, Garola RE, Whiting JM, Alon US. Cell cycle regulatory proteins in podocyte cell in idiopathic nephritic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2003; 63: 1374-1381.
27. Shankland SJ, Eltner F, Hudkins KL *et al.* Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: role of podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int* 2000; 58: 674-683.
28. Srivastava T, Garola RE, Singh HK. Cell-cycle regulatory proteins in the podocyte in collapsing glomerulopathy in children. *Kidney Int* 2006; 70: 529-535.
29. Shankland SJ. The podocyte's responses to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131-2147.
30. Wada T, Pippin J, Marshall CB *et al.* Dexamethasone prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside: role of p53 and Bcl-2-related family proteins. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2615-2625.
31. Griffin SV, Kroff RD, Pippin JW *et al.* Limitation of podocyte proliferation improves renal function in experimental crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 67: 977-986.
32. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71: 1205-1214.
33. Wharram B, Goyal M, Wiggins RC *et al.* Podocyte depletion causes glomerulosclerosis. Diphtheria-toxin induced podocyte depletion in rats expressing the human DTR transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2941-2952.
34. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH *et al.* Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kid Dis* 2005; 48: 772-779.
35. Ichikawa I, Ma J, Motojima M *et al.* Podocyte damage damages podocytes: autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 205-210.
36. Hoffman S, Podlich D, Hahnel B *et al.* Angiotensin II type receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1475-1487.
37. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774-1777.
38. Barisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol* 2003; 23: 353-360.
39. Santos OR, Lopes GS, Fernandes MMR. Insuficiência renal aguda na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 6*. Sarvier: São Paulo, 2000, pp 230-245.
40. Meryer A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis (review). *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 44-54.
41. Johnstone DB, Holzman LB. Clinical impact of research of the podocyte slit diaphragm. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 271-282.
42. Trygvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354: 1387-1401.
43. Yang HC, Ma JL, Ma J, Fogo AB. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist is protective in podocyte injury-associated sclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 1756-1764.
44. Panchapakesan U, Chen XM, Pollock CA. Drug insight: thiazolidinediones and diabetic nephropathy. relevance to renoprotection. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 290-291.
45. Shankland SJ, Pippin JW, Reiser J, Mundel P. Podocytes in culture: past, present, and future. *Kidney Int* 2007; 72: 26-36.
46. Peterman AT, Kroff R, Blonski M *et al.* Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int* 2003; 64: 1222-1231.
47. Hara M, Yanagibara T, Kihara I. Urinary podocytes in primary focal-segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2001; 89: 342-347.
48. Hara M. Apical cells membranes are shed into urine from injured podocytes: a novel phenomenon of podocyte injury. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 408-416.
49. Pabst R, Sterzl RB. Cell renewal of glomerular cell types in normal rats. An autoradiographic analysis. *Kidney Int* 1983; 24: 626-631.
50. Mundel P, Reiser J, Kriz W. Induction of differentiation in cultured rat and human podocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 697-705.
51. Eto N, Wada T, Inagi R *et al.* Podocyte protection by darbepoietin: preservation of the cytoskeleton and nephrin expression. *Kidney Int* 2007; 72: 455-463.
52. Logar CM, Brinkkoetter PT, Kroff RD *et al.* Darbepoietin alfa protects podocytes from apoptosis in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2007; 72: 489-498.
53. Echigoia MH, Obikane K, Nakashima T, Sasaki S. Glomerular localization of erythropoietin receptor mRNA and protein in neonatal and mature mouse kidney. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 100: e21-e29.
54. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis: cellular variant and beyond. *Kidney Int* 2006; 70: 1676-1678.
55. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783-1792.
56. Dijkman HBPM, Weening JJ, Smeets B. Proliferation cells in HIV and pamidranate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int* 2006; 70: 338-344.
57. Fogo AB. Can glomerulosclerosis be reversed? *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 290-292.
58. Marques LPJ, Pacheco GLC, Rioja LS *et al.* Can systemic lupus erythematosus be cause of collapsing glomerulopathy? *Lupus* 2005; 14: 853-855.
59. Le Hir M, Besse-Eschmann V. A novel mechanism for nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 591-599.
60. Kriz W, Le Hir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular disease. Insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67: 404-419.
61. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 529-542.
62. Clement LC, Liu G, Perez-Torres I *et al.* Early changes in gene expression that influence the course of primary glomerular disease. *Kidney Int* 2007; 72: 337-347.

## NEFRITES FAMILIARES: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E OUTROS ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Bruna Paes de Barros  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



### INTRODUÇÃO

Padecer de uma doença, em geral, não é uma condição previsível na vida das pessoas, ou seja, elas não contam com uma doença no decorrer de suas vidas. Porém, com o avanço da ciência e da tecnologia, principalmente no que se refere à genética, muitas doenças são passíveis de ser detectadas antes mesmo de iniciados seus sinais e sintomas, sendo possível também prever se os descendentes de pacientes com determinadas doenças têm risco maior de virem a desenvolvê-la. Estar ciente dessa situação pode levar as pessoas a pensarem que poderão vir a ter uma doença de natureza familiar\*, cuja existência já foi documentada em seus parentes consangüíneos, ou ainda, caso tenham o diagnóstico, que poderão evoluir da mesma forma que seu parente.

Se, por um lado, existem estudos voltados para o diagnóstico de doenças renais hereditárias (inclusive diagnóstico pré-sintomático e pré-natal, avaliação da condição de portador, entre outros), pouco se sabe sobre o modo como os indivíduos, acometidos ou sob risco, vivenciam a experiência de ter uma doença familiar no contexto psicológico.

Entre as doenças familiares renais mais comuns estão a doença de Alport e a doença renal policística (formas autossômica dominante e recessiva). Mas, são também conhecidas na atualidade por seu caráter familiar:

doença medular cística, doença de membrana fina, doença de Fabry, glomerulosclerose segmentar e focal e nefropatia por IgA, entre outras<sup>1</sup>.

Não é raro em nosso Serviço, no acompanhamento de pacientes com doenças renais familiares, os profissionais de saúde defrontarem-se com comentários e dúvidas levantadas pelos pacientes e seus parentes, tais como: "Vou precisar de hemodiálise assim como meu pai?", "Minha filha também vai ter essa doença?", "Já perdi dois irmãos, meu pai faz hemodiálise, não quero que isso aconteça comigo também", ou, ainda, "Não sabia que estava doente, se soubesse, nunca teria botado filho no mundo", "Eu era a única pessoa que poderia ajudar dando meu rim para ele".

De fato, ter um parente com doença renal crônica terminal é considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia. Pessoas assintomáticas com histórico familiar de doença renal crônica terminal devem fazer periodicamente análise de urina e determinação sérica de creatinina, e estas medidas preventivas são vistas como adequadas do ponto de vista de custo-benefício<sup>1</sup>.

### NEFRITES FAMILIARES

As nefrites familiares são consideradas como tal, em nosso Serviço, quando um indivíduo tem diagnóstico confirmado de glomerulopatia e, pelo menos, um outro membro consangüíneo da família apresenta: glomerulopatia, confirmada ou não por biópsia renal, ou alterações urinárias compatíveis com o diagnóstico de glome-

\* Neste estudo, não enfocamos se a doença é indubitavelmente de natureza hereditária e/ou o tipo de herança genética, mas sim o aspecto do acontecimento familiar, a apresentação familiar da nefropatia.



ropatia, ou história de insuficiência renal e/ou transplante renal, desde que não sejam decorrentes de *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial.

Devido à raridade dessas doenças, os estudos sobre nefrites familiares referem-se em geral aos dados epidemiológicos e ao prognóstico dos subtipos de glomerulopatias. Não encontramos um estudo brasileiro que descreva ansiedade, depressão e qualidade de vida nas nefrites familiares.

Na Finlândia, a título de exemplo, alguns pesquisadores avaliaram as manifestações psicológicas de pacientes e familiares portadores da síndrome de Alport, e puderam perceber que familiares sem manifestações da doença se mostraram abertos para discutir todo histórico dos membros da família (seus medos, sentimentos, culpas, esperanças e expectativas). A negação foi a defesa psicológica mais encontrada em tal estudo, além da combinação da depressão materna e atitude de superproteção com os filhos afetados. A ansiedade e os sintomas de depressão surgiram por ocasião da ocorrência de complicações da doença e do falecimento de membros da família. Os autores enfatizam que a atitude empática do profissional de saúde foi crucial para definir um bom processo terapêutico do ponto de vista psicológico. As mães que tinham filhos acometidos se mostraram especialmente mais necessitadas de suporte psicoterapêutico<sup>2</sup>.

## QUALIDADE DE VIDA E ASPECTOS PSICOLÓGICOS

No guia para pacientes e familiares de portadores de doenças renais da *National Kidney Foundation* consta que a ansiedade e a depressão são muito comuns e que os pacientes de modo geral apresentam alterações na qualidade de vida<sup>3,4</sup>.

Na década de 1960, o conceito de "qualidade de vida" passou a ser entendido como qualidade de vida subjetiva ou como percebida pelas pessoas, influenciado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que define que saúde não se restringe à ausência de doença, mas engloba a percepção individual de um completo bem-estar físico, mental e social, além de crescimento econômico<sup>5</sup>. O questionário de qualidade de vida SF-36 é um dos instrumentos mais utilizados atualmente, possui 36 itens englobados em 8 componentes (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental) e apresenta um escore final de 0 a 100, no qual 0 corresponde ao pior estado, e 100, ao melhor estado de saúde<sup>6-8</sup>.

Portar uma doença renal crônica significa enfrentar mudanças físicas e psicológicas, além da aquisição de novas incumbências, incluindo seguir um tratamento, conhecer a doença e lidar com incômodos, perdas nas relações sociais e financeiras, na capacidade de locomoção, de trabalho e nas atividades de lazer, bem como ameaças à aparência individual, à vida e à preservação da esperança<sup>9</sup>.

Fatores como anemia, idade, etnia, local de nascimento, situação clínica, modalidade da terapia dialítica, falta de exercícios, distúrbios do sono, dor, disfunção erétil, insatisfação do paciente com os cuidados recebidos, depressão afetiva, sentimentos de invasão e de ser um "fardo" por causa da doença podem estar associados com percepções diferentes da qualidade de vida do paciente com doença renal crônica terminal<sup>10</sup>.

Entre os fatores psicológicos aqui estudados, a ansiedade é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte do espectro normal das experiências humanas. É considerada patológica quando desproporcional à situação que a desencadeia, ou quando não existe um objeto específico ao qual se direciona<sup>11</sup>. O inventário de ansiedade traço-estado (IDATE) é utilizado na avaliação clínica de pacientes com muita frequência e é composto por duas escalas: 1. estado, que avalia o estado atual da pessoa, ou como o paciente se sente no momento; e 2. traço, que avalia uma característica persistente da personalidade do indivíduo, ou como o paciente geralmente se sente. Cada escala é composta por 20 afirmações, com escores que variam de 1 a 4 pontos. A pontuação 20 refere-se à ausência de ansiedade; entre 40 e 60, à média ansiedade; e 80, ao alto nível de ansiedade<sup>12</sup>.

Já a depressão é uma doença psiquiátrica altamente prevalente na população geral, com frequência estimada em 3 a 5%<sup>13</sup>; quando associada a doenças clínicas em pacientes ambulatoriais apresenta frequência de 5 a 10%, levando à pior evolução tanto do quadro psiquiátrico como da doença clínica, com menor aderência às orientações terapêuticas, maior morbidade e mortalidade, sendo muitas vezes subdiagnosticada e subtratada<sup>14-19</sup>. O Inventário de Depressão de Beck (*BDI - Beck Depression Inventory*) é uma escala composta de 21 itens (tristeza, pessimismo, sentimento de fracasso, insatisfação, culpa, punição, auto-aversão, auto-acusações, idéias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança na auto-imagem, dificuldade de trabalhar, insônia, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupações somáticas e perda da libido), com escores que variam de 0 a 3 pontos, sendo que de 0 a 9 corresponde à depressão mínima; de 10 a 16, à leve, de 17 a 29, à moderada; e de 30 a 63, à grave<sup>20</sup>.

Não podemos esquecer que, além de enfrentar o diagnóstico da doença e todas as dúvidas e incertezas que ela suscita, esses pacientes lidam com o tratamento e as limitações impostas pela doença renal como um todo. Eles usam de diversos medicamentos, entre os quais anti-hipertensivos, corticosteróides e outros imunossuppressores, alguns dos quais sabidamente podem alterar o humor e o comportamento, ou gerar efeitos colaterais com o potencial de desencadear alterações psicológicas graves.

Diante desse tipo de situação, os profissionais que atendem os pacientes e suas famílias precisam estar bem preparados, para evitar que o problema seja abordado de forma indevida, minimizado ou supervalorizado. Esses indivíduos precisam conscientizar-se das reais di-

mensões da doença, quer apresentem doenças renais familiares, quer sejam portadores assintomáticos dessas doenças, ou não sejam acometidos, mas corram o risco de ter descendentes doentes.

## NOSSA EXPERIÊNCIA

Em nosso Serviço, avaliamos 52 pacientes portadores de nefrites familiares acompanhados no Ambulatório de Nefrites da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), no que se refere a ansiedade, depressão e qualidade de vida, mensurados pelos instrumentos (IDATE – Inventário de Ansiedade Traço-Estado), BECK – Inventário de Depressão Beck e SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Healthy Survey*).

A maioria dos pacientes era mulher (59,6%), com idade média de 40 anos, de cor branca (76,9%), naturais do Estado de São Paulo (47,9%), com até o 1º grau de escolaridade (57,7%). Na sua maioria eram católicas (62,0%), tinham parceiros (65,4%) e possuíam emprego formal (34,6%) ou eram donas-de-casa (23,1%).

Em relação ao tempo dos primeiros sinais e sintomas e o momento de nossa entrevista, as pacientes tinham média de 4,5 anos de diagnóstico da doença. Estavam em acompanhamento ambulatorial em nosso Serviço em média há 2,5 anos. O primeiro exame de proteinúria de 24 horas em nosso Serviço tinha média de 0,6g/24h, variando de de 0 a 9,1. E, por ocasião da entrevista, a média era de 0,6g/24h e oscilava de 0 a 16,6g/24h. A creatinina sérica inicial tinha média de 0,9mg/dL (variava de 0,4 a 3,0) e, no momento da entrevista, média de 1,0mg/dL (variando de 0,6 a 2,0).

As co-morbidades mais presentes foram hipertensão arterial sistêmica (73,1%) e dislipidemia (46,2%).

Dos 52 pacientes, 27 dispunham de laudos de biópsia renal, conforme tabela 29.1.

Em relação aos instrumentos de qualidade de vida e aspectos psicológicos, a ansiedade avaliada pelo instrumento IDATE pode ser visualizada na tabela 29.2.

Tabela 29.1 – Distribuição das doenças glomerulares diagnosticadas por biópsia renal dos 27 pacientes portadores de nefrites familiares.

Tipo de doença	N (%)
Glomerulosclerose segmentar e focal	7 (25,9%)
Doença de lesão mínima	4 (14,8%)
Glomerulopatia membranosa	3 (11,1%)
Glomerulonefrite membranoproliferativa	3 (11,1%)
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	2 (7,4%)
Nefropatia por IgA	2 (7,4%)
Síndrome de Alport	1 (3,7%)
Nefropatia por C1q	1 (3,7%)
Nefrite lúpica	1 (3,7%)
Outros	3 (11,1%)
Total	27 (100,0%)

Tabela 29.2 – Pontuação obtida na escala de ansiedade traço-estado IDATE dos portadores de nefrites familiares (média ± desvio-padrão).

NF (n = 52)	
IDATE-Estado	39,5 ± 10,6
IDATE-Traço	47,9 ± 12,4
IDATE-Estado	
Baixa ansiedade	30 (57,7%)
Média ansiedade	22 (42,3%)
IDATE-Traço	
Baixa ansiedade	18 (34,6%)
Média ansiedade	27 (51,9%)
Alta ansiedade	7 (13,5%)

Pacientes do sexo feminino apresentaram escores de ansiedade mais altos que os homens no que se refere à ansiedade (traço e estado), corroborando achados de outras doenças no Brasil e no mundo. Nota-se que no momento da aplicação do teste nossos pacientes apresentaram baixa ansiedade, porém o traço de ansiedade revelou intensidade média.

Da mesma maneira, as mulheres apresentaram escores maiores de depressão que os homens, embora, com o aumento do tempo de doença, os homens tenderam a apresentar mais depressão a cada ano do que as mulheres (Tabela 29.3). Trinta e cinco por cento dos nossos pacientes apresentam algum grau de depressão e, destes, somente 9,6% utilizaram medicamentos antidepressivos, mas não fizeram acompanhamento regular com profissional de saúde mental.

Tabela 29.3 – Frequência e classificação da depressão de acordo com o inventário Beck dos pacientes portadores de nefrites familiares.

NF (n = 52)	
Beck-depressão	
Mediana (mín.-máx.)	7 (0-43)
Beck-depressão	
Ausente	34 (65,4%)
Leve a moderada	10 (19,2%)
Moderada a grave	6 (11,5%)
Grave	2 (3,8%)

No questionário de qualidade de vida SF-36 (Tabela 29.4), os homens apresentaram melhores escores nas dimensões “capacidade funcional”, “vitalidade” e “saúde mental” e “escore total de qualidade de vida” do que as mulheres.

Pacientes não-brancos apresentaram escores mais favoráveis em relação à “capacidade funcional” e “aspecto físico” do que os de cor branca, porém com o aumento da idade a qualidade de vida no que se refere aos aspectos físicos dos pacientes diminuiu.

Considerando que a qualidade de vida, avaliada pelo SF-36, apresenta escores de 0 a 100 (sendo 100 a melhor pontuação), a média geral dos nossos pacientes foi 69. Os piores resultados referem-se ao estado geral de

Tabela 29.4 – Média e desvio-padrão dos resultados do questionário de qualidade de vida SF-36 dos portadores de nefrites familiares.

	NF (n = 52)
Capacidade funcional	84,9 ± 17,5
Aspecto físico	70,2 ± 39,9
Dor	75,8 ± 29,4
Estado geral de saúde	54,7 ± 25,4
Vitalidade	64,6 ± 30,2
Aspecto social	77,6 ± 30,4
Aspecto emocional	56,4 ± 43,6
Saúde mental	68,8 ± 26,8
Escore total	69,1 ± 21,5

saúde e aos aspectos emocionais e os melhores resultados dizem respeito à capacidade funcional e aos aspectos sociais (sociabilização) desses pacientes.

Em relação aos dados de uma breve entrevista realizada com os pacientes, destacamos comentários relativos a: 1. falta de apoio do governo, principalmente em se tratando da distribuição de medicamentos e do desemprego para o portador de doença crônica; 2. necessidade de esclarecimento sobre a doença, da insatisfação com o serviço e/ou atendimento prestado; entre outras queixas estão: tempo de espera pela consulta, burocracia, falta de uma linguagem adequada para a comunicação com o paciente, discordância entre médicos e falta de espaço para os atendimentos.

No que se refere aos sentimentos quando da descoberta da doença, os pacientes referiram ter sido vítimas de um “susto”, “baque” ou “choque”. Os pacientes disseram ter apresentado grande sofrimento, tristeza e depressão. Referiram “medo” ou “pavor” a respeito da possibilidade de necessitarem do tratamento dialítico ou do transplante. Sentiram-se “atordoados”, “abalados” ou “preocupados” no momento dos primeiros sintomas e do diagnóstico. Outros sentiram-se “impotentes”, principalmente quando descobriram alterações em seus exames laboratoriais que impediram a doação do órgão para seu parente. Mesmo revelando algum sentimento de ansiedade, insegurança e nervosismo, alguns pacientes disseram que “não sentiram nada”, que foi “normal”, pois já tinham na família membros afetados.

A respeito da noção da hereditariedade, poucos pacientes não sabiam que a doença era familiar. Quando questionados a respeito do planejamento familiar, alguns consideraram como problema o fato de que gostariam de constituir uma família. Outros não mudaram o planejamento familiar e ainda pretendiam ter filhos. Falaram sobre a preocupação em evoluir como seu parente. Alguns pacientes, principalmente as mães, sentiam-se culpados ou com medo dos filhos manifestarem a doença.

Com relação aos comentários gerais da entrevista, os pacientes reforçaram a importância da autodisciplina e da adesão ao tratamento, assim como a necessidade de aumento do número de pesquisas na área, do investimento monetário para apoiar o paciente, a família

e organização do serviço. Entre outros comentários, os pacientes sugeriram que o diagnóstico e o tratamento deveriam ser mais rápidos, solicitaram profissionais da saúde especializados e mais bem preparados e manifestaram sentimentos de gratidão em relação ao serviço médico que os atendia.

Aspectos psicológicos de pacientes com diagnóstico clínico ainda são negligenciados, principalmente em serviços públicos de saúde. O discurso técnico sobre multi, inter e transdisciplinaridade existe, mas ainda é pouco praticado. O enfoque sobre aspectos psicológicos de portadores de doenças renais familiares é pioneiro e necessário no nosso Serviço, não somente pelo aumento da demanda de casos familiares, mas para situar um panorama psicológico da nossa realidade.

Contar com atendimento interdisciplinar gera segurança e confiança em nosso paciente. Não é raro que ele solicite atendimento com nutricionista e psicóloga durante a espera pelo atendimento médico, pois a disponibilidade de atendimento ambulatorial imediato pela equipe e a interação entre as especialidades faz com que o paciente se sinta compreendido em sua totalidade. Nessa interação, é possível avaliar, por exemplo, a adesão ao tratamento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes deprimidos – inclusive portadores de doenças renais – têm risco de não-adesão ao tratamento médico três vezes maior que o dos pacientes não-deprimidos. Alguns sintomas medeiam a não-adesão pela depressão: desesperança, perda de motivação e energia, dificuldades de concentração e memória e isolamento social<sup>17</sup>. Ainda em relação à depressão, projeções para cerca do ano de 2020, apontam a depressão como a maior causa de anos de vida perdidos em países em desenvolvimento, respondendo por 5,6% do total<sup>21</sup>. Faz-se necessário salientar que a depressão é o transtorno mental mais frequente entre os portadores de doença renal crônica<sup>22</sup>.

Almeida sugere que indicadores psicossociais devam ser incluídos na avaliação de pacientes, definição de tratamento e na análise da eficácia terapêutica<sup>22</sup>. Entre os motivos para tal agregação é que, no momento da piora da depressão, ela geralmente é acompanhada por incapacitação, e o tratamento da depressão melhora o estado funcional de pacientes<sup>23</sup>.

Ainda em relação a estratégias para a melhora do atendimento e orientação aos nossos pacientes, Antunes *et al* sugerem que a prática regular de exercícios é uma influência favorável para a diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão<sup>24</sup>. Com os mesmos efeitos, Orwim, em 1973, já detectara o benefício do exercício de corrida para portadores da síndrome de agorafobia<sup>25</sup>. E, Byrne e Byrne (1993), em um artigo de revisão, apontavam a melhora da depressão, ansiedade e outros estados de humor por meio da prática de exercícios físicos<sup>26</sup>.

Com vistas ao acompanhamento adequado da evolução de um paciente, devemos incluir a avaliação da



qualidade de vida, pois, além de ser importante para uma vida satisfatória, está relacionada a sua morbidade e mortalidade – principalmente nos casos em que há necessidade da terapia substitutiva renal<sup>27</sup>.

A demanda do paciente deve ser atendida, portanto, no dia-a-dia dos atendimentos. Nos relatos dos pacientes aqui comentados, tal necessidade está explícita e, na maioria das vezes, dizem respeito a diretrizes e planos de ação que as entidades governamentais pregam e por diversos motivos não realizam na prática. Entre as estratégias para lidar com as principais doenças crônicas, estão programas de educação em saúde em todos os níveis; aprimoramento de políticas regulatórias, legais, econômicas e ambientais; modificação dos principais fatores de risco para doenças crônicas; redução da pobreza; reorientação dos sistemas de saúde para priorização das ações preventivas em saúde<sup>28</sup>, por meio de uma abordagem integrada no atendimento ao paciente por equipes interdisciplinares<sup>29</sup>.

O Ministério da Saúde, no cuidado do paciente portador de doença crônica, estabelece que devam ser consideradas as condições de trabalho e renda, saberes e cultura, apoio familiar e suporte social, percepções sobre saúde e doença, desejos e expectativas, crenças e espiritualidade, condição física e orgânica dos pacientes. Recomenda, por meio do plano plurianual 2008-2011, que as linhas de cuidado se constituam em políticas de saúde matriciais que integram ações de promoção, vigilância, prevenção e assistência, voltadas para as especificidades de grupos ou necessidades individuais, permitindo não só a condução oportuna dos pacientes pelas diversas possibilidades de diagnóstico e terapêutica, mas também uma visão global das suas condições de vida<sup>30</sup>.

A demanda do paciente é ser atendido na sua totalidade. Se, por um lado, o governo estabelece as diretrizes para se ter uma visão global das condições de vida do paciente, por outro a equipe de saúde permanece sobrecarregada com atividades burocráticas, excesso de pacientes na rede pública de saúde e falta de recursos para atender às necessidades básicas dos pacientes, entre outras limitações. Sendo assim, como as necessidades básicas dos nossos pacientes ainda não estão sendo atendidas, os aspectos psicológicos são, para eles mesmos, secundários nesse processo.

Com base em nossos achados e nos recursos atualmente disponíveis para os cuidados de saúde, concluímos que, talvez mais importante que avaliar instrumentalmente os aspectos psicológicos e de qualidade de vida dos pacientes com doença renal familiar, de forma rotineira, o mais importante é que o profissional de saúde tenha sempre em foco a personalização do atendimento. É preciso estar atento, pois, embora a doença influencie o estilo de vida e vice-versa, ter resultados significativos de ansiedade, depressão e/ou alteração na qualidade de vida não está ligado necessariamente ao fato de ter uma doença renal familiar, mas muitas vezes ao contexto das experiências do indivíduo, não relacionadas à doença propriamente dita, mas a uma dieta inadequa-

da, falta de emprego para subsistência, falta de orientação em saúde, falta de saneamento básico, entre outros aspectos de extrema importância.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Satko SG, Freedman BI. The importance of family history on the development of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 337-341.
2. Pajari H, Sinkkonen J. Psychosocial impact of an X-linked hereditary disease: a study of Alport syndrome patients and family members. *Child Care Health Dev* 2000; 26: 239-250.
3. NKF – National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification, 2002. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/p6\\_comp\\_g12.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p6_comp_g12.htm) (acessado em 01/2007).
4. NKF – National Kidney Foundation. Coping effectively. A guide for patients and their families, 2006. <http://www.kidney.org/atoz/pdf/coping.pdf> (acessado em 01/2007).
5. Zhan L. Quality of life: conceptual and measurement issues. *J Adv Nurs* 1992; 17: 795-800.
6. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
7. Ware JE, Kosinski M, Keller ED (eds). *The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*. The Health Institute: Boston, 1994.
8. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W *et al*. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 143-150.
9. Trentini M, Silva DGV, Leimann AH. Mudanças no estilo de vida enfrentadas por pacientes em condições crônicas de saúde. *Rev Gaucha Enferm* 1990; 11: 18-28.
10. Kimmel PL, Patel SS. Quality of life in patients with chronic kidney disease: focus on end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Semin Nephrol* 2006; 26: 68-79.
11. Andrade LHSG, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev Psiq Clin* 1998; 25: 285-296.
12. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (eds). *Manual do inventário de Ansiedade Traço-Estado*, 2ª ed. CEPA: Rio de Janeiro, 2003.
13. Tung CT, Hummes EC, Demétrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clin* 2005; 32: 149-159.
14. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 216-226.
15. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S *et al*. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997; 277: 333-340.
16. Cooper JK, Harris Y, McGready J. Sadness predicts death in older people. *J Aging Health* 2002; 14: 509-526.
17. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-2107.
18. Kessler RC, Greenberg PE, Mickelson KD *et al*. The effects of chronic medical conditions on work loss and work cutback. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 218-225.
19. Fukuhara S, Yamazaki S, Hayashino Y, Green J. Measuring health-related quality of life in patients with end-stage renal disease: why and how. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 352-353.
20. Beck AT, Steer RA (eds). *Beck Depression Inventory Manual*. Psychological Corporation: San Antonio, 1993.
21. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
22. Almeida AM. A importância da saúde mental na qualidade de vida e sobrevida do portador de insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 209-214.



23. Ormel J. Synchrony of change in depression and disability: what next? *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 381-382.
24. Antunes HKM, Stella SG, Santos RF *et al.* Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after and endurance exercise program. *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 34: 367-374.
25. Orwin A. The running treatment: a preliminary communication on a new use of an old therapy (physical activity) in the agoraphobic syndrome. *Br J Psychiatry* 1973; 122: 175-179.
26. Byrne A, Byrne DG. The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. *J Psychosom Res* 1993; 37: 565-574.
27. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 443-464.
28. Daar AS, Singer PA, Persad DL *et al.* Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature* 2007; 450: 494-496.
29. Pimazoni Neto A. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Os desafios da promoção de saúde e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis, 2007. [http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/memoriaeventos/AugustoPimazoni\\_2007.pdf](http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/memoriaeventos/AugustoPimazoni_2007.pdf) (acessado em 12/2007).
30. Moura L. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Diretrizes e Recomendações para Doenças Crônicas não Transmissíveis – Cuidado Integral, 2007. [http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/memoriaeventos/LenildoMoura2\\_2007.pdf](http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/memoriaeventos/LenildoMoura2_2007.pdf) (acessado em 12/2007).

## MICROALBUMINÚRIA E RISCO CARDIOVASCULAR

Helbert Lima  
Anderson Roman Gonçalves  
Roberto Pecoits Filho



### INTRODUÇÃO

Desde o final década de 1960, a microalbuminúria vem sendo estudada como um indicador valioso de doença renal, com a descrição da sua presença em pacientes com nefropatia diabética<sup>1</sup>. A presença de albuminúria tem sido significativamente associada com o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipos 1 e 2<sup>2-6</sup>. Da mesma forma, a presença de microalbuminúria representa um fator de risco fortemente relacionado com a progressão de doença renal crônica e também em outras doenças, especialmente a hipertensão arterial sistêmica. Além disso, seu uso como um método de detecção precoce de pacientes com doença renal crônica incipiente e de múltiplas causas tem sido incentivado na prática clínica<sup>7-9</sup>.

No entanto, especialmente na última década, a microalbuminúria tem-se destacado não apenas como um marcador de risco para doença renal crônica, mas como um importante indicador independente de risco cardiovascular<sup>10</sup>. Considerando que aproximadamente 20% dos eventos cardiovasculares ocorrem em pacientes sem fatores de risco tradicionais identificáveis<sup>11</sup>, a busca por novos marcadores não-tradicionais para doença cardiovascular tem sido alvo de inúmeras pesquisas. Ainda é motivo de debate se a presença de microalbuminúria é um indicador de risco cardiovascular causal ou casual. Este capítulo revisa seu papel como ferramenta na avaliação de risco cardiovascular.

### DEFINIÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA

A análise da excreção da albumina urinária tem sido feita por meio de métodos e formas de coleta nem sempre padronizadas. Durante a passagem da albumina para

o espaço de Bowmann, ela pode mudar sua configuração, produzindo moléculas não detectadas uniformemente pelos métodos tradicionais. Acredita-se que a albumina passa através da barreira glomerular em uma quantidade aproximada de 0,1 a 0,6mg/dL (15 a 800mg/dia) em homens. A maior parte dessa albumina é reabsorvida pelas células tubulares proximais, nas quais receptores, particularmente megalina e cubulina, transferem a albumina para o sistema vacuolar lisossomal intracelular<sup>12</sup>. A albumina que segue pelos demais segmentos tubulares praticamente não é reabsorvida e pode ser detectada (de forma variada) por diferentes ensaios. Tradicionalmente, o uso de fitas reagentes para a detecção de proteínas na urina são métodos semiquantitativos e pouco sensíveis para valores de albuminúria inferiores a 300mg/dL. Com isso, métodos mais sensíveis são indicados, tais como radioimensaio, nefelometria, imunoturbimetria, ELISA e HPLC (cromatografia líquida de alta performance). Esta última permite mensurar não apenas a albumina imunorreativa, mas também a não-imunorreativa<sup>9</sup>. A definição dos valores de albuminúria mais utilizados estão representados na tabela 30.1 e dependem da metodologia e da forma de coleta: 1. a razão entre as medidas de albumina e creatinina (RAC) em amostra isolada de urina; 2. a medida da albumina urinária em um volume urinário obtido dentro de um período de tempo definido (por exemplo, 12 horas noturnas ou diurnas); 3. a medida da albuminúria em coleta de urina de 24 horas, sendo essa última considerada como padrão-ouro. Na prática clínica, o uso da dosagem de albumina em amostra isolada da primeira urina da manhã, ou mesmo em amostra aleatória, corrigindo a questão dilucional dessa pela determinação da razão da albumina/creatinina da amostra, tem sido aceita

Tabela 30.1 – Classificação da excreção anormal de albumina urinária.

	Albumina/urina de 24 horas (mg/24h)	Albumina/urina noturna 12h (µg/min)	Amostra isolada de urina		
			Albumina	Sexo	Relação albumina/creatinina mg/mmol
Normal	< 15	< 10	< 10	Masculino Feminino	< 1,25 < 1,75
Normal alto	15 a < 30	10 a < 20	10 a < 20	Masculino Feminino	1,25 a 2,5 1,75 a 3,5
Microalbuminúria	30 a < 300	20 a < 200	20 a < 200	Masculino Feminino	2,5 a < 25 3,5 a < 35
Macroalbuminúria	> 300	> 200	> 200	Masculino Feminino	> 25 < 35

como método confiável para a análise da microalbuminúria<sup>13-15</sup>. Em relação à microalbuminúria de 24 horas, a RAC demonstra sensibilidade em torno de 77 a 99% e especificidade de 80 a 100%<sup>16</sup>.

### PREVALÊNCIA DE MICROALBUMINÚRIA

A microalbuminúria é bastante prevalente na população diabética, podendo chegar a estar presente em 30 a 40% dos pacientes com a doença. Já em indivíduos hipertensos, sem *diabetes mellitus*, sua prevalência pode variar de 7 a 71%<sup>17,18</sup>. Da mesma forma, um estudo realizado na Ásia, que avaliou 5.549 indivíduos com hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* tipo 2, detectou 40% de microalbuminúria e 19% de macroalbuminúria<sup>5</sup>. Essa maior prevalência também foi demonstrada em um estudo multicêntrico com 24.151 diabéticos de 33 países agrupados conforme a etnia<sup>1</sup>. Nesse estudo, a prevalência global de normo, micro e macroalbuminúria foi de 51%, 39% e 10%, respectivamente, e a maior prevalência de RAC foi demonstrada em pacientes asiáticos e hispânicos. Já um estudo populacional que avaliou 22.244 participantes (*Third National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES III) verificou uma prevalência de 7,8% de microalbuminúria em uma amostragem da população americana com mais de 6 anos de idade. Nesse estudo, a prevalência de microalbuminúria nos diabéticos foi de 28,8% e de 16% nos hipertensos<sup>19</sup>. Finalmente, na análise do período basal de um estudo de intervenção<sup>20</sup> que mensurou a relação albumina/creatinina em urina de amostra de 3.498 pacientes diabéticos e 5.708 pacientes sem diabetes que apresentavam um evento cardiovascular prévio e/ou no mínimo um fator de risco para doença cardiovascular, a microalbuminúria foi detectada em 32,2% dos pacientes com diabetes e em 14,7% nos indivíduos sem diabetes. Variáveis como idade, tabagismo, relação cintura-quadril, hipertensão, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda e doença vascular foram preditores independentes para a ocorrência de microalbuminúria.

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA MICROALBUMINÚRIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR: DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E ATROSCLEROSE

A barreira glomerular é complexa e ainda não totalmente compreendida, e o achado de albuminúria é um marcador da perda de seletividade dessa barreira. O endotélio do capilar glomerular é parte fundamental na barreira glomerular e sua disfunção pode justificar a microalbuminúria<sup>21</sup>. A doença aterosclerótica seria um marcador clínico dessa disfunção endotelial, que poderia estar ocorrendo simultaneamente em sistêmico. Dessa forma, a relação entre microalbuminúria e doença aterosclerótica refletiria uma disfunção endotelial generalizada, a qual estaria associada a diversos mecanismos promotores de lesão vascular, entre eles: fatores de risco tradicionais como dislipidemia, hiperglicemia, tabagismo, obesidade; e fatores de risco não tradicionais como biomarcadores pró-inflamatórios (proteína C-reativa, fibrinogênio, interleucina-6 e moléculas de adesão celular) e os marcadores pró-coagulatórios (fator VIII e D-dímero)<sup>22</sup>. Nesses casos, as funções da célula endotelial podem ser comprometidas, tais como a regulação da hemostasia e da fibrinólise, a ativação vasomotora, a permeabilidade a macromoléculas, a adesão leucocitária, a indução da proliferação vascular das células musculares lisas e a síntese de óxido nítrico. Essa disfunção endotelial pode, ao menos hipoteticamente, associar a microalbuminúria com a doença renal crônica<sup>23</sup>. A microalbuminúria refletiria a disfunção endotelial na barreira glomerular, associada ao estado do endotélio no restante do organismo em resposta à presença de variados fatores de risco, justificando a associação com eventos cardiovasculares.

Um estudo realizado em idosos avaliou a vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial dependente de óxido nítrico, como método de detectar a disfunção endotelial. Os indivíduos foram divididos de acordo com a presença ou não de microalbuminúria. Houve uma associação inversa entre a vasodilatação da artéria braquial e os níveis de microalbuminúria, independente

da presença de diabete<sup>24</sup>. Outro estudo de coorte em 631 pacientes com doença cardiovascular comparou a associação de microalbuminúria e doença arterial periférica<sup>25</sup>, assumindo que esta seja um marcador de aterosclerose generalizada. Nesse estudo, uma análise de cinco anos de seguimento evidenciou que a microalbuminúria e a doença arterial periférica foram fortemente associadas com a mortalidade cardiovascular. Contudo, somente 25% dos indivíduos com microalbuminúria também apresentavam doença arterial periférica e vice-versa. Em indivíduos com doença coronariana estável, a presença de microalbuminúria foi fortemente associada com a mortalidade de qualquer causa e com morte cardiovascular<sup>26</sup>. Entretanto, não está definido se a associação entre microalbuminúria e aterosclerose poderia refletir um fator etiológico comum, uma vez que ambas se associam com muitos fatores de risco para doença cardiovascular, tais como idade avançada, sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, fumo, obesidade, dislipidemia e hiper-homocitemia<sup>23</sup>.

Outra hipótese plausível seria a associação entre microalbuminúria e anormalidades do sistema renina-angiotensina-aldosterona, conhecida como hipótese de Steno. Segundo a hipótese, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com ações da angiotensina II via receptores do tipo 1, promoveriam disfunção endotelial e aterosclerose. Isso ocorreria por meio da indução da síntese e da liberação de interleucina-6, do aumento da geração de espécies de oxigênio reativo, da indução de receptores para oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e da indução de moléculas de adesão<sup>5</sup>. Esse mecanismo seria justificado pela resposta clínica favorável de redução da proteinúria e redução no risco de progressão para doença renal crônica observada com o uso dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>27,28</sup>. Outra possibilidade para explicar a relação da microalbuminúria com o risco de doença cardiovascular seria a associação entre disfunção endotelial e inflamação crônica. Nesse caso, a proteinúria poderia ser um reflexo do estado de inflamação crônica. Contudo, estudos que examinaram essa hipótese observaram que microalbuminúria, disfunção endotelial e inflamação de baixo grau foram todas de forma independente associadas com risco para doença cardiovascular<sup>23</sup>.

### DOENÇA CARDIOVASCULAR E MICROALBUMINÚRIA: MARCADOR OU INDICADOR DE RISCO

Ainda não se pode afirmar categoricamente que a microalbuminúria seja um fator de risco para doença cardiovascular (já que não foi demonstrado que a redução da albuminúria isoladamente se associa com diminuição de mortalidade), mas certamente a microalbuminúria está bem definida como um marcador significativo independente de desfechos cardiovasculares<sup>26</sup>. Fatores de risco são definidos como variáveis causalmente

relacionadas à doença cardiovascular, enquanto marcadores de risco são variáveis que estão indiretamente associadas com a doença cardiovascular<sup>23</sup>. Com relação à estratificação de risco, ambos os indicadores ou fatores de risco são clinicamente relevantes, uma vez que a questão da causalidade pode ser irrelevante diante da predição de risco por si só.

A análise de 3.000 pacientes oriundos do banco de dados do *Strong Heart Study* com RAC inferior a 30mg/g, valores considerados "normais", evidenciou correlação positiva crescente entre cada quartil e a incidência de eventos cardiovasculares. Quando ajustado para os demais fatores tradicionais de doença cardiovascular, os dois últimos quartis (5,4 a 10,2 e 10,2 a 30mg/g) apresentavam 41% e 72% maior risco de doença cardiovascular, bem como 118% e 199% maior risco para morte por essa doença, respectivamente<sup>29</sup>.

A presença de hipertrofia ventricular esquerda também está associada com microalbuminúria e doença cardiovascular. Em estudo com 880 pacientes diabéticos tipo 2, a albuminúria mostrou correlação positiva com a massa ventricular esquerda, definida de acordo com critérios eletrocardiográficos<sup>30</sup>. Em um estudo com hipertensos estágio 1 a 3, a microalbuminúria foi encontrada em 23% dos pacientes, os quais tiveram maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda excêntrica ou concêntrica (média de 26%-30% *vs.* 9%,  $p < 0,001$ )<sup>31</sup>. Essa associação foi independente da idade, presença de diabetes, tabagismo, etnia e da pressão arterial sistólica.

Em pacientes em fase aguda após infarto agudo do miocárdio, a microalbuminúria foi pesquisada no primeiro e no terceiro dias após a internação e no sétimo dia após a alta hospitalar<sup>32</sup>. A microalbuminúria foi mais alta no grupo com infarto agudo do miocárdio do que no grupo controle, tanto no primeiro quanto no terceiro dia. A taxa de mortalidade aumentou progressivamente com a elevação dos níveis de microalbuminúria, a qual foi o melhor preditor de mortalidade intra-hospitalar, mesmo quando comparada aos índices da ecocardiografia.

Como resultado da evidência gerada, diretrizes importantes reconhecem o valor da albuminúria como marcador de risco para doença cardiovascular. O *Seventh Report of Joint National Committee (JNC-7)* reconheceu a microalbuminúria e o ritmo de filtração glomerular estimado abaixo de 60mL/min como fatores maiores de risco para doença cardiovascular. Da mesma forma, as diretrizes do *European Society of Hypertension – European Society of Cardiology (ESH-ESC)* para o manejo da hipertensão arterial sistêmica consideram o aumento discreto da creatinina sérica (1,3-1,5mg/dL em homens e 1,2-1,4mg/dL em mulheres) e presença de microalbuminúria como marcadores de lesão em órgão-alvo. Além disso, valores de creatinina sérica elevados ou presença de proteinúria são considerados como condições clínicas associadas entre si. De fato, o estudo *INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as Agoal in Hypertension Treatment)* avaliou o papel da pro-



reinúria como um fator de risco independente de doença cardiovascular, demonstrando que a presença de proteinúria é indicador de risco cardiovascular similar à presença da elevação da creatinina plasmática ou da existência de infarto agudo do miocárdio prévio<sup>33</sup>.

Finalmente, o estudo HOPE, envolvendo pacientes com e sem diabetes, com risco de doença cardiovascular elevado, divididos por quartis de RAC, permitiu observar que, para o último quartil (RAC > 1,62mg/mmol), o risco relativo de desfecho primário cardiovascular foi 1,97 vez maior quando comparado com o menor quartil de RAC. Além disso, para cada 0,4mg/mmol de aumento da RAC, o *hazard ratio* ajustado para evento cardiovascular, aumentava em 5,9%<sup>34</sup>.

### ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Na ausência de queda do ritmo de filtração glomerular, a detecção da microalbuminúria é considerada um marcador de lesão renal incipiente, com potencial de progressão para doença renal crônica em estágios avançados. Da mesma forma, diversos estudos relacionam a queda do ritmo de filtração glomerular com a incidência aumentada de eventos cardiovasculares<sup>35</sup>. A associação de albuminúria e a ocorrência de disfunção renal *de novo* em um grupo de pacientes saudáveis após quatro anos de seguimento foi recentemente estudada. Este estudo com 6.022 pacientes mostrou que 4,2% dos pacientes haviam evoluído para um ritmo de filtração glomerular < 60mL/min, particularmente nos pacientes com níveis de albuminúria mais elevados. Após a correção para os demais fatores, a albuminúria permaneceu como um preditor independente da perda de função renal<sup>36</sup>. Em uma coorte de 1.047 pacientes com hipertensão arterial sistêmica essencial, a prevalência de microalbuminúria e de proteinúria foram relacionadas ao ritmo de filtração glomerular. A prevalência de microalbuminúria e proteinúria aumentou significativamente nos pacientes com ritmo de filtração glomerular abaixo de 60mL/min. Da mesma forma, a microalbuminúria e a proteinúria foram associadas com *diabetes mellitus*, redução do ritmo de filtração glomerular, sexo masculino, idade acima de 60 anos ou presença de lesão em órgão-alvo associada. Esses achados contribuem para explicar o exponencial aumento no risco de doença cardiovascular observado com a queda progressiva da função renal<sup>33</sup>.

### ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA E *DIABETES MELLITUS*

Uma reanálise do estudo HOPE<sup>37</sup> considerou a albuminúria (definida como RAC > 18mg/g) um preditor de eventos cardiovascular e doença renal crônica. A presença de microalbuminúria na admissão à coorte foi associada com aumento do risco de eventos cardiovas-

culares em 1,83 vez, para morte por todas as causas em 2,09 vezes e para hospitalização por insuficiência cardíaca em 3,23 vezes. Essas associações foram significativas mesmo após ajustes para idade, sexo, pressão sistólica e diastólica, relação cintura/quadril, *diabetes mellitus* e randomização para o tratamento com ramipril. Nesse estudo, aproximadamente 5% dos pacientes com microalbuminúria sem *diabetes mellitus* e 20% dos com microalbuminúria com *diabetes mellitus* desenvolveram proteinúria ou nefropatia em quatro anos de seguimento. Já o estudo *Strong Heart Study* demonstrou taxa de mortalidade para doença cardiovascular 1,5 maior nos pacientes com *diabetes mellitus* com microalbuminúria e de 3,7 maior nos pacientes com *diabetes mellitus* com macroalbuminúria, em comparação com os pacientes sem microalbuminúria. Em outro estudo com essa mesma amostra de pacientes, a taxa de incidência de todos eventos cardiovasculares elevou-se significativamente com o aumento de cada quartil de RAC. Após ajustado para os demais fatores de risco cardiovascular tradicionais, os quartis 3 e 4 apresentaram 41% e 72% maior risco de doença cardiovascular e 118% e 199% para morte devido a essa doença, respectivamente. Na presença de *diabetes mellitus*, o quartil 4 tinha 57% maior risco de eventos cardiovasculares. Quanto à morte por doença cardiovascular, o risco aumentava no quartil 3 em 235% e em 321% no quartil 4 em relação aos outros dois quartis inferiores<sup>29</sup>.

### ASSOCIAÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Um estudo populacional realizado com 23.630 participantes, composto por homens e mulheres com mais de 40 anos de idade, evidenciou prevalência de microalbuminúria de 11,6% e sua presença foi associada com a ocorrência de acidente vascular cerebral nessa população, de forma independente com relações aos demais fatores de risco cardiovascular tradicionais. Os indivíduos com microalbuminúria tiveram um risco de desenvolver acidente vascular cerebral aproximadamente 50% maior do que aqueles sem microalbuminúria. Além disso, nos pacientes com macroalbuminúria, o risco de um acidente vascular cerebral foi duas vezes maior, comparado com aqueles com normoalbuminúria<sup>16</sup>. De forma similar, a presença de microalbuminúria foi independentemente associada com espessamento das camadas da íntima média de artérias carótidas em indivíduos sem diabetes<sup>38</sup>. Esse espessamento é um fator de risco estabelecido tanto para acidente vascular cerebral quanto para doença coronariana<sup>39</sup>. Outro estudo recentemente publicado avaliou a relação da microalbuminúria em pacientes não-diabéticos com acidente vascular cerebral<sup>40</sup>, demonstrando que a prevalência de microalbuminúria no grupo com acidente vascular cerebral agudo foi de 46,7%. Após análise de regressão logística, a microalbuminúria foi um preditor independente de mortalidade em um ano após o acidente vascular cerebral isquêmico (OR = 6,0; p = 0,022; 95% CI = 1,3-27,7).

Dados preliminares de uma coorte de pacientes com acidente vascular cerebral, na cidade de Joinville, demonstrou que a queda progressiva da função renal, calculada pela equação do Cockcroft-Gault ou pela equação MDRD, foi associada por elevação progressiva da mortalidade nessa doença<sup>41</sup>.

## CONCLUSÃO

Não se pode afirmar definitivamente que a microalbuminúria seja um marcador de risco cardiovascular, apesar das evidências de que esteja associada a fatores de risco tradicionais e não-tradicionais para o aparecimento da doença cardiovascular. Da mesma forma, a albuminúria parece estar associada à disfunção endotelial sistêmica, um indicador precoce dentro da fisiopatologia da aterosclerose. No entanto, a presença da microalbuminúria é uma poderosa ferramenta na identificação daqueles pacientes que requerem intervenção agressiva para a redução dos múltiplos fatores tradicionais (e não-tradicionais) de risco cardiovascular. Além disso, a microalbuminúria tem baixo custo, é de fácil exequibilidade e pode propiciar uma ação preventiva precoce para evitar (ou postergar) eventos cardiovasculares. Novas evidências sobre o benefício da utilização da microalbuminúria, do ponto de vista clínico, são necessárias para embasar a implementação de protocolos que visem à identificação de pacientes sob risco de doença cardiovascular, bem como avaliar estratégias de intervenção nesse grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parving H-H, Lewis J, Ravid M *et al.* Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Intern* 2006; 69: 2057-2063.
2. Parving H, Oxenboll B, Svendsen P *et al.* Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 550-555.
3. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
4. Mogensen CE, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
5. Basi S, Lewis J. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 927-942.
6. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ *et al.* Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1761-1766.
7. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese V. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-1333.
8. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S169-S172.
9. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2120-2126.
10. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
11. Khot U, Khot M, Bajzer C *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
12. Becker G. Wich albumin should we measure? *Kidney Int Suppl* 2004; 66(Suppl 92): S16-S17.
13. Levey AS, Coresh J, Balk E *et al.* National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
14. Harvey JN, Hood K, Platts JK *et al.* Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care* 1999; 2: 1597-1598.
15. Hutchison AS, O'Reilly DS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clin Chem* 1988; 34: 2019-2021.
16. Yuyun MF, Khaw K-T, Luben R *et al.* Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Intern Med* 2004; 255: 247-256.
17. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004-1010.
18. Bohm M, Thoenes M, Danchin N *et al.* Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25: 2317-2324.
19. Jones C, Francis M, Eberhardt M *et al.* Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-459.
20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
21. Sorensson J, Fierbeck W, Heider T *et al.* Glomerular endothelial fenestrae *in vivo* are not formed from caveolae. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2639-2647.
22. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): S25-S28.
23. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-2111.
24. Stehouwer CDA, Henry R, Dekker J *et al.* Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilatation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction – The Hoorn Study. *Kidney Int* 2004; 66(Suppl 92): S42-S44.
25. Jager A, Kostense P, Ruhe H *et al.* Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-624.
26. Solomon S, Lin J, Solomon C *et al.* Prevention of events with ACE inhibition (PEACE) investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007; 116: 2687-2693.
27. Ibsen H, Olsen MH, Watchell K *et al.* Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
28. de Alvaro F, Velasco O, Honorato J *et al.* Microalbuminuria in hypertensive patients: evaluation of one-year treatment with irbesartan. *Kidney Int Suppl* 2005; 67(Suppl 93): S29-S34.
29. Xu J, Knowler WC, Devereux RB *et al.* Albuminuria within the "normal" range and risk of cardiovascular disease and death in american indians: the strong heart study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 208-216.
30. Nobakhtghighi N, Kamgar M, Bekheirnia M *et al.* Relationship between urinary albumin excretion and left ventricular mass with mortality in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1187-1190.
31. Wachtell K, Palmieri V, Olsen M *et al.* Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Am Heart J* 2002; 143: 319-326.

32. Berton G, Citro T, Palmieri R *et al.* Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997; 96: 3338-3345.
33. Segura J, Campo C, Ruilope L. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 2004; 66(Suppl 92): S45-S49.
34. Gerstein H, Mann J, Yi Q-L. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
35. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J *et al.* Level of kidney function as a risk factor of cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int Suppl* 2003; 63: 1121-1129.
36. Verhave J, Gansevoort R, Hillege H *et al.* An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004; 66(Suppl 92): S18-S21.
37. Mann J, Yi Q-L, Gerstein H. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2004; 66(Suppl 92): S59-S62.
38. Mykkanen L, Zaccaro D, O'Leary D *et al.* Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The insulin resistance atherosclerosis study (IRANS). *Stroke* 1997; 28: 1710-1716.
39. O'Leary D, Polak J, Kronmal R *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
40. Stowik A, Turaj W, Iskra T *et al.* Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 15-21.
41. Gonçalves A, Lima H, Moro C *et al.* Renal insufficiency is associated with mortality in stroke patients - analysis of a Brazilian cohort (abstract). *World Congress of Nephrology*. Rio de Janeiro: Book of Abstracts, 2007; pp 149.

## GLOMERULOPATIAS NO BRASIL: UMA PRIMEIRA ABORDAGEM

Maria Goretti Polito  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Luiz Antônio Moura



### INTRODUÇÃO

Embora existam vários registros de informações sobre doenças renais, poucos são aqueles que incluem biópsias renais. Além disso, ainda não estão disponíveis registros epidemiológicos abrangentes de diferentes populações, baseados em estudos de biópsias de doenças renais e que descrevam mais detalhadamente as correlações anatomo-clínicas. De modo geral, os principais objetivos dos estudos já realizados são documentar a frequência relativa das nefropatias, de acordo com sexo e idade, a apresentação clínica e a função renal por ocasião da biópsia renal.

A prevalência das doenças renais com base no diagnóstico histológico varia de acordo com as áreas geográficas, condições socioeconômicas, raça, idade e indicação de biópsia renal. Algumas doenças têm alta prevalência em determinadas populações, por exemplo: *diabetes mellitus* tipo 2 entre os índios Pima<sup>1</sup> e glomerulosclerose segmentar e focal entre os afro-descendentes nos Estados Unidos da América<sup>2</sup>. A prevalência de certas doenças mantém-se estável, mas a de outras muda com o tempo: nefropatia por imunoglobulina A (IgA) é conhecida como a glomerulonefrite mais comum no mundo e sua prevalência é relativamente estável<sup>3</sup>, ao passo que a prevalência da glomerulonefrite pós-infecciosa<sup>4</sup> e da membranoproliferativa tem diminuído nos últimos anos<sup>5</sup>, e a da glomerulosclerose segmentar e focal tem aumentado<sup>6-8</sup>. Além do mais, novas entidades e variantes das doenças glomerulares emergiram na década de 1960, o que poderia refletir mudanças ambientais. Suposições sobre as possíveis causas implícitas nessas mudanças vêm sendo descritas. A hipótese da higiene<sup>9</sup> poderia explicar a diversidade de padrão das doenças renais entre os países desenvolvidos e

em desenvolvimento. Essa hipótese propõe que a exposição precoce e frequente a bactérias e outros antígenos, considerada comum em nações em desenvolvimento, leva a uma resposta Th1 normal; por outro lado, uma melhor higiene pública e poucas infecções, observadas em nações industrializadas, podem determinar a persistência do fenótipo Th2 e, desse modo, aumento no risco de desenvolvimento de alergias. Graças a isso, existiria alta prevalência de glomerulonefrite membranoproliferativa nos países em desenvolvimento e alta frequência de nefropatia por IgA e doença de lesões mínimas em países industrializados<sup>9</sup>.

Dados epidemiológicos sobre doenças renais podem ser encontrados em grandes registros nacionais de biópsia renal da Europa e de outros países<sup>3,6</sup>, mas são escassos no Brasil.

Estudos de biópsia renal sugerem grande disparidade na incidência das doenças glomerulares idiopáticas entre as várias raças; eles diferem, por exemplo, no caso dos caucasianos entre os continentes, dentro do mesmo continente e entre os vários países<sup>1,3</sup>. Obviamente, esses perfis devem ser analisados com critério, pois podem ser influenciados pelos procedimentos de triagem para a detecção de pacientes assintomáticos, pelo encaminhamento seletivo dos pacientes com doença renal progressiva para centros de nefrologia, assim como pela política usada para a indicação da biópsia renal.

Vale ressaltar que as glomerulopatias continuam sendo a terceira causa mais comum de insuficiência renal crônica nos países desenvolvidos e, em geral, ocupa posição de maior destaque nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Bahiense-Oliveira *et al*<sup>10</sup>, recentemente, mostraram que, apesar de os registros de doenças renais serem deficientes em nosso país, as glome-



ropatias primárias mantêm-se como causa importante de doença renal crônica no Brasil em estudos epidemiológicos publicados na última década, sendo responsáveis por aproximadamente 20% de todos os casos registrados entre 1997 e 2000<sup>4,11</sup>. A glomerulosclerose segmentar e focal e a glomerulonefrite membranosa são as formas mais comuns, mesmo que a nefropatia por IgA tenha aumentado em anos recentes, de acordo com estudos baseados em biópsia renal<sup>10,12</sup>.

A ocorrência da glomerulonefrite pós-infecciosa encontra-se em queda nos grandes centros urbanos nos últimos tempos. Vale lembrar, entretanto, que, entre nós, revelou-se como causa de doença renal terminal, por ocasião de um surto na zona rural<sup>13</sup>, em que alguns casos se comportaram como nefropatia progressiva<sup>14</sup>. Outras doenças renais associadas a condições inadequadas de higiene, tais como a glomerulopatia secundária a esquistossomose, são relativamente pouco importantes como causa de doença renal terminal<sup>9</sup>.

Nos últimos anos, tem-se observado um interesse crescente pela epidemiologia das doenças glomerulares e vários registros de abrangência nacional estão sendo realizados em todo o mundo. No Brasil, ainda não dispomos de um registro nacional, mas alguns autores procuraram reunir informações sobre a distribuição e o comportamento das doenças glomerulares, ainda que limitados à casuística de um Serviço ou de alguns Serviços, trabalhando em cooperação, para que possamos conhecer melhor a epidemiologia de doenças tão importantes enquanto causa de insuficiência renal crônica<sup>15,16</sup>.

Em nosso Serviço, encontra-se em andamento um estudo para avaliar o perfil epidemiológico das doenças glomerulares, com base no diagnóstico histológico, de uma amostra que consideramos representativa das biópsias renais realizadas do Brasil, com vistas a identificar a distribuição dos tipos histológicos e correlações anatomoclínicas. Esse estudo gerou informações sobre a ocorrência das doenças renais diagnosticadas por biópsias renais, provenientes das cinco regiões do País, durante 14,9 anos, e analisadas pelo mesmo patologista. De um total de 8.371 biópsias renais, 4.671 corresponderam a glomerulopatias primárias (55,7%). Nossos resultados preliminares mostraram distribuição por sexo bem equilibrada, quando considerados todos os diagnósticos em conjunto (49,7% para o masculino e 50,3% para o feminino). A predominância do sexo masculino ocorreu entre as glomerulopatias primárias, exceto no caso da doença de lesões mínimas e da glomerulonefrite crônica. Entre as glomerulopatias secundárias, predominou o sexo feminino, especialmente por causa do grande número de glomerulonefrites associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. A idade média de todos os pacientes foi de  $34,6 \pm 17,7$  anos, que foi semelhante à idade observada por outros investigadores<sup>2,15</sup>.

Comparando os achados de dois períodos do nosso estudo (1993-1999 e 2000-2006), constatamos que a prevalência das glomerulonefrites pós-infecciosas, por exemplo, está diminuindo. A redução da sua frequência tem sido atribuída em diferentes estudos à melhoria

das condições socioeconômicas da população mais carente e do atendimento nos serviços básicos de saúde pública<sup>17,18</sup>. Sua frequência relativa entre nós difere daquela encontrada na Índia<sup>19</sup>, onde essa glomerulonefrite é a segunda categoria histológica mais comum, especialmente em indivíduos com 55 anos de idade ou mais<sup>19</sup>.

Entretanto, acreditamos que, antes de se tirar conclusões sobre mudanças ou diferenças no perfil epidemiológico das doenças, faz-se necessário entender com clareza a política de indicação da biópsia renal em cada localidade<sup>20</sup>.

## GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

A glomerulonefrite membranosa tem sido considerada como a causa mais comum de síndrome nefrótica idiopática no adulto pelos últimos 50 anos, sendo detectada em mais de 50% dos adultos com doença glomerular primária em vários estudos<sup>21-23</sup>, especialmente na população de raça branca. Recentemente, três estudos acadêmicos realizados em grandes áreas metropolitanas mostraram um aumento na incidência da glomerulosclerose segmentar e focal, especialmente na população da raça negra<sup>19,23,24</sup>; achado similar foi descrito na Índia<sup>19</sup>.

Em nosso meio, a glomerulosclerose segmentar e focal é a causa mais freqüente de glomerulopatia "primária" (correspondendo a 20,1%), seguida por glomerulonefrite membranosa (18,3%), nefropatia por IgA (16,5%), doença de lesões mínimas (12,7%), glomerulonefrite mesangial não-IgA (6,0%), glomerulonefrite proliferativa difusa (4,9%) e glomerulonefrite membranoproliferativa (3,3%). Malafrente *et al* mostraram, no Registro Paulista de Glomerulopatias, resultados semelhantes: as três glomerulonefrites que predominaram foram as mesmas e na mesma seqüência: glomerulosclerose segmentar e focal (29,7%), glomerulonefrite membranosa (20,7%) e nefropatia por IgA (17,8%)<sup>15</sup>.

Como relatado anteriormente, em nossa série, a glomerulonefrite membranosa foi a segunda causa mais comum de glomerulopatia "primária" (18,3%) e a causa mais freqüente (25%) de síndrome nefrótica do adulto, no mundo<sup>25,26</sup>. Tem sido relatada uma relação homem:mulher de 2:1 e pico de incidência entre a quarta e sexta décadas de vida. Aparentemente, a freqüência com que ocorrem algumas manifestações clínicas da glomerulonefrite membranosa varia de acordo com a região geográfica; assim, pacientes da Austrália e Japão têm baixa freqüência de síndrome nefrótica quando comparados com pacientes da Europa e América do Norte<sup>27</sup>. Hematúria microscópica e hipertensão arterial têm sido encontradas em 30 a 50% dos pacientes na apresentação<sup>25,26</sup>.

Korbet *et al*<sup>2</sup> notaram, nos últimos 20 anos, diminuição na incidência da glomerulonefrite membranosa, especialmente na raça negra, de 30% entre 1975 e 1984 para 22% entre 1985 e 1994. Entretanto, nesse estudo, sua incidência na raça branca aumentou de 31% entre 1975 e 1984 para 41% entre 1985 e 1994. Mais tarde, Braden *et al*<sup>8</sup> também observaram diminuição similar

na incidência de glomerulonefrite membranosa na população dos EUA, atingindo de forma semelhante tanto os indivíduos da raça branca como da negra. Em nosso estudo, a incidência de glomerulonefrite membranosa não mudou significativamente durante os últimos sete anos em relação aos anos anteriores avaliados por nós. Haas *et al*<sup>7</sup> também não constataram mudança na sua incidência; vale salientar que a maioria da população por eles estudada era da raça branca; os indivíduos não-brancos representavam somente 2% da população em 1980 e 10% em 2000, sendo 0,4 *versus* 2% da raça negra, respectivamente, e além do mais eram muito mais jovens em média do que a maioria da população.

De fato, tem-se evidenciado a existência de diferença racial significativa na distribuição das glomerulonefrites primárias, com implicações sobre o prognóstico e resposta a terapêuticas em síndrome nefrótica.

Braden *et al*<sup>8</sup> mostraram que nos primeiros cinco anos (1975 a 1979), a glomerulonefrite membranosa foi a causa mais comum de doença glomerular idiopática em pacientes das raças branca e negra. Entretanto, após esse período, a frequência relativa dessa doença diminuiu significativamente de 38,3% durante 1975 a 1979 para 14,5% durante 1990 a 1994, correspondendo a uma pequena parte dos pacientes submetidos a biópsia com doença renal presumível nesse centro médico. Uma diminuição semelhante na frequência da glomerulonefrite membranosa ocorreu em pacientes da raça negra. Além do mais, não se constatou aumento na porcentagem da glomerulonefrite membranosa secundária a doenças sistêmicas nesse período de 20 anos, o que poderia reduzir a porcentagem da glomerulonefrite membranosa idiopática. A porcentagem de glomerulonefrite membranosa secundária foi de 6% no primeiro e no último quartil.

No Brasil, a frequência da glomerulonefrite membranosa variou nas diversas regiões do País, prevalecendo nas Regiões Norte e Sudeste, acompanhada pela glomerulosclerose segmentar e focal. Nas Regiões Nordeste e Central, a glomerulosclerose segmentar e focal foi mais comum que a glomerulonefrite membranosa. Já na Região Sul do País, houve maior prevalência da nefropatia por IgA, vindo acompanhada pela glomerulosclerose segmentar e focal e, em seguida, pela glomerulonefrite membranosa. A distribuição das doenças na Região Sul é diferente daquela observada no resto do País e possivelmente sofre a influência da política utilizada para a indicação de biópsia renal. Quanto à Região Norte, a frequência relativa descrita por nós difere daquela observada em estudo epidemiológico realizado em Manaus, por Cardoso e Mastroianni-Kirsztain<sup>28</sup>, que encontraram 28,5% de casos de glomerulosclerose segmentar e focal entre as glomerulopatias primárias, seguindo-se glomerulonefrite membranosa em 18,8%, doença de lesão mínima em 14,5%, nefropatia por IgA em 4,3% e glomerulonefrite membranoproliferativa em 3,9% dos casos. A glomerulonefrite mais comumente diagnosticada por biópsia renal nesse estudo foi a nefrite lúpica (34,9%), seguida pela glomerulosclerose seg-

mentar e focal em 19,4%. Em nosso estudo, a nefrite lúpica correspondeu a 24,9% dos casos de glomerulonefrite secundária e a 42,4% dos casos de biópsias renais provenientes da Região Norte. Portanto, esses achados sugerem realmente maior prevalência de nefrite lúpica na Região Norte do País. Quanto à maior prevalência da glomerulonefrite membranosa em nosso estudo, essa poderia ser em parte explicada pela procedência das biópsias renais, já que os pacientes vêm de toda a Região Norte, principalmente do Estado do Pará, não correspondendo necessariamente à frequência observada na cidade de Manaus ou até mesmo no Estado do Amazonas. Com a continuidade do estudo, esse perfil poderá delinear-se mais claramente.

## GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL

A glomerulosclerose segmentar e focal é mais comum no sexo masculino (taxa M:F de 1,4:1)<sup>29</sup>. Segundo alguns autores<sup>29</sup>, hematúria microscópica ocorre em 50% dos casos e hipertensão arterial em um terço dos pacientes na apresentação<sup>29</sup>. No relato de Cattran<sup>25</sup>, 50% dos pacientes adultos tinham síndrome nefrótica; um terço, hematúria microscópica; e 35%, hipertensão na apresentação. Nessa série, a idade média quando da abertura do quadro era de 30,4 anos, e o sexo masculino foi quase duas vezes mais frequente que o feminino; a excreção urinária média de proteína foi de 5,8g/dia, com 57% dos pacientes apresentando síndrome nefrótica, 60% hipertensão arterial, 69% hipercolesterolemia, 55% hipertrigliceridemia e 55% creatinina sérica > 1,4mg/dL na apresentação.

Em nosso estudo, a glomerulosclerose segmentar e focal foi a principal causa de glomerulopatia "primária" no Brasil, porém ela não predominou em todas as regiões do País. Sua frequência relativa difere bastante nos registros de diferentes países, conforme mostra a tabela 31.1.

A glomerulosclerose segmentar e focal compreende 2 a 41% das glomerulonefrites primárias no mundo<sup>30</sup>. Nos últimos 20 anos, sua prevalência passou de menos de 10 a 25% das glomerulonefrites primárias do adulto<sup>29</sup>. Ela compreende 6 a 15% das glomerulonefrites na Europa e 2 a 11% na Ásia<sup>30</sup>.

D'Agati<sup>31</sup> notou um aumento de sete vezes na incidência de glomerulosclerose segmentar e focal nos seus dados de biópsias renais de 1974 a 1993. Posteriormente, Haas *et al*<sup>7</sup> confirmaram o aumento na sua incidência entre as nefropatias do adulto, observando um aumento de três vezes de 1974 a 1993. Mais recentemente, Kitiyakara *et al*<sup>33</sup> mostraram que a doença renal terminal decorrente da glomerulosclerose segmentar e focal aumentou 11 vezes nas duas últimas décadas e também observaram que a taxa de aumento dessa doença relacionada à doença renal terminal foi quatro vezes maior na raça negra do que na branca, esses achados foram também relatados por outros autores<sup>24,32</sup>. Mesmo que esses estudos tenham mostrado um aumento da glomerulosclerose segmentar e focal tanto nos pacien-

Tabela 31.1 – Frequência das glomerulopatias primárias em diferentes países.

	Brasil <sup>15</sup> n = 4.671 (%)	Itália <sup>34</sup> n = 6.990 (%)	Romênia <sup>35</sup> n = 401 (%)	República Tcheca <sup>36</sup> n = 2.333 (%)	EUA <sup>2</sup> n = 340 (%)
GESF	20,1	13,1	11,5	10,8	34
GNM	18,3	23,4	11,2	9,3	20,1
NIgA	16,5	43,5	28,9	34,5	7,0
DLM	12,7	9,2	8,5	12,5	16,0
GNMP	3,3	6,6	29,4	3,2	6,0

GESF = glomerulosecrose segmentar e focal; GNM = glomerulonefrite membranosa; NIgA = nefropatia por imunoglobulina A; DLM = doenças de lesões mínimas; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa.

tes de raça branca quanto nos de raça negra, claramente os achados foram mais significativos para a população negra e a glomerulonefrite colapsante (vista mais em pacientes da raça negra) constituiu mais de 4,7% de todos os pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal. Há indícios de que fatores outros além da raça sejam responsáveis pelo aumento na incidência da glomerulosclerose segmentar e focal<sup>8,23</sup>. A glomerulosclerose segmentar e focal colapsante não foi observada em nenhum paciente do estudo de D'Agati<sup>31</sup> e, conseqüentemente, não explica o aumento da sua incidência. Tem-se atribuído à urbanização o aumento na incidência das outras glomerulopatias, tais como da glomerulonefrite membranosa, e o aumento progressivo na frequência da obesidade pode ter um papel no aumento na incidência de glomerulosclerose segmentar e focal<sup>37,38</sup>. Porém, no estudo de D'Agati não se observou aumento na obesidade; o envolvimento de novos fatores ambientais permanece como uma intrigante possibilidade<sup>31</sup>. Existem algumas limitações em todos esses estudos, uma delas é a de serem baseados em biópsias renais e nem todos os pacientes com glomerulonefrite são submetidos a biópsia renal, o que poderia subestimar o verdadeiro número de pacientes com doença glomerular na população.

Braden *et al*<sup>8</sup> mostraram que a glomerulosclerose segmentar e focal tem aumentado significativamente nos últimos 20 anos, tanto na raça negra como em hispânicos dos EUA e sua frequência relativa aumentou levemente em brancos (15,8% para 23,2%), sugerindo uma possível predisposição genética dessa população para desenvolver glomerulosclerose segmentar e focal<sup>39</sup>. Os pacientes da raça negra dos EUA podem ter um maior risco de desenvolver hipertensão arterial, diabetes não-dependente de insulina e doença renal terminal<sup>40</sup>. Baixo peso ao nascimento está associado com massa renal reduzida, a qual teoricamente poderia causar hiperfiltração glomerular, associada com o desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar e focal em modelo animal de nefrectomia 5/6<sup>41</sup> e humanos nascidos com condições associadas à massa renal diminuída, tal como oligomeganefronia<sup>41,42</sup>. Se essas mudanças poderiam explicar a emergência de glomerulosclerose segmentar e

focal em hispânicos nos EUA ainda não se sabe. É possível que o mesmo raciocínio possa ser utilizado para tentar explicar a prevalência da glomerulosclerose segmentar e focal no Brasil e principalmente na Região Nordeste do País. A glomerulosclerose segmentar e focal é a forma de doença glomerular primária mais frequente em nosso meio e, portanto, um grande problema de saúde por atingir pessoas jovens e ser de difícil tratamento.

### NEFROPATIA POR IgA

A nefropatia por IgA é a causa mais comum de glomerulonefrite no mundo<sup>26</sup>. Sua taxa de prevalência varia em diferentes regiões geográficas<sup>43</sup>, sendo mais comum na Ásia (30 a 40%) e relativamente menos frequente na Europa (20%) e América do Norte (10%). Sua incidência varia de duas por 10.000 pessoas na França e Alemanha para 2 e 4,8% da população da Singapura. Tem-se mostrado que a taxa do sexo masculino:feminino é de 2:1. Em torno de 30 a 40% dos pacientes apresentam hematuria microscópica. Hipertensão arterial tem sido encontrada em 8% dos pacientes na época da apresentação da doença<sup>43</sup>.

Mesmo sendo rara em indivíduos da raça negra, a nefropatia por IgA permanece como a glomerulonefrite mais comum nas biópsias renais em adultos e especialmente em indivíduos hispânicos<sup>2</sup>.

A nefropatia por IgA foi a terceira causa mais comum de glomerulonefrite em nossa série (16,5%), vindo após a glomerulosclerose segmentar e focal e a glomerulonefrite membranosa, e isso poderia ser atribuído em parte à política de indicação de biópsia renal, isto é, à exclusão dos pacientes com hematuria isolada e/ou proteinúria de pequena monta e à falta de programas de rastreamento para indivíduos assintomáticos (como, por exemplo, o rastreamento realizado em crianças nas escolas, para a detecção precoce dos casos, como é feito rotineiramente em alguns países); ainda assim, houve um aumento relativo da frequência da nefropatia por IgA no segundo período de sete anos de nosso estudo.

Haas *et al*<sup>7,23</sup> observaram um aumento da nefropatia por IgA, mas a causa de tal aumento na incidência



permanece inexplicada. É interessante notar que a incidência geral da nefropatia por IgA foi maior nos indivíduos do sexo masculino do que no feminino e a incidência da glomerulonefrite aumentou progressivamente em ambos os sexos durante os três períodos de 10 anos em que os autores dividiram o estudo.

Rivera *et al*<sup>27</sup> mostraram repetidamente no registro espanhol que a nefropatia por IgA é a doença renal mais freqüentemente biopsiada (7,8p.m.p./ano). Esses dados são similares aos encontrados na Itália (8,4p.m.p./ano)<sup>34</sup>, na França (25-31p.m.p./ano)<sup>6</sup>, no Japão<sup>44</sup> e na Austrália<sup>45</sup>, onde a nefropatia por IgA se constitui no diagnóstico mais freqüente.

Na realidade, a verdadeira incidência da nefropatia por IgA é desconhecida, uma vez que uma grande proporção das glomerulopatias primárias diagnosticadas como glomerulonefrite mesangial nem sempre é avaliada por imunofluorescência<sup>44,46</sup>. Entretanto, sua prevalência é significativamente baixa nos registros do Kentucky<sup>47</sup> e Nova Caledônia, na Austrália<sup>48</sup>. Também em estudo brasileiro feito por Mazzarolo-Cruz *et al*<sup>49</sup>, a freqüência da nefropatia por IgA mostrou-se bem baixa.

No estudo de Rivera *et al*<sup>27</sup>, em adultos, a incidência anual da nefropatia por IgA foi similar à observada em outros países<sup>6,40</sup>. Nosso estudo mostrou um aumento na sua freqüência relativa, aproximando-se daquela da glomerulonefrite membranosa e da glomerulosclerose segmentar e focal, como observado por outros autores<sup>10,15</sup>. As variações observadas podem ser relacionadas a características próprias de cada população, mas também à política de indicação de biópsia renal, particularmente em vigência de alterações urinárias assintomáticas.

Nair *et al*<sup>50</sup>, posteriormente, mostraram que na última década, apesar de a glomerulosclerose segmentar e focal ter-se destacado como a principal causa de glomerulopatia nos adultos nos EUA, observou-se na prática um aumento do número de pacientes com nefropatia por IgA. Um estudo retrospectivo analisou o diagnóstico de biópsias renais de adultos, na população global (20 anos ou mais) e só adultos jovens (20-39 anos). A nefropatia por IgA foi a glomerulopatia primária mais comum e também a causa mais comum de doença renal terminal em adultos jovens caucasianos. Por outro lado, foi rara em negros dos EUA, grupo no qual a glomerulosclerose segmentar e focal permaneceu como a mais comum (glomerulosclerose segmentar e focal/nefropatia por IgA 9,7:1).

## DOENÇA DE LESÕES MÍNIMAS

A doença de lesões mínimas é responsável por 10 a 15% das síndromes nefróticas do adulto<sup>46</sup>. Ela tem uma distribuição geográfica variável, sendo mais comum na Ásia do que na América do Norte e Europa e é igualmente distribuída entre os sexos<sup>46,52</sup>. Naine *et al*<sup>43</sup> mostraram que a doença de lesões mínimas correspondeu a 9,8% das glomerulopatias primárias. Foi levemente mais prevalente entre os homens (taxa sexo masculino:feminino

1,3:1), com média de idade de 35 anos, excreção média de proteínas na urina de 7,8g/dia, 95% eram nefróticos, 25% tinham hipertensão arterial, 12% hematúria microscópica, 87,5% hipercolesterolemia e 17,5% creatinina > 1,4mg/dL na apresentação. Tem-se observado um declínio na incidência da doença de lesões mínimas por razões que ainda não estão claras<sup>2,16,29</sup>.

Em nossa série, a doença de lesões mínimas compreendeu 12,7% do total das glomerulopatias primárias. Ela foi relativamente mais freqüente no sexo feminino, diferindo das outras glomerulopatias primárias que predominaram no sexo masculino, com maior prevalência em crianças com até 9 anos de idade na apresentação.

## GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

A prevalência da glomerulonefrite membranoproliferativa é muito variável em todo o mundo (2 a 49%; média de 12%); 50% dos pacientes têm síndrome nefrótica na apresentação da doença, e 30%, proteinúria leve e assintomática<sup>29</sup>. Na população estudada por nós, a glomerulonefrite membranoproliferativa ocorreu somente em 3,3% dos casos, sendo mais prevalente na Região Nordeste, possivelmente influenciada pela associação com doenças endêmicas nessa região, embora nossos dados não sejam conclusivos a esse respeito. No Brasil, a freqüência de glomerulonefrite membranoproliferativa é inferior à encontrada na Itália (6,6%)<sup>52</sup>, República Tcheca (4,6%)<sup>36</sup> e Coreia (5,9%)<sup>19,53</sup>. Essa glomerulonefrite ainda ocupa posição de destaque em alguns países, como recentemente mostrado em estudo no Irã<sup>43</sup>, onde a glomerulonefrite membranoproliferativa correspondeu a 11,5% de todas as glomerulopatias, com idade média de 28,6 anos, e predomínio no sexo masculino (taxa sexo masculino:feminino 1,2:1); quase todos os pacientes se apresentavam com proteinúria (média de 5,5g/dia). No Irã, encontrou-se uma prevalência de hepatite B de 1,1 a 9% nas diferentes províncias. A incidência de hepatite C é 10 vezes maior entre pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa do que na população geral. Na apresentação, 66% dos pacientes tinham síndrome nefrótica, 13% tinham manifestação nefrítica, 60% eram hipertensos, 34% tinham hematúria microscópica, 72,5% tinham hipercolesterolemia, 57,5% tinham creatinina > 1,4mg/dL e em torno de 50% tinham hipocomplementemia<sup>43</sup>.

Covic *et al*<sup>35</sup> mostraram, em estudo na Romênia, que as glomerulopatias primárias mais comuns foram a glomerulonefrite membranoproliferativa e a mesangio proliferativa em 38% e 19% dos casos, respectivamente, porém essas freqüências estão em constante declínio. Achado semelhante ocorreu na França, onde essa diminuição ocorreu em paralelo com o declínio na taxa de febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica<sup>6</sup>. Esses achados são significativamente diferentes daqueles encontrados em outros registros. Primeiro, na Itália<sup>53</sup> e na Espanha<sup>27</sup>, a doença de lesões mínimas e



especialmente a glomerulonefrite membranosa, nos casos nefróticos, são observadas com alta frequência. Segundo, tanto a glomerulonefrite membranoproliferativa (38%), como a primária, como a pós-infecciosa (30,8%), como a secundária são as causas mais frequentes de síndrome nefrótica na Romênia, ao contrário do que se observa em séries publicadas na Europa<sup>6,27,55</sup>. Esses achados foram atribuídos à baixa renda, níveis de educação e de infra-estrutura deficientes da população na Romênia.

Ben Maiz *et al*<sup>54</sup> mostraram recentemente, em estudo epidemiológico realizado na Tunísia, que a incidência da glomerulonefrite membranoproliferativa e da glomerulonefrite proliferativa endocapilar diminuíram de 21,6% e 15,9% para 7,7% e 6,9%, respectivamente, nos períodos de 1975-1985 e 1995-2005, provavelmente como resultado de medidas de saúde pública e do amplo uso de antibióticos. Ocorreu, nesses mesmos períodos, aumento na incidência da glomerulonefrite membranosa de 11,1 para 17,7% em adultos, e diminuição de 10,1 para 4,6% em crianças, possivelmente como resultado do programa de vacinação para hepatite B, após 1995.

## GLOMERULONEFRITES SECUNDÁRIAS

Entre as glomerulonefrites secundárias, a principal causa, em nossa série, foi a glomerulonefrite lúpica, diagnosticada em 42,4% desses casos, acompanhada da glomerulonefrite pós-infecciosa em 22,9%.

Em uma série do Irã<sup>43</sup>, a glomerulonefrite lúpica ocorreu em 10,6% de todos os casos; os pacientes eram mais jovens (média de idade de 24,4 anos); havia 10 vezes mais mulheres do que homens, 65% apresentavam-se com síndrome nefrótica e somente 21% com manifestação nefrítica. Na época da biópsia, 53,5% tinham hipertensão arterial, 35% hematúria microscópica, dois terços hiperlipidemia, 51% creatinina sérica > 1,4mg/dL e 80% tinham níveis reduzidos de complemento sérico<sup>43</sup>.

Em nosso estudo, a glomerulonefrite lúpica constituiu-se na principal causa de glomerulonefrite secundária, acompanhada pela pós-infecciosa, e sua frequência aumentou progressivamente em comparação aos primeiros anos de observação. A influência de fatores genéticos e ambientais, padrão de referência e política de indicação de biópsia poderiam ser as razões para a incidência variável da nefrite lúpica em diferentes regiões. Ela é altamente prevalente na Região Norte do País; embora os motivos para tal achado sejam desconhecidos, é possível que fatores genéticos e/ou ambientais possam contribuir para tal comportamento.

Há relatos de que a glomerulonefrite lúpica é mais prevalente em negros e orientais<sup>43</sup> e esse tipo histológico não foi comum, por exemplo, na Índia (6,8%)<sup>19</sup>.

Das glomerulopatias associadas a processos infecciosos, muitas têm agentes etiológicos conhecidos, sejam eles bacterianos, parasitários ou virais. Entre aquelas secundárias a infecções bacterianas, a glomerulonefrite

pós-estreptocócica é a mais frequente, apesar de sua incidência nos países desenvolvidos ter diminuído ao longo dos últimos 20 anos; algumas das características, tais como tipo de infecção, indivíduos expostos, características clínicas mudaram. O prognóstico tem piorado e correlaciona-se com alguns parâmetros clínicos e histológicos. As glomerulonefrites relacionadas à infecção viral incluem aquelas associadas com HBV, HCV, HIV e outras formas raras. As glomerulonefrites membranosa e membranoproliferativa e a nefropatia por IgA podem ocorrer no curso da infecção por HBV; diferentes glomerulonefrites podem ser associadas ao HCV, e a mais frequente tem sido a crioglobulinêmica mista. Envolvimentos glomerulares múltiplos são vistos na infecção por HIV, sendo a forma mais característica denominada de nefropatia associada ao HIV, uma forma de glomerulosclerose segmentar e focal com colapso do tufo glomerular, que tem sido documentada principalmente em indivíduos afro-descendentes nos EUA; inicia-se em geral como síndrome nefrótica e a perda da função renal é rápida. Entre as glomerulonefrites secundárias a infecções virais raras, cita-se a associação entre o parvovírus B19 e a glomerulosclerose segmentar e focal colapsante<sup>55</sup>.

No Brasil, recentemente, Balter *et al*<sup>56</sup> e Sesso e Pinto<sup>57</sup> descreveram um grande surto de glomerulonefrite aguda entre 1997 e 1998, em Nova Serrana (Minas Gerais). Através de cultura, identificou-se que a nefrite era associada com o *Streptococcus zooepidemicus* do grupo C de Lancefield, causador de mastite bovina. Foram descritos 253 casos (mais de 90% em adultos) de glomerulonefrites. Nas décadas de 1950 e 1960, grandes surtos de glomerulonefrites pós-estreptocócicas foram diagnosticados em associação com certas cepas do grupo A do *Streptococcus sp.*<sup>58,59</sup>. Na Romênia, em 1968, 28 casos de glomerulonefrite associada ao *S. zooepidemicus* foram relatados<sup>58</sup>. Entretanto, casos de glomerulonefrite pós-estreptocócica têm-se mostrado raros desde a década de 1970. Isso poderia ser atribuído a mudanças no potencial nefritogênico de certas cepas ou na suscetibilidade do hospedeiro. Após uma média de acompanhamento de 5,4 anos, uma proporção relativamente alta de pacientes apresentou hipertensão arterial, função renal reduzida e microalbuminúria<sup>13,57</sup>.

Cavalcante *et al*<sup>60</sup>, recentemente, em um estudo com a nefropatia por HIV, mostraram que a prevalência de proteinúria persistente foi de 5,6%, a qual é baixa quando comparada com a de outros estudos. Em 1993, Kimmel *et al*<sup>61</sup> estudaram 505 pacientes, em Washington (EUA), e encontraram proteinúria em 29,8%. Hailemariam *et al*<sup>62</sup>, em Zurique (Suíça), detectaram uma prevalência de 18% (entre 239 pacientes), e Cowley *et al*<sup>63</sup>, em 2001, em New Haven (EUA) descreveram proteinúria persistente em 14% de 49 pacientes. Já, Abuja *et al*<sup>64</sup> mostraram proteinúria em 6,8% dos 557 pacientes estudados no Texas (EUA) em 1999. Essa variação parece refletir situações diferentes. A forma de estudo envolve pacientes encaminhados para o nefrologista e um dos estudos foi realizado previamente ao uso de

HAART, o qual foi introduzido na prática clínica em 1996. Esse estudo avaliou 11 pacientes portadores de AIDS em relação à presença de fatores de risco para proteinúria persistente (especialmente níveis acima de 1,5g). Os fatores de risco analisados foram: raça negra, contagem de linfócitos CD4 baixa ( $< 200$  células/mm<sup>3</sup>), nível de RNA viral  $> 100.000$  cópias/mL e pacientes com terapia anti-retroviral mais intensiva (HAART). A nefropatia associada ao HIV foi diagnosticada somente em um paciente e dois melhoraram após o uso de HAART. Vários estudos têm mostrado redução no nível da proteinúria e melhora da função renal após HAART. Algumas características são comuns nesses relatos, especialmente o predomínio da raça negra, níveis altos de supressão imune ou estágios avançados de AIDS, ilustrada por níveis de linfócitos CD4  $< 200$  células/mL e altos níveis de carga virais ( $> 750.000$  cópias/mL) e a introdução de HAART durante o estágio inicial da lesão renal<sup>65-68</sup>. A razão para a melhora da lesão histológica em certos pacientes e não em outros não está completamente esclarecida<sup>69</sup>.

Correia *et al*<sup>70</sup> em necropsias de casos de pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, antes (total de casos de 140) e após terapia com oxamniquina (total de 31 casos), mostraram uma drástica diminuição das formas graves da esquistossomose, de sua forma hepatoesplênica e também da glomerulopatia esquistossomótica, concomitante com a realização de terapia maciça da população em área endêmica com oxamniquina, que se constitui na mais provável explicação para esses.

Mais recentemente, Nussenzeig *et al*<sup>71</sup> relataram que os dados clínicos, epidemiológicos, histopatológicos e experimentais sugerem que as glomerulonefrites mesangioproliferativa e membranoproliferativa são as mais comumente associadas com a esquistossomose mansônica. Elas também são freqüentemente associadas com outras infecções, sugerindo que apresentam uma via patogênica semelhante. Entretanto, o diagnóstico preciso é complicado diante da possibilidade de existirem antígenos passivos previamente ao dano glomerular. No diagnóstico diferencial da glomerulopatia esquistossomótica, doenças infecciosas tais como hepatites B e C devem ser excluídas. Na hepatite B, a glomerulopatia associada mais freqüentemente e a glomerulonefrite membranosa. Entretanto, existem referências de glomerulonefrites mesangioproliferativa e membranoproliferativa associadas com essa doença<sup>72</sup>. Para a hepatite C, a doença renal mais freqüentemente associada é a glomerulonefrite crioglobulinêmica<sup>73,74</sup>, a qual se apresenta como síndrome nefrótica na maioria dos pacientes e geralmente tem o padrão histológico de glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I ou III.

## CONCLUSÕES

A biópsia renal tem um papel fundamental na prática clínica dos nefrologistas. Em alguns casos, a biópsia renal é essencial para que se faça um diagnóstico preciso,

permitindo a escolha da terapêutica apropriada e a instituição de medidas preventivas para deter a progressão. Entretanto, em face da morbidade e da ocasional mortalidade associadas a esse procedimento, é necessário avaliar com cuidado a relação risco-benefício da biópsia renal para cada candidato potencial. Tais critérios são geralmente subjetivos, por vezes baseados somente na experiência do médico. O fato é que a indicação de biópsia renal difere consideravelmente entre os nefrologistas e isso se deve, pelo menos em parte, à escassez de estudos específicos ou consensuais. Recentemente, um questionário<sup>75</sup> foi criado por um grupo italiano e enviado para 360 nefrologistas de diferentes áreas do mundo. Esse questionário foi organizado em sessões, que incluíam questões sobre a indicação de biópsia renal em pacientes com função renal normal, insuficiência renal e transplante renal. Alguns aspectos, citados a seguir, chamaram a atenção dos autores. Como o encaminhamento para o nefrologista é comumente tardio, a biópsia renal em geral não é indicada em caso de disfunção renal acentuada, rins diminuídos de tamanho e situações de prognóstico ruim. Em pacientes com hematúria e/ou proteinúria assintomáticas, por outro lado, como o curso para insuficiência renal é geralmente lento, é difícil determinar o benefício clínico real da realização da biópsia renal. Paone e Myer mostraram<sup>76</sup>, por exemplo, que somente em 19% de tais casos a biópsia renal influenciou na decisão terapêutica.

Independente de todas as questões levantadas sobre a indicação da biópsia renal, as informações obtidas a partir desse recurso diagnóstico são extremamente importantes. A partir de registros de resultados histopatológicos, sabemos que, em nossos dias, a nefropatia por IgA é a glomerulonefrite mais comum na Austrália, França, Japão, Itália, Hong Kong e Arábia Saudita. A glomerulosclerose segmentar e focal tem-se revelado mais comum no Brasil, Zaire, EUA, Arábia Saudita e Kuwait, e a membranoproliferativa na Rússia e na China. A glomerulonefrite membranosa foi a mais comumente encontrada nos Emirados Árabes, Irã e Macedônia, e está entre as mais comuns nos EUA. Há indícios recentes de que fatores genéticos, biológicos e socioeconômicos podem contribuir para esses achados. A contribuição da epidemiologia clínica para nefrologia baseada em evidências não é limitada a estudos controlados randomizados. Estudos epidemiológicos da taxa de prevalência e das manifestações clínico-laboratoriais podem levar a altos índices de suspeição de determinados diagnósticos, o que possibilita a realização da devida intervenção terapêutica em tempo apropriado.

## Agradecimentos

À secretária Silvana Soares Américo, por gentilmente colaborar com a disponibilização dos arquivos de registros dos laudos histológicos e pedidos médicos de todos os pacientes com biópsia renal, analisados pelo Prof. Dr. Luiz Antônio Moura, do Serviço de Patologia Renal do Hospital do Rim e Hipertensão da UNIFESP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ *et al.* Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Kidney Int* 1989; 35: 681-687.
2. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ *et al.* The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 647-651.
3. Woo KT, Chiang GS, Pall A *et al.* The changing pattern of glomerulonephritis in Singapore over the past two decades. *Clin Nephrol* 1999; 52: 96-102.
4. Sesso R, Anção MS, Madeira SA. Epidemiology aspects of the dialysis treatment in Grande Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 1994; 40: 10-14.
5. Barbiano DBG, Baroni M, Pagliari B *et al.* Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicentric study of 1,548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 1985; 40: 380-381.
6. Simon P, Ramee MP, Autuly V *et al.* Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994; 46: 1192-1198.
7. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 740-750.
8. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH *et al.* Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-883.
9. Hurtado A, Johnson RJ. Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2005; 97: S62-S67.
10. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL *et al.* Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004; 61: 90-91.
11. Bahiense-Oliveira M, Romão Jr JE, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int Suppl* 2005; 68: S82-S86.
12. Noronha IL, Schor N, Coelho SN *et al.* Nephrology, dialysis, transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2234-2243.
13. Pinto SW, Sesso R, Vasconcelos E *et al.* Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 249-255.
14. Andrade ZA, Rocha H. Schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int* 1979; 16: 23-29.
15. Malafrente P, Barros RT, Woronik V *et al.* Brazilian glomerulonephritis registry: analysis of a regional multicentric study in State of Sao Paulo (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 115A.
16. Albuquerque PMP, Mastroianni-Kirsztajn G, Franco M. Estudo transversal da frequência de glomerulopatias em biópsias registradas no Serviço de Patologia/Nefrologia da Escola Paulista de Medicina-UNIFESP (abstract). *J Bras Nefrol* 2001; 23(Supl. 4): 34.
17. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R *et al.* Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004; 66: 905-908.
18. Iseki K, Miyasato F, Uehara H *et al.* Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2004; 66: 914-919.
19. Narasimhan B, Chacko B, John GT *et al.* Characterization of kidney lesions in Indian adults: towards a renal biopsy registry. *J Nephrol* 2006; 19: 205-210.
20. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-904.
21. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular diseases. In Brenner BM, Rector Jr FC (eds). *The Kidney*, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders: Philadelphia, 1991, pp 1182-1279.
22. Abrass CK. Glomerulonephritis in the elderly. *Am J Nephrol* 1985; 5: 409-418.
23. Haas M, Meehan SH, Karrison TG *et al.* Changing etiologies of unexplained adult nephritic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976 to 1979 and 1995 to 1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 5: 621-631.
24. Barisoni LVA, Radhakrishnan J, Nash M *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis: a 20-year epidemiologic perspective (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1994; 15: 347A.
25. Cattran DC. Outcomes research in glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 340-354.
26. Coggins CH, Frommer JP, Glasscock RJ. Membranous nephropathy (abstract). *Semin Nephrol* 1982; 2: 264.
27. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Spanish registry of glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1594-602.
28. Cardoso ACD, Mastroianni-Kirsztajn G. Morphological patterns of glomerular diseases in Amazonas (North of Brazil). *J Bras Nephrol* 2006; 28: 39-43.
29. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In Brenner BM (ed.). *Brenner and Rector's The Kidney*, 7<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company: Philadelphia, 2004, pp 1293-380.
30. Kitiyakara C, Koop JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 172-182.
31. D'Agati VD. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis (nephrology forum). *Kidney Int* 1994; 46: 1223-1241.
32. Sundararaman S, Leung N, Lager DJ *et al.* Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 483-487.
33. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 815-825.
34. Schena FP. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-426.
35. Covic A, Schiller A, Volovat C *et al.* Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-424.
36. Rychlik I, Jancova E, Tesar V *et al.* The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-3049.
37. Johnson RJ, Hurtado A, Merszei J *et al.* Hypothesis: dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 575-581.
38. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
39. Glicklich D, Haskell L, Senitzer D *et al.* Possible genetic predisposition to idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1980; 12: 26-30.
40. Hosteter TH, Olson JL, Renneke HG *et al.* Hyperfiltration of remnant nephrons: a potentially advanced response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-F93.
41. Brenner BM, Chertow G. Congenital oligomeganephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-175.
42. Cohen JJ, Harrington JT, Madias NE. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223-1241.
43. Naine AE, Harandi AA, Ossareh S *et al.* Prevalence and clinical findings of biopsy-proven glomerulonephritis in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 556-564.
44. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 1999; 82: 205-213.
45. Briganti EM, Dowling J, Finlay M *et al.* The incidence of biopsy proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1364-1367.
46. Heaf J. The danish renal biopsies register. *Kidney Int* 2004; 66: 895-897.
47. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW *et al.* Epidemiology of IgA nephropathy in Central and Eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky region of the southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK project. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 853-858.
48. Painter D, Clouston D, Ahn E *et al.* The pattern of glomerular disease en New Caledonia: preliminary findings. *Pathology* 1996; 28: 32-35.



49. Mazzarolo-Cruz HM, Cruz J, Silva AL *et al.* Prevalence of adult primary glomerular diseases: retrospective analysis of 206 kidney biopsies (1990-1993). *Rev Hosp Clin Fac Sao Paulo* 1996; 51: 3-6.
50. Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney Int* 2006; 69: 1455-1458.
51. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-1017.
52. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF *et al.* Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890-894.
53. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS *et al.* An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001; 42: 247-254.
54. Ben Maïz H, Abderrahim E, Bem Moussa F *et al.* Epidemiology of glomerular diseases in Tunisia from 1975 to 2005. Influence of changes in healthcare and society. *Bull Acad Natl Med* 2006; 2: 403-416.
55. Barbiano BG, Genderini A, Ferrario F. Post-infectious glomerulonephritis. *G Ital Nefrol* 2003; 20: 184-199.
56. Balter S, Benin A, Pinto SWL *et al.* Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet* 2000; 355: 1776-1780.
57. Sesso R, Pinto SWL. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus*. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1808-1812.
58. Duca E, Teodorovici G, Radu C *et al.* A new nephritogenic streptococcus. *J Hyg (Lond)* 1969; 67: 691-698.
59. Kleinman H. Epidemic acute glomerulonephritis at red lake. *Minnesota Med* 1954; 37: 479-483.
60. Cavalcante MAGM, Coelho SN, Lacerda HR. Prevalence of persistent proteinuria in stable HIV/AIDS patients and its association with HIV nephropathy. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 456-461.
61. Kimmel PL, Umana WO, Bosch JP. Abnormal urinary protein in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39: 17-21.
62. Hailemariam S, Walder M, Burger HR *et al.* Renal pathology and premortem clinical presentation of Caucasian patients with AIDS: an autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 412-417.
63. Crowley ST, Cantwell B, Abu-Alfa A *et al.* Prevalence of persistence asymptomatic proteinuria in HIV-infected outpatients and lack of correlation with viral load. *Clin Nephrol* 2001; 55: 1-6.
64. Abuja TS, Boruckia M, Funtanilla M *et al.* Is the prevalence of HIV-associated nephropathy decreasing? *Am J Nephrol* 1999; 19: 655-659.
65. Wali RW, Drachenberg CL, Papadimitriou JC *et al.* HIV-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 352: 783-784.
66. Chemlal K, Nocky D, Kenouch S *et al.* Dramatic improvement of renal dysfunction in a human immunodeficiency virus infected woman treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 805-806.
67. Kirchner JT. Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. *AIDS Reader* 2002; 12: 103-105.
68. Sheurer D. Rapid reversal of renal failure after initiation of HAART: a case report. *AIDS Reader* 2004; 14: 443-447.
69. Rodriguez RA. Effect reversal of HAART on HIVAN – what can the clinician expect? *AIDS Read* 2004; 14: 443-447.
70. Correia EI, Martinelli RP, Rocha H. Is glomerulopathy due to schistosomiasis mansoni disappearing? *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30: 341-343.
71. Nussenzeig I, Brito T, Carneiro CRW *et al.* Human *Schistosoma mansoni*-associated glomerulopathy in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 4-7.
72. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663-676.
73. Fornasieri A, D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 25-30.
74. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M *et al.* Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1991-1997.
75. Giorgio F, Giuseppe M, Nicola C *et al.* Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-457.
76. Paone DB, Myer LE. The effect of biopsy on therapy in renal disease. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1039-1041.



DOENÇA SEÇÃO 5 CULAR NA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA

**Doença Renal Crônica**



**DOENÇA CARDIOVASCULAR NA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA –  
O Desafio da Estratificação do Risco  
Cardiovascular, Diagnóstico e Tratamento  
da Doença Arterial Coronariana  
em Candidatos a Transplante Renal**

José Jayme Galvão de Lima  
Luís Henrique Wolff Gowdak  
Flávio Jota de Paula



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica caracteriza-se por um estado de vasculopatia generalizada<sup>1,2</sup>. Dano vascular é evento precoce no curso da doença renal crônica já presente quando a filtração glomerular é ainda normal ou apenas levemente alterada<sup>2</sup>. Três grandes estudos epidemiológicos, abarcando milhares de pacientes, demonstraram uma relação gradual e inversa entre a filtração glomerular e o risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais nessa população<sup>3-5</sup>. O prognóstico de pacientes com doença renal crônica também é pior caso ocorra um evento cardiovascular<sup>6</sup>. A principal conseqüência desses fatos é que apenas 1 em cada 20 indivíduos com doença renal crônica será admitido em programas de diálise ou transplante renal, porque a maioria terá falecido de doença cardiovascular antes de atingir os estágios avançados da doença<sup>7</sup>.

O transplante renal reduz a mortalidade global e cardiovascular de pacientes renais crônicos, em comparação àqueles que permanecem em diálise<sup>8</sup>. Apesar disso, a mortalidade cardiovascular é ainda duas a cinco vezes mais alta em transplantados, em comparação a

população geral<sup>9</sup>. Atualmente, perdem-se mais pacientes transplantados devido à doença cardiovascular com enxerto funcionando do que devido à rejeição<sup>10</sup>. Por esse motivo, avanços na redução da taxa de mortalidade e de perdas de enxertos na área de transplantes renais dependerão mais da prevenção e tratamento da doença cardiovascular do que de melhorias na imunossupressão e no tratamento da rejeição ou de infecções.

### DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL

A doença arterial coronariana é a principal causa de óbito cardiovascular em transplantados renais<sup>11</sup> e sua investigação é uma das principais etapas da avaliação pré-transplante. Também é um marcador de doença cardiovascular em outros territórios e correlaciona-se com a presença de diabetes (Fig. 32.1), o que explica sua relação com eventos cardiovasculares em geral, e não apenas com os eventos coronarianos.

Devido à íntima relação entre doença arterial coronariana e prognóstico tanto de transplantados como de pacientes aguardando transplante, a precisão dos méto-

## ETAPAS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL

Esse processo baseia-se em um tripé formado pela identificação clínica dos indivíduos em maior risco de doença arterial coronariana e de eventos, aplicação de testes não-invasivos e do teste invasivo, a cinecoronariografia.

### IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES SOB MAIOR RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E EVENTOS CARDIOVASCULARES

A maneira mais simples de se identificar pacientes sob risco para doença arterial coronariana e/ou eventos cardiovasculares seria por meio da aplicação dos mesmos critérios utilizados para a definição de risco na população geral. A maior parte, no entanto, dos sinais clínicos e fatores de risco cardiovasculares "clássicos", tais como *angina pectoris*, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabagismo não se correlacionam com eventos cardiovasculares e/ou com doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica<sup>14,15</sup>.

Por outro lado, existem três características clínicas que, nessa população, correlacionam-se fortemente com doença arterial coronariana e com o prognóstico cardiovascular: idade  $\geq 50$  anos, *diabetes mellitus* e evidência clínica de doença cardiovascular atual ou progressa<sup>16,17</sup>. Pacientes sem essas características apresentam uma incidência de eventos cardiovasculares próxima de 20% em 10 anos, colocando-os no grupo intermediário da classificação do escore de risco de Framingham. Esses resultados sugerem algo habitualmente não enfatizado na literatura: que a alta mortalidade e morbidade cardiovasculares de pacientes com doença renal crônica são mais uma consequência de co-morbidades associadas e idade avançada do que causadas pela doença renal crônica *per se*. Esses estudos demonstraram também que a aplicação de testes não-invasivos a esses pacientes de menor risco não resulta em nenhum benefício adicional, em comparação à simples estratificação clínica para prever eventos<sup>16,17</sup>. Por esses motivos, tanto a *American Society of Transplantation*<sup>18</sup> como a *European Renal Association*<sup>19</sup> recomendam que indivíduos com menos de 50 anos de idade, não-diabéticos e sem doença cardiovascular sejam transplantados sem avaliação cardiovascular aprofundada. Esta é, sem dúvida uma descoberta de importância prática e econômica incontestável, pois reduz o tempo e os recursos utilizados na avaliação pré-transplante.

Há que se mencionar, no entanto, que esse grupo compreende apenas 20% da totalidade daqueles possíveis candidatos a transplante renal<sup>16,20</sup>, deixando-nos com uma importante parcela de pacientes (80% do total) que precisa ser investigada mais profundamente. Nesse segundo grupo, temos que recorrer à combinação da

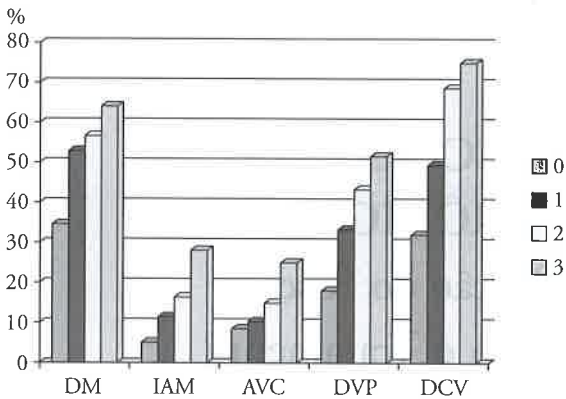


Figura 32.1 – Prevalência (%) de *diabetes mellitus* (DM), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica (DVP) e doenças cardiovasculares combinadas (DCV) de acordo com o número de artérias coronárias com estenoses significativas ( $\geq 70\%$ ) em candidatos a transplante renal ( $n = 491$ ).  $p < 0,001$  para as comparações em todos os grupos (ANOVA).

dos utilizados para diagnosticar essa doença tem influência decisiva na sobrevivência desses pacientes. No entanto, ainda não existe consenso quanto à melhor estratégia a ser seguida para identificar e tratar os candidatos a transplante portadores de doença arterial coronariana. Parte do problema resulta da menor sensibilidade e especificidade dos testes não-invasivos para diagnosticar doença arterial coronariana em pacientes renais crônicos e da exclusão de pacientes com doença renal crônica da maioria dos estudos sobre doença arterial coronariana. A falta de algoritmos de avaliação adequados e aceitos universalmente explica o fato de cerca de 50% de todos os eventos cardiovasculares observados em transplantados ocorrerem nos primeiros três meses depois da operação, sugerindo que pacientes de risco não são adequadamente diagnosticados e tratados antes do transplante<sup>12,13</sup>.

No Instituto do Coração (InCor – HC-FMUSP) criou-se, em 1997, um ambulatório especial para estabelecer a melhor estratégia de diagnosticar doença arterial coronariana, verificar o risco cardiovascular e definir o tratamento de pacientes candidatos a transplante renal. Os pacientes são avaliados pelos mesmos profissionais (dois nefrologistas e dois cardiologistas) e submetidos à investigação cardiológica extensa que inclui, em casos selecionados, a cinecoronariografia. Até o momento (novembro de 2007), 831 pacientes de um total de 943 completaram todas as etapas da avaliação pré-transplante e encontram-se em seguimento ambulatorial, dos quais 500 foram estudados invasivamente, fazendo desta uma das maiores casuísticas da literatura acompanhada em um único centro. O presente artigo baseia-se na análise dos dados derivados dessa casuística. Nele procuramos definir, ao lado dos dados disponíveis na literatura, a melhor estratégia a ser seguida para diagnosticar doença arterial coronariana, estabelecer o risco operatório e determinar a melhor opção terapêutica para esses pacientes.

estratificação clínica de risco cardiovascular e aos testes não-invasivos e invasivos para não somente estabelecer o diagnóstico de doença arterial coronariana, mas também para definir o prognóstico e a melhor estratégia terapêutica.

### AValiação DE PACIENTES DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

Nesse grupo encontram-se os indivíduos com idade  $\geq$  50 anos, com diagnóstico de *diabetes mellitus* ou doença cardiovascular atual ou passada. A recomendação da *American Society of Transplantation*<sup>18</sup> é de que tais indivíduos sejam inicialmente submetidos a testes não-invasivos, reservando-se a cinecoronariografia para os pacientes com testes não-invasivos sugestivos de doença arterial coronariana (Fig. 32.2).

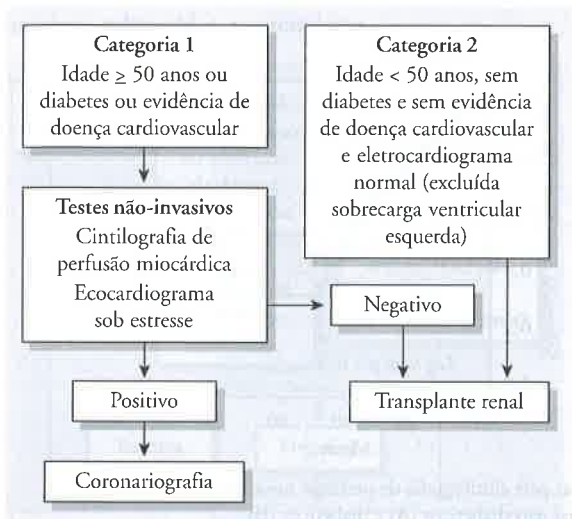


Figura 32.2 – Seleção e investigação de doença arterial coronariana em candidatos a transplante renal de acordo com as diretrizes da *American Society of Transplantation*<sup>18</sup>, baseadas em critérios clínicos e em resultados dos testes não-invasivos.

Essa linha segue a conduta observada na população geral, na qual os testes não-invasivos (usualmente a cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico ou físico ou o ecocardiograma de estresse com dobutamina-atropina) apresentam sensibilidade e especificidade  $>$  80%, tanto para a detecção de doença arterial coronariana como para a predição de eventos<sup>21</sup>. Tratando-se da cintilografia de perfusão miocárdica, no entanto, essa estratégia, quando aplicada a pacientes com doença renal crônica, tem originado resultados controversos, com valores de sensibilidade e especificidade inferiores a 60% em muitos casos<sup>22-27</sup>. Na grande maioria desses trabalhos, a acurácia da cintilografia para detectar doença arterial coronariana foi avaliada exclusivamente pela incidência de eventos e não pela cinecoronariografia. Utilizando a cinecoronariografia como referência, Marwick *et al*<sup>24</sup> mostraram que a sensibilidade para a detecção de doença arterial coronariana pela cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol atin-

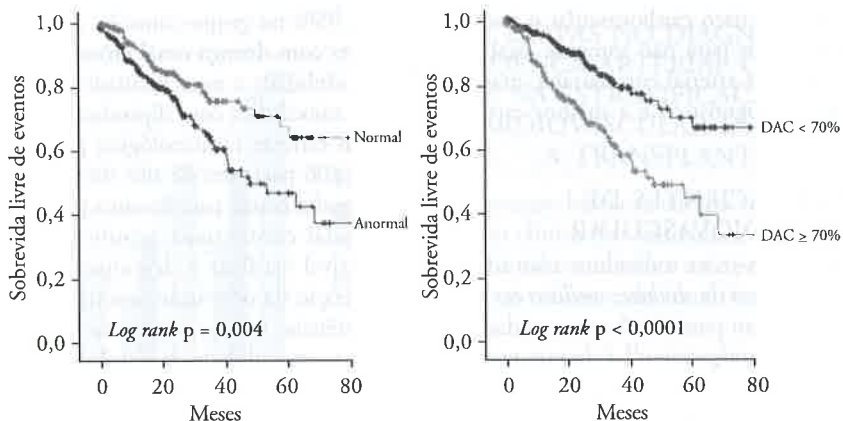
giu 95% no grupo controle, mas apenas 37% nos pacientes com doença renal crônica. Nosso grupo avaliou a sensibilidade e especificidade da cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol e a do ecocardiograma com estresse farmacológico pela dobutamina-atropina em 106 pacientes de alto risco utilizando a cinecoronariografia como padrão-ouro para a presença de doença arterial coronariana significativa<sup>14</sup>. Dessa forma, foi possível verificar o desempenho do teste tanto para a detecção da obstrução coronariana como para sua consequência, isto é, a ocorrência de eventos. Nesse estudo, a sensibilidade da cintilografia de perfusão miocárdica para a detecção de doença arterial coronariana foi de apenas 63%, e 32% dos pacientes com estudo de perfusão normal apresentavam estenose coronariana  $\geq$  70%. Além disso, a cintilografia de perfusão foi incapaz de identificar os pacientes sob maior risco de eventos cardíacos importantes, definidos como infarto agudo do miocárdio, morte súbita, angina instável, arritmias complexas e insuficiência cardíaca congestiva. Os resultados decepcionantes da cintilografia foram também observados com a ecocardiografia com dobutamina-atropina<sup>14</sup>, embora outros autores tenham obtido resultados mais favoráveis com esse tipo de teste<sup>22</sup>. Ao contrário, a cinecoronariografia foi útil em identificar os pacientes em maior risco de eventos e os indivíduos com doença arterial coronariana  $\geq$  70% apresentaram um risco relativo de eventos cardíacos de 9,9 em cinco anos<sup>14</sup>.

Esses resultados sugerem que seria recomendável indicar a cinecoronariografia em todos os pacientes de alto risco como forma não apenas de diagnosticar doença arterial coronariana, como também de estratificar para risco coronariano. No entanto, essa estratégia tem o grave inconveniente de expor desnecessariamente um número significativo de pacientes a um exame invasivo, uma vez que a prevalência de doença arterial coronariana em renais crônicos de alto risco varia entre 40 e 50%<sup>14,20,28</sup>. Na casuística que serve por base para este trabalho, por exemplo, a prevalência de doença arterial coronariana em 500 pacientes estudados invasivamente foi de 47%. Essa constatação levou-nos a procurar uma nova estratégia de estratificação de risco.

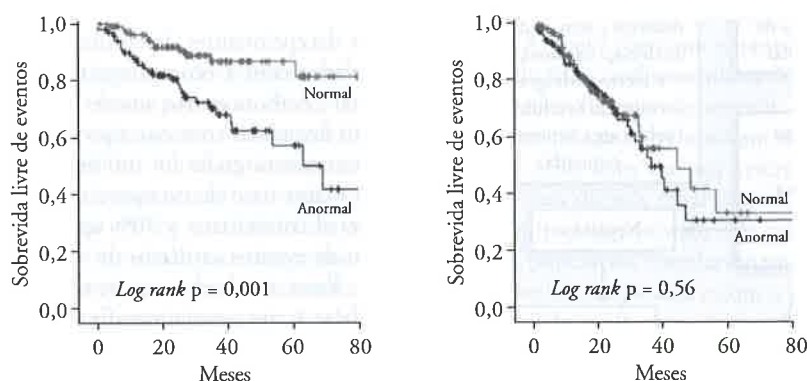
Como já mostramos na figura 32.1, a doença arterial coronariana correlaciona-se com a presença de doença aterosclerótica e suas complicações em outros territórios e com diabetes. Por esse motivo, passamos a estudar a utilidade da cintilografia miocárdica como preditor de eventos cardiovasculares combinados e não mais de eventos unicamente relacionados à doença arterial coronariana. O conceito de eventos cardiovasculares combinados envolve, além dos cardíacos, acidente vascular cerebral e eventos arteriais periféricos (gangrena e amputação). A figura 32.3 mostra que a cintilografia de perfusão miocárdica apresenta um valor preditivo para eventos cardiovasculares combinados futuros adequados, ao contrário do observado no estudo anterior<sup>14</sup>.

Nesse estudo mais recente, 317 pacientes com as mesmas características definidas anteriormente para pacientes de alto risco pela *American Society of Trans-*





**Figura 32.3** – Estratificação de risco de eventos cardiovasculares pela cintilografia miocárdica com dipiridamol (A) e pela cinecoronariografia (B) em 317 candidatos a transplante renal de alto risco (idade  $\geq 50$  anos ou com diabetes ou evidência de doença cardiovascular). DAC = doença arterial coronariana.



**Figura 32.4** – Estratificação de risco cardiovascular pela cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol em candidatos a transplante renal não-diabéticos (A) e diabéticos (B).

plantation foram estudados pela cintilografia de perfusão miocárdica e coronariografia. O achado de perfusão miocárdica anormal associou-se à pior sobrevida livre de eventos, à semelhança da coronariografia, observação que validaria as propostas de estratificação de risco da *American Society of Transplantation*<sup>18</sup> e da *European Renal Association*<sup>19</sup>.

Infelizmente, análise cuidadosa do valor do estudo de perfusão miocárdica em subgrupos de pacientes de alto risco selecionados especificamente pela presença de um fator de risco, como a presença ou ausência de diabetes, mostra que a cintilografia de perfusão miocárdica apresenta, claramente, valores preditivos diferentes para a ocorrência de eventos cardiovasculares combinados, de acordo com a população estudada<sup>29</sup>.

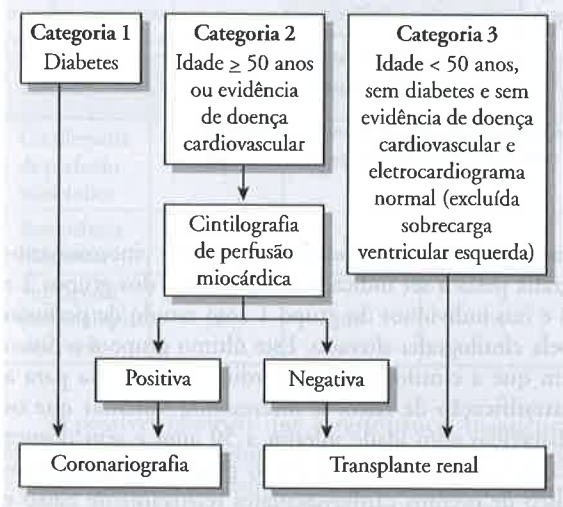
Como pode ser observado na figura 32.4, a cintilografia de perfusão foi útil como estratificador de risco de eventos apenas nos não-diabéticos. Nos diabéticos, a incidência de eventos cardiovasculares combinados ao longo de cinco anos de acompanhamento foi semelhante, independentemente dos resultados do estudo de perfusão miocárdica pela cintilografia. Acreditamos ser essa uma explicação plausível para a disparidade dos resulta-

dos dos testes não-invasivos em pacientes com doença renal crônica, pois a sensibilidade do teste variará acen-tuadamente na dependência da prevalência de diabéticos incluídos na população estudada. Matematicamente, pode-se estimar em 70% a prevalência de diabéticos dentro de uma população com as mesmas características das da população aqui estudadas como limite para a aplicabilidade do estudo de perfusão miocárdica como preditor de eventos cardiovasculares em candidatos a transplante renal. Conseqüentemente, apenas quando a prevalência de diabetes na população não é elevada é que se pode utilizar, com proveito, o algoritmo proposto pela *American Society of Transplantation*<sup>18</sup>. Diante dessa constatação, possíveis alternativas surgiram dessa investigação e serão discutidas a seguir.

#### Cinecoronariografia em pacientes diabéticos e cintilografia de perfusão miocárdica nos não-diabéticos

Em face dos resultados discutidos anteriormente da análise individualizada da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes diabéticos e não-diabéticos, consideramos um algoritmo alternativo para o diagnóstico

de doença arterial coronariana e avaliação de risco (Fig. 32.5). Passamos então a propor a utilização da cinecoronariografia apenas nos pacientes diabéticos e nos não-diabéticos com estudo de perfusão alterado. Essa abordagem representa um avanço porque permite reduzir significativamente o número de pacientes de alto risco submetidos à cinecoronariografia, dependendo, naturalmente, da proporção de diabéticos na população<sup>29,30</sup>. Também é desnecessária a cintilografia de perfusão miocárdica para a definição de risco em pacientes diabéticos, reduzindo sobremaneira os custos da avaliação. Outra vantagem desse algoritmo é que a prevalência de doença arterial coronariana  $\geq 70\%$  em nossos pacientes diabéticos foi de 60%, representando um aumento de cerca de 15% em relação à prevalência observada na totalidade de pacientes de alto risco, permitindo assim reduzir o número de pacientes sem doença arterial coronariana submetidos a cateterismo.



**Figura 32.5** – Algoritmo de seleção de candidatos a transplante renal e investigação de doença arterial coronariana baseado na presença de diabete e nos resultados da cintilografia miocárdica e cinecoronariografia.

### Cinecoronariografia em pacientes com dois ou três fatores de risco e cintilografia de perfusão miocárdica nos indivíduos com apenas um só fator de risco

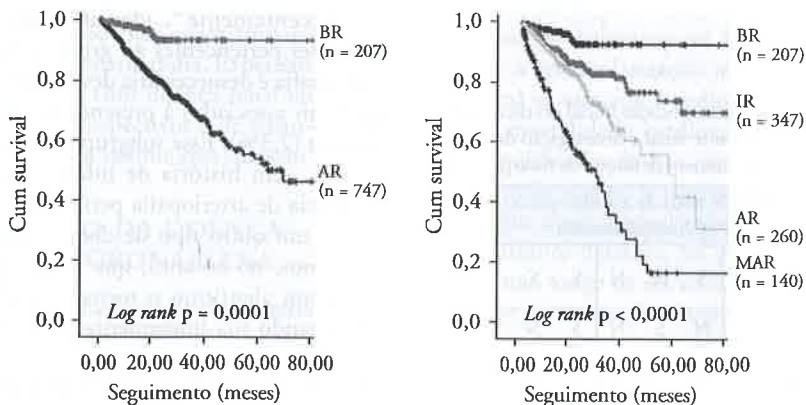
Uma outra forma de estratificação clínica que poderia permitir a melhor identificação dos pacientes que se beneficiariam dos testes invasivos e não-invasivos consiste na classificação dos pacientes não mais qualitativamente de acordo com o tipo de co-morbidade (isto é, diabéticos e não-diabéticos), mas sim quantitativamente, de acordo com o número de fatores associados (0, 1, 2 ou 3 fatores de risco). Quando aplicamos essa abordagem à totalidade da nossa coorte de 831 pacientes, foi possível identificar quatro grupos com incidências diferentes de eventos cardiovasculares combinados (Fig. 32.6).

Como podemos observar, pacientes sem co-morbidades associadas (grupo 0), com incidência de eventos inferior a 20% em oito anos, correspondem ao grupo de pacientes classificados como de baixo risco pelas classificações anteriores. Por outro lado, hierarquicamente, a sobrevida livre de eventos foi reduzida em proporção com o número de fatores de risco, atingindo 50% (1 fator de risco, risco intermediário), 30% (2 fatores de risco, alto risco) e a apenas 18% (3 fatores de risco, muito alto risco), durante o mesmo período de observação.

Quando os resultados da cintilografia de perfusão miocárdica foram aplicados a cada grupo, observamos que apenas no grupo de risco intermediário (um fator de risco) o teste não-invasivo foi útil como estratificador de risco (Fig. 32.7).

Finalmente, a prevalência de doença arterial coronariana aumentou proporcionalmente com o número de fatores de risco, passando de 8% no grupo 0 a 65% no grupo 3 (Fig. 32.8).

Baseados nesses resultados, propusemos um novo algoritmo de investigação alternativo aos anteriores (Quadro 32.1). De acordo com essa proposta, os pacientes do grupo 0 (sem co-morbidades e com idade inferior a 50 anos) podem ser transplantados sem avaliação



**Figura 32.6** – Estratificação de candidatas a transplante renal de acordo com a presença dos principais fatores de risco de eventos cardiovasculares (A) e com o número de fatores de risco de eventos cardiovasculares (B). BR = baixo risco; IR = risco intermediário; AR = alto risco; MAR = muito alto risco.

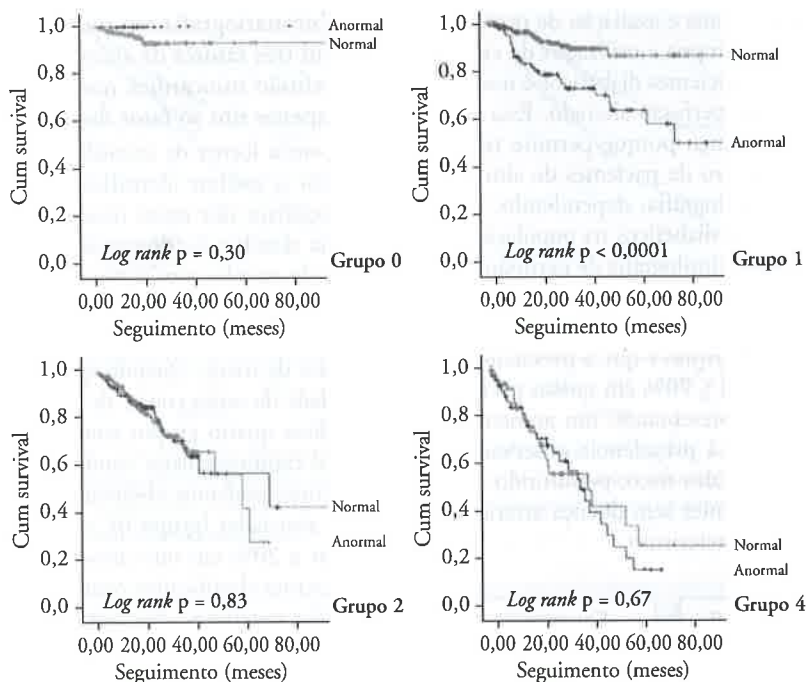


Figura 32.7 – Estratificação de risco de eventos cardiovasculares em candidatas a transplante renal pela cintilografia miocárdica de acordo com o número de fatores de risco.

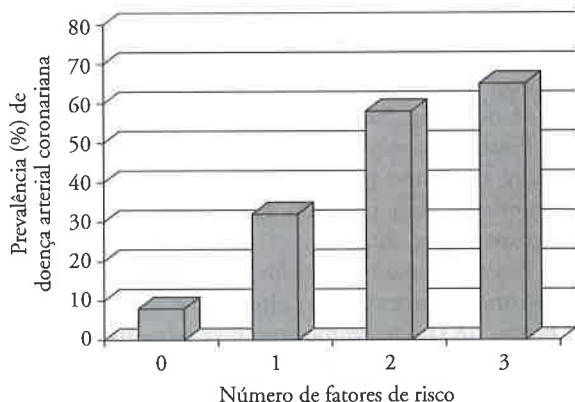


Figura 32.8 – Relação entre o número de fatores de risco cardiovascular e a prevalência de doença arterial coronariana em candidatas a transplante renal.

Quadro 32.1 – Algoritmo para estratificação inicial do risco cardiovascular de candidatas a transplante renal e investigação de doença arterial coronariana baseado no número de fatores de risco presentes.

Presença dos fatores de risco de acordo com a American Society of Transplantation								
Idade $\geq 50$ anos	N	S	N	N	S	S	N	S
Diabetes	N	N	S	N	S	N	S	S
Doença cardiovascular	N	N	N	S	N	S	S	S
Conduta	Transplante renal	Cintilografia de perfusão miocárdica		Coronariografia				

S = sim; N = não.

cardiovascular aprofundada, enquanto a cinecoronariografia passa a ser indicada nos pacientes dos grupos 2 e 3 e nos indivíduos do grupo 1 com estudo de perfusão pela cintilografia alterado. Este último grupo é o único em que a cintilografia miocárdica é necessária para a estratificação de risco. É interessante salientar que os diabéticos com idade inferior a 50 anos e sem doença cardiovascular definidos como grupo 1 apresentaram risco de eventos cardiovasculares relativamente baixo e podem ser estratificados pela cintilografia de perfusão miocárdica. Esses pacientes, no entanto, correspondem a menos de 3% da nossa amostra, o que reduz sua importância quando consideramos a totalidade dos diabéticos que apresentam, na sua maioria, algum tipo de doença cardiovascular associada ou idade  $\geq 50$  anos.

Recentemente<sup>31</sup>, identificamos um subgrupo de pacientes pertencentes ao grupo 2 no qual a cinecoronariografia é desnecessária devido ao baixo risco de eventos fatais associados à presença de doença arterial coronariana (2,3%). Esse subgrupo compreende os não-diabéticos, sem história de infarto do miocárdio e sem evidência de arteriopatia periférica, mas que podem albergar um outro tipo de doença cardiovascular. Reconhecemos, no entanto, que a incorporação desses dados a um algoritmo o tornaria ainda mais complexo, dificultando sua implementação na prática clínica.

#### OUTROS TESTES NÃO-INVASIVOS

Até agora, discutimos o desempenho da cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico pelo dipiridamol e o ecocardiograma de estresse associado à atropina-dobutamina por serem os mais usados na prá-

tica clínica. Dentre os testes mais antigos, o eletrocardiograma de esforço (teste ergométrico) não oferece vantagens devido a sua baixa sensibilidade e pelo fato de os pacientes com doença renal crônica habitualmente apresentarem desempenho físico reduzido, comprometendo a realização do teste.

Existem, no entanto, outros testes não-invasivos que, embora menos utilizados, merecem referência. Os mais importantes são o estudo funcional do coração pela ressonância magnética e a tomografia computadorizada de múltiplas exposições com contraste (TCME). A tabela 32.1 mostra a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos desses testes em comparação aos da cintilografia de perfusão miocárdica em candidatos a transplante renal estudados no ambulatório especializado de avaliação cardiológica pré-transplante renal do InCor<sup>20</sup>.

Tabela 32.1 – Sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo dos testes não-invasivos no diagnóstico de doença arterial coronariana em candidatos a transplante renal<sup>20</sup>.

Método	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo negativo
Cintilografia de perfusão miocárdica	63	87	68
Ressonância magnética	87	55	86
Tomografia com múltiplas exposições	58	80	76

É possível observar que a ressonância magnética apresenta melhor sensibilidade e valor preditivo negativo mais elevado, enquanto a TCME oferece a melhor especificidade. Infelizmente, a recente descoberta da associação entre o uso do gadolínio, contraste utilizado na ressonância magnética, e a fibrose sistêmica nefrogênica<sup>32</sup> faz com que esse exame passe a ser contra-indicado em pacientes com doença renal crônica avançada. A TCME permite não apenas a detecção de calcificação coronariana, mas também uma visão detalhada da parede e do lúmen arterial, podendo assim tornar-se uma alternativa viável à cinecoronariografia. Experiência com esse método em pacientes com doença renal crônica é ainda limitada. Estudos prospectivos e de custo-efetividade serão necessários para definir essa questão.

## TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Independentemente do achado de doença arterial coronariana significativa durante a avaliação cardiovascular pré-transplante, é de fundamental importância que pacientes com doença renal crônica sejam tratados de acordo com as recomendações atuais para a prevenção da doença cardiovascular da *American Heart Association* e *American College of Cardiology*<sup>33</sup>. Esta abordagem inclui o controle rigoroso dos fatores de risco por meio de

modificações do estilo de vida, eliminação do tabagismo e tratamento farmacológico, com especial interesse no melhor controle glicêmico, pressórico e dos níveis das frações de colesterol (HDL e LDL). No entanto, observações em vários países<sup>34,35</sup> indicam que essas normas são frequentemente ignoradas. Levantamento realizado em nosso serviço também constatou que boa parte dos pacientes encaminhados para avaliação cardiológica pré-transplante, muitos dos quais considerados de alto risco para eventos cardiovasculares, não estavam sendo tratados de acordo com as diretrizes internacionais de prevenção de eventos<sup>13</sup>. Outro fator intimamente relacionado com maior probabilidade de eventos cardiovasculares é a diálise inadequada ou insuficiente, levando à desnutrição e à hipervolemia crônica.

Quando estabelecido o diagnóstico de doença arterial coronariana crítica, há que se definir pela melhor estratégia terapêutica, diante das diversas opções atualmente disponíveis. Na população geral, diversas diretrizes foram publicadas<sup>33,36,37</sup> orientando a escolha terapêutica, de acordo com características que incluem a apresentação clínica, a resposta ao tratamento medicamentoso, a extensão da área de isquemia miocárdica e da doença anatômica (número de vasos acometidos, grau e localização da obstrução). Essas diretrizes não foram ainda validadas na doença renal crônica por ensaios clínicos prospectivos e randomizados. Por essa razão, a melhor opção terapêutica da doença arterial coronariana significativa em candidatos a transplante renal (tratamento clínico, intervencionista percutâneo ou cirúrgico) permanece indefinida, em parte porque a presença de doença renal crônica é usualmente critério de exclusão em ensaios clínicos prospectivos relacionados ao tratamento da doença isquêmica crônica do coração<sup>38</sup>.

Há poucos estudos comparando os resultados do tratamento clínico com os da revascularização miocárdica (percutânea/cirúrgica) em renais crônicos, na sua maior parte retrospectivos<sup>39-42</sup>. Todos concluíram que o tratamento intervencionista (angioplastia ou cirurgia) oferece melhores resultados do que o tratamento clínico nesse tipo de paciente. O único estudo prospectivo e randomizado disponível até o momento incluiu apenas 26 pacientes diabéticos em hemodiálise e a conclusão foi que a revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) se associou à redução de eventos cardíacos e menor mortalidade cardiovascular<sup>42</sup>. O conjunto dos dados publicados indica, portanto, que o tratamento clínico pode não ser o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica e arterial coronariana. É importante destacar, no entanto, que as evidências ainda estão longe de ser conclusivas não apenas porque os dados oriundos de estudos prospectivos e randomizados são escassos, mas também porque o tratamento clínico oferecido aos pacientes nos estudos publicados até o momento pode ser considerado inadequado pelos padrões mais modernos<sup>35,43,44</sup>.

Conclui-se, portanto, que ainda são necessários estudos concebidos especificamente para se estabelecer o papel do tratamento clínico moderno de pacientes com



doenças renal crônica e arterial coronariana. Até lá, podemos escolher entre uma atitude mais intervencionista ou basear-nos nas recomendações expostas nas diretrizes atuais para a população geral, valendo-se da terapia clínica considerada como "estado da arte" para doença arterial coronariana. Esta última abordagem é atualmente a favorecida por nosso grupo na falta de evidências definitivas preconizando a indicação mais liberal de intervenção em pacientes com doença renal crônica.

Para verificar a segurança do tratamento clínico em candidatos a transplante renal com doença arterial coronariana, nosso grupo realizou uma investigação preliminar em 110 pacientes com estenose coronariana  $\geq$  70%<sup>45</sup>. Por decisão dos clínicos responsáveis, cerca de dois terços dos indivíduos foram mantidos em tratamento farmacológico otimizado de acordo com as modernas diretrizes de conduta, enquanto o restante foi tratado também por intervenção (angioplastia ou cirurgia). Não houve diferença significativa nas sobrevidas livres de eventos aos 12 e 60 meses nos dois grupos, que foram de aproximadamente 80% e 50%, respectivamente. Nossos resultados com o tratamento clínico não parecem diferir apreciavelmente dos descritos por Herzog *et al*<sup>46</sup> com o tratamento cirúrgico ou angioplastia, a serem discutidos em seguida.

Cabe ainda uma palavra acerca da intervenção preventiva em candidatos a transplante renal. Esse é um assunto importante e foco freqüente de controvérsia entre transplantadores e clínicos. Por intervenção preventiva entende-se indicar intervenção coronariana em um paciente com doença arterial coronariana estável para prevenir um evento cardiovascular diante da possibilidade de uma intervenção cirúrgica iminente, mesmo que a opção pelo tratamento farmacológico esteja também de acordo com as atuais diretrizes. Nesses casos, considera-se que o paciente poderia, em princípio, ser tratado clinicamente desde que não tivesse de se submeter proximamente a uma intervenção cirúrgica importante. A questão adquire relevância quando consideramos que a agressão cirúrgica pode desencadear um evento em um paciente clinicamente estável<sup>47</sup>. Novamente aqui temos que nos valer de informações originárias na população geral, devido à falta de investigações sobre o assunto em candidatos a transplante renal.

Existem dois trabalhos recentes, prospectivos e randomizados para responder a essa questão<sup>48,49</sup>. Ambos concluíram que a intervenção preventiva cirúrgica ou por angioplastia não reduz a morbimortalidade cardiovascular e global associada a cirurgias de grande porte. Até que surjam novas evidências, portanto, a indicação de intervenção coronariana em candidatos a transplante renal deve basear-se em critérios independentes da possibilidade de cirurgia futura, obedecendo os critérios recomendados para a população geral<sup>50</sup>.

Se optarmos pelo tratamento intervencionista, duas estratégias se nos apresentam: revascularização percutânea (angioplastia com implante de *stent* coronariano) ou revascularização cirúrgica. Um grande estudo retrospectivo baseado nos dados disponíveis do registro de

mais de 15.000 pacientes em diálise comparou a sobrevida livre de eventos após angioplastia transluminal coronariana, intervenção coronariana percutânea com implante de *stent* ou cirurgia<sup>46</sup>. A sobrevida global livre de eventos aos 2 anos de seguimento foi de 82,5% (intervenção coronariana percutânea com implante), 81,6% (angioplastia transluminal coronariana), 74,4 a 82,7% (cirurgia, dependendo do uso ou não da artéria torácica interna). Os riscos relativos calculados de mortalidade geral e mortalidade cardíaca não diferiram entre os grupos. Uma vez mais, existem aqui limitações inerentes ao estudo em se tratando de análise retrospectiva e obviamente não-randomizada; além disso, o potencial dos *stents* coronários farmacológicos (*drug eluting stents*) e o da terapia clínica mais agressiva não foram testados. Em uma revisão recente, Saw *et al*<sup>51</sup> observaram que os resultados imediatos e tardios de qualquer modalidade terapêutica para a doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica são inferiores aos daqueles em indivíduos com função renal normal e que a revascularização cirúrgica parece associar-se a menor taxa de reintervenções coronarianas do que aquela determinada pela angioplastia, embora a morbimortalidade cardiovascular seja semelhante.

Em conclusão, o valor real do tratamento farmacológico moderno, com efeito cardioprotetor comprovado na população geral, bem como o uso de *stents* farmacológicos, precisam ser urgentemente avaliados no tratamento da doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica. É indiscutível, nos parece, a necessidade de ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados, para a comparação das estratégias atualmente disponíveis para o tratamento da doença arterial coronariana, especificamente nessa crescente população de alto risco cardiovascular, como a de pacientes com doença renal crônica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre receptores de transplante renal e grande parte desses eventos fatais tende a ocorrer nas primeiras semanas após o procedimento. Essa última observação sugere que os algoritmos de estratificação de risco de candidatos a transplante renal, adaptados daqueles usados para a população geral, devem ser revistos e aperfeiçoados. As tarefas mais prementes consistem em: a) melhor definição do sistema de estratificação de risco; b) identificação de pacientes que devem ser adicionalmente estratificados (não-invasiva ou invasivamente); c) escolha de métodos com elevada sensibilidade/especificidade nessa população, sobretudo em relação ao diagnóstico não-invasivo de doença arterial coronariana; d) quando e em quais subgrupos os testes devem ser empregados; e) melhores estratégias para prevenção e tratamento da doença cardiovascular e eventos associados.

Aqui, propomos que candidatos a transplante renal devam ser inicialmente estratificados quanto à idade e à presença de diabetes e doença cardiovascular associa-

dos. Investigação cardiovascular aprofundada é necessária apenas nos pacientes  $\geq 50$  anos de idade e naqueles com diabetes ou doença cardiovascular (em conjunto ou isoladamente). O uso indiscriminado de testes não-invasivos para estratificação de risco em todos os pacientes com as características referidas acima, como indicado pelas diretrizes da *American Society of Transplantation*, não parece ser necessária nem custo-eficaz. Em vez disso, os autores propõem dois novos algoritmos alternativos baseados na análise de uma população de 831 candidatos a transplante renal, avaliados em nosso centro, que permitem identificar com precisão adequada os indivíduos em maior risco de doença arterial coronariana e de eventos cardiovasculares importantes. O primeiro restringe a cintilografia de perfusão miocárdica aos pacientes não-diabéticos e reserva a cinecoronariografia aos pacientes diabéticos e aos não-diabéticos com estudo de perfusão alterado. O segundo propõe a cintilografia apenas para os indivíduos com um só fator de risco e indica a cinecoronariografia para os pacientes com dois ou mais fatores de risco e naqueles com cintilografia anormal. As duas abordagens associam melhor sensibilidade na detecção de doença arterial coronariana e na identificação dos indivíduos em maior risco de eventos com a utilização mais racional de recursos. No futuro, o uso de testes não-invasivos melhores, mais baratos e mais sensíveis poderá permitir restringir ainda mais o uso da cinecoronariografia como meio de diagnosticar doença arterial coronariana e avaliar risco de eventos.

Do ponto de vista terapêutico, será somente por meio de estudos, prospectivos, randomizados e controlados e com grande número de pacientes e tempo de seguimento adequado é que poderemos efetivamente conhecer a melhor estratégia terapêutica para esses pacientes. Dois aspectos são de particular importância: o valor do tratamento clínico atual em comparação com intervenção coronariana e o papel da intervenção profilática pré-transplante nos pacientes com doença arterial coronariana. Nosso grupo favorece seguir os critérios utilizados na população geral; no entanto, as evidências na literatura não permitem descartar a predileção pela revascularização miocárdica nos casos em que os dois tratamentos (intervenção ou tratamento clínico) sejam admitidos pelas diretrizes vigentes.

### Agradecimentos

Agradecemos à valiosa colaboração do Dr. Rodolfo Leite Arantes para a execução deste trabalho.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mourad JJ, Pannier B, Blacher J *et al.* Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance in essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834-1841.
- Shoji T, Emoto M, Tabata T *et al.* Advanced atherosclerosis in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192.
- Go S, Chertow GM, Fan D *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalizations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Int Med* 2004; 164: 659-663.
- Wright RS, Reeder GS, Herzog CA *et al.* Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570.
- Coresh J, Astor BC, Greene T *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the US adult population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.
- Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70(11 Suppl): S41-S45.
- Ghods AJ, Ossareh S. Detection and treatment of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Proc* 2002; 34: 2415-2417.
- Stewart G, Jardine AG, Briggs JD. Ischemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 269-277.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA *et al.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-313.
- Gowdak LHW, Arantes RL, de Paula FJ *et al.* Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association guidelines in hemodialysis patients. *Renal Failure* 2007; 29: 559-565.
- De Lima JG, Sabbaga E, Vieira MLC *et al.* Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42: 263-268.
- Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM *et al.* Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 156-160.
- Lewis MS, Wilson RA, Walker KW *et al.* Validation of an algorithm for predicting cardiac events in renal transplant candidates. *Am J Cardiol* 2002; 89: 847-850.
- Gowdak LH, Arantes RL, de Paula FJ *et al.* A prospective study comparing two different algorithms for predicting cardiovascular events in renal transplant candidates: in whom should cardiac scintigraphy be performed? (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 110A.
- Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S *et al.* The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 2(Suppl 1): 44-52.
- European Renal Association. Medical Expert Group. V. Clinical algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 125-154.
- De Lima JJ, Gowdak LH. Coronary artery disease and end-stage renal disease – a clinical perspective. *Hypertens Rev* 2006; 2: 139-145.
- Berman DS, Hachamovitch R, Shaw L *et al.* Roles of nuclear cardiology, computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. *J Nuc Med* 2006; 47: 74-82.
- Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD *et al.* Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplant: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 431-439.
- Le A, Wilson R, Douek K *et al.* Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 65-71.
- Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA *et al.* Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1990; 49: 100-103.
- Holley JL, Fenton RA, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal

- disease undergoing cadaveric renal transplantation. *Am J Med* 1991; 90: 563-570.
26. Dahan M, Viron BM, Faraggi M *et al.* Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 255-262.
  27. Brown JH, Vites NP, Testa HJ *et al.* Value of thallium myocardium imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 433-437.
  28. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 2059-2078.
  29. Gowdak LH, de Paula FJ, César LAM *et al.* Cardiac scyntygraphy as a predictor tool of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease – not so useful in patients with diabetes (abstract). *Eur Heart J* 2006; 27: 523.
  30. Gowdak LH, de Paula FJ, De Lima JGG *et al.* Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1456-1461.
  31. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA *et al.* Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coronary Art Dis* 2007; 18: 553-558.
  32. Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 200-202.
  33. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
  34. Bailie GR, Eisele G, Liu L *et al.* Patterns of medication use in RRI-CKD study: focus on medication with cardiovascular effect. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1110-1115.
  35. Miller LM, Hopman WM, Garland JS *et al.* Cardioprotective medication use in hemodialysis patients. *Can J Cardiol* 2006; 22: 755-760.
  36. Fox K, Garcia MAL, Ardissino D *et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
  37. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guidelines of chronic coronary disease: stable angina. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(Suppl 2): 6-43.
  38. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX *et al.* Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377-1384.
  39. Opsahl JA, Husebye DG, Helseth HK *et al.* Coronary artery bypass surgery in patients on maintenance dialysis: long-term survival. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 271-274.
  40. Keeley EC, Kadakia R, Soman S *et al.* Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 92: 509-514.
  41. Chertow GM, Normand SL, Silva LR *et al.* Survival after myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1044-1051.
  42. Manske CL, Wang Y, Rector T *et al.* Coronary revascularization in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* 1992; 340: 998-1002.
  43. McCullough PA. Opportunities for improvement in the cardiovascular care of patients with end-stage renal disease. *Adv Chron Kidney Dis* 2004; 11: 294-303.
  44. Martirosyan HA, Brass EP, Mehrotra R *et al.* Cardio-Renal Responder Group and the Validation Cohort. Differential management of cardiovascular disease in ESRD by nephrologists and cardiologists. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 309-321.
  45. de Paula FJ, Gowdak LH, César LAM *et al.* Tratamento da doença aterosclerótica coronária em renais crônicos candidatos a transplante renal: farmacológico versus revascularização (abstract). Anais do Congresso, IX Congresso Luso-Brasileiro de Transplantes: Salvador, 2005, pp 60.
  46. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 2004; 109: 2866-2871.
  47. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR *et al.* Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 211-219.
  48. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE *et al.* Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Eng J Med* 2004; 351: 2795-2804.
  49. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R *et al.* for the DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-1769.
  50. Eagle KA, Berger PB, Calkins H *et al.* ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-553.
  51. Saw J, Levin A, Gin K. Coronary artery disease in chronic kidney disease patients: assessing the evidence for diagnosis, screening and revascularization. *Can J Cardiol* 2004; 20: 807-813.

## TUBERCULOSE RENAL COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA: ATUALIZAÇÃO

Rafael Siqueira Athayde Lima  
Geraldo Bezerra da Silva Júnior  
Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença causada, na maioria dos casos, pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também podendo ter como agente etiológico outra espécie de micobactéria pertencente ao complexo *M. tuberculosis*<sup>1</sup>. A tuberculose tornou-se um grande problema de saúde pública na Europa durante a Revolução Industrial, quando era comum a superpopulação e aglomeração de pessoas nas cidades, sendo a doença responsável por mais de 30% de todas as mortes da época.

A incidência da doença vem aumentando, principalmente nas regiões subdesenvolvidas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, ocorrem anualmente 8 milhões de casos novos e 3 milhões de óbitos em todo o mundo. O Brasil está entre os dez países com maior número de casos (90 mil casos novos e 6 mil óbitos por ano). Estima-se que a prevalência mundial da doença é de aproximadamente 32%<sup>2</sup>.

A tuberculose extrapulmonar tornou-se mais comum a partir do surgimento da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)<sup>3</sup>. A tuberculose urogenital corresponde a cerca de 27% dos casos de acometimento extrapulmonar de acordo com dados dos Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, sendo a terceira forma mais comum de tuberculose extrapulmonar, após a tuberculose pleural e linfonodal<sup>4</sup>, ocorrendo, na maioria das vezes, por disseminação hematogênica da tuberculose pulmonar. O desenvolvimento de terapias imunossupressoras também é responsável pelo aumento do número de casos de doença extrapulmonar. Pacientes submetidos a transplante renal, especialmente pelo uso

de drogas imunossupressoras, são mais suscetíveis a infecções por *M. tuberculosis*, tanto por reativação quanto por infecção primária<sup>5</sup>. Matuck *et al*<sup>6</sup> mostraram que 4,5% (44/982) dos pacientes do transplante renal adquiriram tuberculose, índice seis vezes maior que a incidência de tuberculose no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. O envolvimento geniturinário ocorreu em 4,5% desses pacientes; 25% das infecções ocorreram no primeiro ano e 75% dentro de cinco anos após o transplante. A doença renal causada por micobactérias é rara em pacientes imunocompetentes<sup>6</sup>. Porém, podem-se encontrar micobactérias em amostras de urina, uma vez que o patógeno está presente na água do ambiente. O tratamento do câncer de bexiga com BCG (bacilo de Calmette-Guérin) intravesical também é causa de infecção urogenital<sup>7</sup>.

### TUBERCULOSE COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL OBSTRUTIVA

Conte *et al*<sup>8</sup> relataram o caso de uma paciente do sexo feminino, de 46 anos, que procurou assistência médica com queixa de dispepsia. Ela era portadora de *diabetes mellitus* tipo 1. Apresentava retinopatia diabética, creatinina plasmática de 106µmol/L (1,2mg/dL), depuração de creatinina de 69mL/min, proteinúria < 1g/dia, moderada hematuria e leucocitúria. Houve aumento dos níveis plasmáticos de creatinina (177µmol/L; 2mg/dL) e depuração de creatinina de 28mL/min, uréia 11,5µmol/L, glicemia 5,5mmol/L, diurese de 900mL/dia e pressão arterial de 130/80mmHg. A análise da



## FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL NA TUBERCULOSE

urina mostrou 10 eritrócitos por campo (maior aumento) e mesmo valor para leucócitos. O pH urinário foi 6,0 e a densidade de 1.015. Foram excluídas causas pré-renais e renais de insuficiência renal por meio da anamnese e manifestações clínicas e laboratoriais. A investigação de insuficiência renal aguda pós-renal foi feita a partir da ultra-sonografia, urografia excretora e tomografia computadorizada. Foi encontrado aumento do tamanho do rim direito com cavidades grosseiras, redução do parênquima renal e dilatação moderada do sistema coletor à esquerda. Após a infusão de contraste intravenoso, não foi possível visualizar o rim direito, sendo observada constrição ao nível da junção ureteropielica (Fig. 33.1). Não foram observadas calcificações. O rim direito foi removido, sem comprometer a função renal da paciente. O exame histopatológico demonstrou nefropatia tuberculosa. Foi iniciado esquema com isoniazida (300mg/dia), rifampicina (600mg/dia) e etambutol (400mg/dia). O tratamento por seis meses levou à redução progressiva dos níveis de uréia (106 $\mu$ mol/L) e creatinina (65 $\mu$ mol/L; 0,7mg/dL) e aumento da depuração de creatinina (71mL/min), assim como redução das alterações urinárias (5 células sangüíneas das linhagens vermelha e branca por campo em maior aumento). A ecografia renal mostrou remissão completa da obstrução.



Figura 33.1 – Urografia excretora à admissão da paciente<sup>8</sup>.

Esse relato de caso alerta para a possibilidade de a tuberculose representar causa de insuficiência renal pós-renal. A constrição ureteral unilateral, provavelmente secundária à presença de nódulos tuberculosos na mucosa renal ao nível da junção ureteropielica, e a ausência de função renal contralateral levaram ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda.

As manifestações clínicas da tuberculose renal são comumente unilaterais e envolvem cerca de 3% de todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose<sup>9</sup>. O acometimento bilateral é considerado causa incomum de insuficiência renal crônica<sup>10</sup>.

Pode haver envolvimento renal na tuberculose como parte da disseminação da infecção ou como doença geniturinária localizada<sup>11,12</sup>. A infecção pulmonar é o foco primário na maioria dos casos. Após exposição, os bacilos permanecem armazenados nos macrófagos, onde se multiplicam lentamente. Na maioria dos casos, a infecção primária é autolimitada. Os rins são comumente acometidos na tuberculose miliar, na qual podem ser observadas lesões miliares, de disseminação hematogênica, no tecido renal, particularmente na região cortical<sup>12</sup>. Em alguns pacientes com a forma pulmonar ou disseminada da tuberculose há evidência de insuficiência renal sem o envolvimento miliar típico ou lesões geniturinárias localizadas. Nesses casos, o exame histopatológico tem demonstrado a presença de nefrite intersticial<sup>12</sup>.

A disseminação hematogênica dos bacilos ocorre após a erosão de um vaso, geralmente uma veia, no pulmão, com êmbolos contendo microrganismos caindo na circulação sistêmica. O *M. tuberculosis* necessita de determinadas condições do meio para poder proliferar, fazendo com que haja predileção por alguns órgãos, incluindo rins, epidídimo, tubas uterinas, medula óssea e encéfalo.

Nos rins, o local preferido para a colonização pelo *M. tuberculosis* é a região medular, na qual ocorre a formação de lesões granulomatosas, com necrose caseosa, levando à destruição do tecido local. A lesão renal tem início no córtex, em que costuma resolver quando o indivíduo é resistente, posteriormente o bacilo da tuberculose se aloja na junção corticomedular, formando granulomas corticais. Esses granulomas ficam estáveis durante anos e, durante uma reativação, os organismos invadem a medula renal originando a papilite. Com a progressão da doença, extensas áreas de necrose papilar originam cavidades que destroem o parênquima renal, podendo envolver, inclusive, o sistema coletor. A infecção pode causar insuficiência vascular das papilas renais, devido ao dano vascular, levando à necrose papilar. A disseminação da infecção para a pelve renal pode produzir uma pielonefrite tuberculosa, que pode evoluir para pionefrose. A infecção geralmente se dissemina através dos ureteres até a bexiga, produzindo lesões granulomatosas associadas à fibrose. Todos esses processos ocorrem lentamente, durante anos. No ureter, as lesões produzem uma série de dilatações intercaladas por estreitamentos, constituindo o sinal do rosário, visível nas urografias. Quando existem apenas duas dilatações, chama-se de sinal do amendoim, termo proposto pelo professor Gilberto de Meneses Góes. Quando há obstrução total e baixa ocorre o megareter. No cálice, a pequena corrosão em suas pontas constitui o sinal do corroído de traça. Caso haja obstrução total do ureter por essas estenoses, ocorre o desenvolvimento de hidronefrose, podendo haver perda total da função renal. As conseqüências clínicas dessa disseminação incluem autonefrectomia. A obstrução ureteral total também pode levar à autonefrectomia.

As lesões renais podem disseminar-se além da cápsula renal e levar ao desenvolvimento de lesões em massa, mimetizando uma lesão neoplásica. O envolvimento ureteral pode causar estenoses e dilatações segmentares, levando à obstrução e/ou refluxo no sistema urinário<sup>12</sup>. A doença avançada pode desenvolver estenose infundibular e pélvica. O envolvimento dos cálices renais pode ser único ou múltiplo em um ou em ambos os rins. O resultado final da doença é a destruição do órgão, perda da função renal e calcificações difusas (Fig. 33.2)<sup>11</sup>. O acometimento da bexiga pode evoluir para grande diminuição da capacidade vesical.

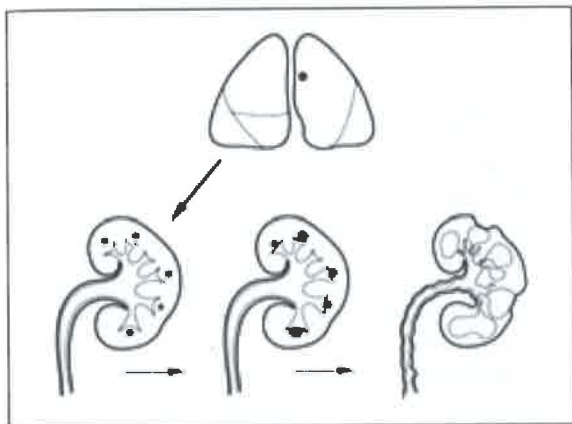


Figura 33.2 – Representação esquemática da patogenia da tuberculose renal<sup>11</sup>.

Didaticamente, pode-se dividir a patogênese da tuberculose renal em dois grupos: a) envolvimento renal durante infecção disseminada; b) doença geniturinária localizada. Para ambos os casos, as lesões dependem fundamentalmente do estado imunológico do indivíduo, da virulência do patógeno e do sítio de infecção.

#### ENVOLVIMENTO RENAL DURANTE INFECÇÃO DISSEMINADA

Na tuberculose miliar (forma disseminada), a maioria dos turbérculos localiza-se no córtex renal, com até 3mm de diâmetro<sup>12</sup>. Histologicamente consistem em granulomas epitelióides, com ou sem necrose caseosa (Fig. 33.3)<sup>11</sup>, apresentando, freqüentemente, células gigantes. Nesses pacientes, a função renal não costuma estar prejudicada. A uremia está mais relacionada aos casos que cursam com nefrite intersticial tuberculosa<sup>12</sup>.

Nos pacientes imunocomprometidos, os granulomas são malformados, tendo menos necrose caseosa. Em casos mais graves de imunodeficiência, o padrão mais encontrado é o de histiócitos contendo múltiplos bacilos intracitoplasmáticos<sup>12</sup>.

Na vigência de comprometimento renal, deve-se suspeitar de agressão imunológica ao rim. Pode haver associação com nefrite intersticial, sendo necessário adicionar corticosteróides ao tratamento convencional da tuberculose<sup>12</sup>.

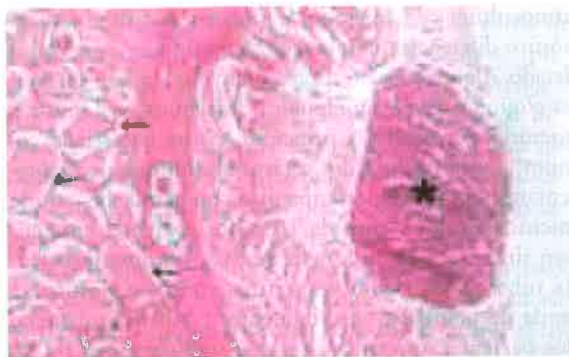


Figura 33.3 – Microscopia com HE 100x. Parênquima renal com atrofia tubular (setas). Área de necrose caseosa (\*)<sup>11</sup>.

#### DOENÇA GENITURINÁRIA LOCALIZADA

Nos casos de doença renal localizada, a origem do bacilo costuma ser pulmonar. À época do diagnóstico, não é comum observar evidências de atividade pulmonar da doença, apesar de serem encontrados indícios clínicos ou radiológicos de infecção prévia. A infecção renal localizada parece ser oriunda de reativação de doença pulmonar anterior<sup>9,12</sup>. Em cerca de 25% dos pacientes idosos há envolvimento geniturinário durante reativação de uma infecção<sup>10</sup>.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro das infecções por *M. tuberculosis* mais diagnosticado é o pulmonar. A grande prevalência da doença no Brasil facilita a propedêutica nos casos suspeitos. Entretanto, o diagnóstico de envolvimento extrapulmonar é negligenciado. É importante que os profissionais de saúde estejam atentos aos achados clínicos e laboratoriais que podem levar à suspeita das diversas formas de apresentação da doença (Quadro 33.1)<sup>13</sup>.

Quadro 33.1 – Achados que levam à suspeita de tuberculose extrapulmonar<sup>11</sup>.

Ascite com predomínio de linfócitos e cultura bacteriana negativa
Linfadenopatia crônica, especialmente cervical
Líquor com pleocitose linfocítica, níveis elevados de proteína e baixos de glicose
Diagnóstico diferencial de doença de Crohn e amebíase
Derrame pleural exsudativo de predominância linfocítica e cultura bacteriana negativa
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Artrite monoarticular com cultura bacteriana negativa
Piúria estéril persistente
Procedência de área endêmica de tuberculose
Derrame pericárdico inexplicado, pericardite constritiva ou calcificação pericárdica
Osteomielite de coluna vertebral torácica

O acometimento renal por infecção tuberculosa é subdiagnosticado na maioria dos centros. Muitos pacientes apresentam sintomas de infecção urinária baixa (cistite bacteriana aguda) e, somente após falha do tratamento usual ou presença de piúria no exame de urina e

urinocultura com métodos rotineiros negativa, o diagnóstico diferencial de tuberculose renal passa a ser considerado. Alguns pacientes apresentam dor lombar, em flanco e/ou em região suprapúbica, hematúria, polaciúria e noctúria, sugerindo, a princípio, cistite bacteriana comum<sup>12</sup>. Mais de 90% dos pacientes assintomáticos apresentam piúria estéril acompanhada ou não de hematúria microscópica<sup>13</sup>. Menos de 10% dos pacientes apresentam sintomas de cólica nefrética. Os sintomas clássicos da tuberculose (febre vespertina, sudorese noturna e perda de peso) não são frequentes<sup>12</sup>. Apenas um terço dos pacientes apresenta alterações radiográficas<sup>12</sup>.

A tuberculose renal deve ser sempre investigada em homens com diagnóstico de tuberculose genital devido à associação frequente. Antigamente, considerava-se a tuberculose genital, na maioria dos casos, secundária à tuberculose renal. Pacientes com massa escrotal devem ser submetidos à cirurgia e, caso a tuberculose genital seja comprovada, a investigação renal deve ser feita<sup>13</sup>.

### TUBERCULOSE RENAL E CUTÂNEA

Existe associação entre tuberculose renal e cutânea. Há alguns anos relatamos o caso de uma paciente de 40 anos acompanhada em ambulatório com diagnóstico de tuberculose cutânea (eritema indurado de Bazin). Ela apresentava lesões nodulares eritemato-violáceas, dolorosas, sendo algumas ulceradas (Fig. 33.4). Alguns meses depois, a paciente começou a apresentar sintomas urinários, incluindo disúria e polaciúria. O exame de urina evidenciou urina ácida (pH = 5,0), hematúria e piúria, com urinocultura positiva para *M. tuberculosis*. Foi instituído tratamento com esquema RIP (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), com regressão das lesões cutâneas e dos sintomas urinários<sup>14</sup>.



Figura 33.4 – Eritema indurado de Bazin (vasculite nodular). Nódulos eritematosos na face posterior dos membros inferiores, alguns ulcerados<sup>14</sup>.

### TUBERCULOSE EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

O diagnóstico de tuberculose do trato urinário é baseado no achado de piúria na ausência de infecção, comprovada por urinocultura de rotina. Nas fases iniciais da doença, é possível encontrar alterações na urografia excretora, incluindo cálice renal único com evidência de necrose parenquimatosa, associada a calcificação (Fig. 33.5)<sup>12</sup>. Achados como distorção calicinal, estenose de ureter e fibrose de bexiga são sugestivos de doença em estágio avançado (Fig. 33.6)<sup>12</sup>. O exame ultra-sonográfico pode evidenciar dilatação calicinal e obstrução ureteral. Nos pacientes com distorção ureteral bilateral, a progressão da doença leva à diminuição significativa do ritmo de filtração glomerular com posterior doença renal em estágio terminal<sup>12</sup>.

Atualmente, a relação entre infecção por *M. tuberculosis* e nefrite intersticial comprova o caráter insidioso que a doença pode apresentar. Mallinson *et al*<sup>15</sup> relataram três pacientes com insuficiência renal avançada, todos com nefrite tubulointersticial crônica com formação de granulomas e, em um dos pacientes, presença de necrose caseosa. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) foi positiva em dois casos. Um paciente apresentava peritonite tuberculosa e havia evidência de tuberculose à radiografia de tórax em dois dos três pacientes.

Tuberculose crônica pode ser complicada por amiloidose, importante causa de doença renal na Índia<sup>16</sup>, e provavelmente subdiagnosticada no Brasil. A literatura mundial relata vários casos de tuberculose associada a diversas formas de glomerulonefrites, mas sem relação totalmente comprovada. Shribman *et al*<sup>17</sup> relataram um caso de tuberculose miliar complicada por glomerulonefrite proliferativa focal (imunodépósitos sem formação granulomatosa).

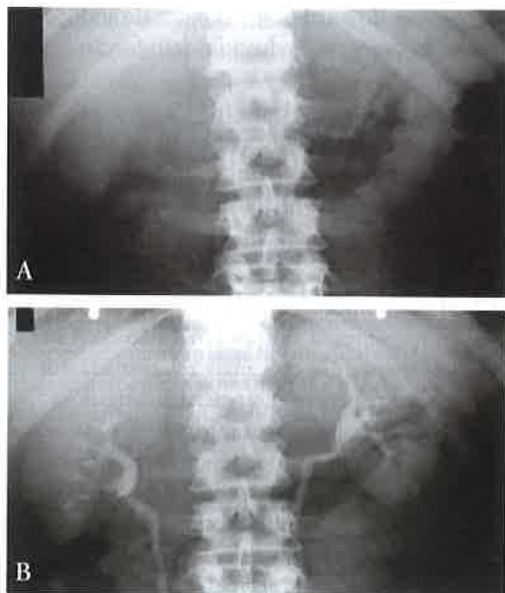


Figura 33.5 – Paciente com piúria estéril e *M. tuberculosis* isolado na urina. Urografia excretora: A) Presença de calcificação no pólo inferior do rim direito; B) Após 5 minutos – cálice anormal com perda de massa renal<sup>12</sup>.



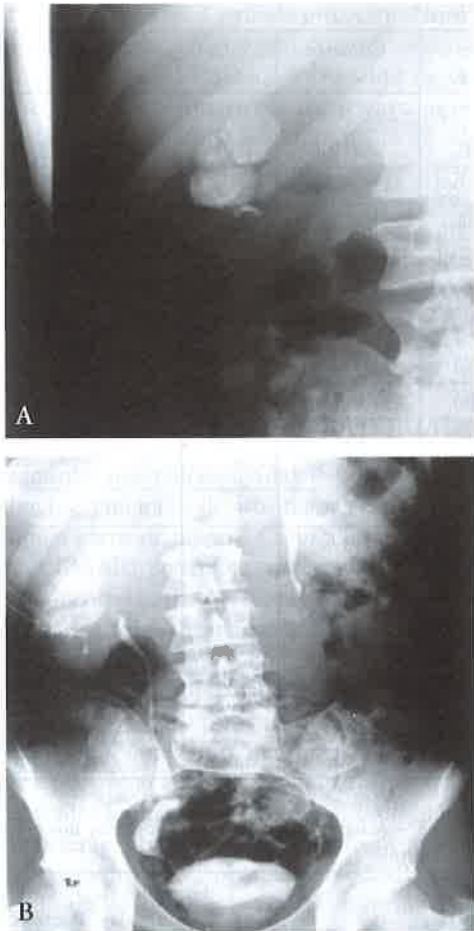


Figura 33.6 – A) Calcificação renal à direita. B) Após 20 minutos, áreas de estenose e dilatação ureteral e irregularidade de parede de bexiga<sup>12</sup>.

Apesar da possibilidade de prevenção e da fácil condução do tratamento, o subdiagnóstico da tuberculose renal aumenta o risco de progressão para insuficiência renal. Mesmo a prevalência da tuberculose sendo maior nos países subdesenvolvidos, a maior parte dos diagnósticos de doença renal em estágio terminal é dada nos países desenvolvidos, o que representa, certamente, um viés de subdiagnóstico nos países em desenvolvimento<sup>12</sup>. Esse fato limita o conhecimento acerca do impacto da tuberculose sobre a doença renal.

A Associação Européia de Diálise e Transplante<sup>18</sup> revelou, em 1991, que 0,65% (n = 195) dos pacientes atendidos tinham insuficiência renal causada pela tuberculose. Essa incidência foi semelhante à encontrada nos anos anteriores. O país que teve maior índice foi a Grécia, com 4,51% dos casos novos. Maisonneuve *et al*<sup>19</sup> mostraram que, dentre os pacientes cadastrados na base de dados nacionais de cada país, o diagnóstico primário de tuberculose renal foi dado em 0,7% (n = 2.247) dos pacientes na Europa e apenas em 0,004% dos pacientes nos Estados Unidos e 0,16% na Austrália.

A literatura refere casos de tuberculose em pacientes que realizam hemodiálise regularmente. As mani-

festações clínicas usuais são: febre, anorexia, perda de peso e comumente história prévia de tuberculose (pulmonar e/ou extrapulmonar) ou o paciente pertence a grupo social de risco para a doença<sup>12</sup>. Woeltje *et al*<sup>20</sup> relataram que 48 dos 307 pacientes que realizam hemodiálise tinham PPD (derivado purificado da proteína do bacilo da tuberculose) positivo, porém não foram encontrados indícios radiográficos da doença.

Os dados sobre a prevalência da doença nos pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial são restritos. Porém, não há razões para suspeitar que o risco seja diferente dos pacientes em hemodiálise<sup>12</sup>. Tuberculose peritoneal é mais facilmente encontrada nos pacientes em diálise peritoneal que em hemodiálise, tendo sido descritos alguns casos na literatura<sup>21,22</sup>.

A tuberculose em pacientes em hemodiálise também pode ocorrer por micobactérias do ambiente, com apresentação geralmente pulmonar, disseminada ou cutânea<sup>12</sup>. A contaminação dos equipamentos de diálise é fator importante para a transmissão da doença.

A tuberculose também é complicação importante nos pacientes submetidos a transplante renal, tendo incidência variável: entre 0,35 e 15%<sup>23</sup>. A frequência da doença entre pacientes submetidos a transplante renal é maior que na população geral devido à imunossupressão. A prevalência é de aproximadamente 1% na América do Norte e varia entre 1 e 4% no norte da Europa, mas a tuberculose é mais comum na Índia (11%)<sup>24</sup>.

Na maioria dos casos de tuberculose pós-transplante, a doença é pulmonar, mas em um terço deles é disseminada (Tabela 33.1). Dridi *et al*<sup>25</sup> relataram cinco casos de tuberculose entre 368 (1,3%) receptores de rim transplantado, durante 22 anos. Três pacientes apresentaram lesões pulmonares, um com linfadenopatia, e doença disseminada nos cinco pacientes, que se manifestaram como tuberculose pulmonar e geniturinária. Os principais achados foram: febre, anorexia, perda de peso e linfadenopatia palpável.

Basiri *et al*<sup>26</sup> realizaram estudo retrospectivo em que foram comparados 120 pacientes que apresentaram tuberculose após transplante renal (grupo de estudo) e 440 pacientes que não apresentaram a doença (grupo controle). Os pacientes de ambos os grupos foram submetidos ao transplante entre 1.984 e 2.003 nos 15 principais centros de transplante renal no Irã. A tabela 33.2 mostra os principais achados clínicos dos dois grupos.

Os dois grupos de pacientes receberam prednisolona em doses similares (1,5 e 1,9mg/kg, valor de p = 0,5; *odds ratio* [OR] = 1,2; intervalo de confiança [95%] = 0,7 a 2). Vinte e três pacientes do grupo de estudo (19,2%) e setenta e três pacientes do grupo controle (16,6%) receberam micofenolato mofetil (p = 0,3) em doses similares (19,5mg/kg e 19,25mg/kg, p = 0,5). Ciclosporina foi prescrita em 113 casos (94,2%) e 412 controles (93,6%, p = 0,5) em doses idênticas (3,8mg/kg para ambos)<sup>26</sup>.

Noventa e três pacientes do grupo de estudo (77,5%) e 341 controles (77,1%, p = 0,5) receberam azatioprina em doses idênticas (1,7mg/kg). De acordo



Tabela 33.1 – Características clínicas dos pacientes submetidos a transplante renal<sup>26</sup>.

	Estudo (n = 120)	Controle (n = 440)	Valor de p	OR
Média de idade	38,6 (1-71)	36,6 (8-67)	0,04	
Sexo masculino/feminino	62/58	242/198	0,5	0,87 IC <sub>95%</sub> : 0,58-1,3
Peso	56,1 (26-96)	57,2 (18-92)	0,5	
Morador rural	14 (11,5%)	50 (12%)	0,8	0,96 IC <sub>95%</sub> : 0,5-1,8
Tipo de tuberculose				
Pulmonar	82 (68,3%)			
Extrapulmonar	29 (24,2%)			
Disseminada	9 (7,5%)			
Transplante renal prévio	6 (5,2%)	21 (5,1%)	0,9	0,95 IC <sub>95%</sub> : 0,37-2,4
Prévia rejeição do diagnóstico de tuberculose	60 (50%)	152 (34,5%)	0,03	
Um episódio	32 (26,7%)	111 (25,2%)		
Dois episódios	16 (13,3%)	26 (5,9%)		1,89 IC <sub>95%</sub> : 1,23-2,91
Três episódios	7 (5,8%)	7 (1,6%)		
Quatro episódios	2 (1,7%)	7 (1,6%)		
Cinco episódios	3 (2,5%)	1 (0,2%)		
História de tuberculose				
Paciente	4 (3,3%)	7 (1,5%)	0,2	2,13 IC <sub>95%</sub> : 0,5-8,28
Parente 1º grau	9 (7,5%)	17 (3,8%)	0,15	2,02 IC <sub>95%</sub> : 0,8-4,95
Média de tempo de início de hemodiálise antes do transplante	29 (2-192)	20 (1-180)	0,003	

Tabela 33.2 – Achados clínicos nos grupos de estudo e controle<sup>26</sup>.

Sintoma	Grupo de estudo (%)	Grupo controle (%)	Valor de p
Tosse > 3 semanas	59 (49,2)	1 (0,2)	0,001
Escarro	55 (45,8)	1 (0,2)	0,001
Febre	94 (78,3)	2 (0,5)	0,001
Sudorese noturna	40 (33,3)	1 (0,2)	0,001
Perda de peso	40 (33,3)	0	0,001
Hemoptise	13 (10,8)	0	0,001

com o protocolo do estudo, todos os pacientes com rejeição receberam pulsos de corticóide em um caso e em sete controles, 0,8% *vs.* 1,6%,  $p = 0,4$ ; OR = 1,9; intervalo de confiança [95%] = 0,2 a 15,8.

Nenhum paciente do estudo era HIV-positivo. Setenta e sete pacientes do grupo de estudo (64,2%) e um (0,2%) do grupo controle apresentaram evidência radiológica de tuberculose ( $p = 0,0$ ). A tabela 33.3 mostra as principais alterações radiológicas do grupo de estudo e do grupo controle.

Seis pacientes do grupo de estudo (9%) e seis do grupo controle (3,1%) tinham história de tuberculose e de uso de medicamentos antituberculose ( $p = 0,06$ ). Cinquenta e dois pacientes do grupo de estudo (43,3%) e 241 do grupo controle (54,8%) tinham valor de PPD inferiores a 5mm antes do transplante ( $p = 0,02$ ). As porcentagens de PPD inferiores a 10mm foram de 40% ( $n = 48$ ) no grupo de estudo e 50,2% ( $n = 221$ ) no grupo controle – dados antes do transplante ( $p = 0,05$ ). A média do tempo de diagnóstico de tuberculose foi de 15,7 meses (1-110 meses) após o transplante.

Tabela 33.3 – Achados radiológicos (radiografia) nos grupos de estudo e controle<sup>26</sup>.

Achado	Grupo de estudo (%)	Grupo controle (%)
Infiltração e cavidades apicais	44 (57,2)	1 (0,2)
Derrame pleural	17 (22)	
Cavidades apicais	7 (9,1)	
Padrão miliar	9 (11,7)	
Total	77	1

Pacientes com história de tuberculose durante a diálise apresentam maior risco para a doença pós-transplante. É importante considerar que, devido à imunossupressão, pode ocorrer atraso no diagnóstico devido aos resultados falso-negativos dos testes de PPD. Vinte e nove por cento dos pacientes transplantados apresentaram a doença por micobactérias ambientais<sup>27</sup>. As taxas de mortalidade giram em torno de 30% em face do atraso do diagnóstico nos pacientes imunossuprimidos<sup>12</sup>.

Diversos centros de transplante renal fazem profilaxia com isoniazida por um ano nos pacientes pertencentes a grupos de risco para o desenvolvimento de tuberculose. Em uma série de 633 pacientes submetidos a transplante renal e que realizaram profilaxia, não foram encontrados casos de tuberculose<sup>28</sup>. Entre 27 pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento da doença que não fizeram profilaxia, seis apresentaram tuberculose. Eastwood *et al*<sup>12</sup> descrevem a realização de quimioprofilaxia por um ano com isoniazida em pacientes de risco. A duração da imunossupressão é determinante para a realização da profilaxia. Nos pacientes em

que a imunossupressão é retirada precocemente, o tratamento com isoniazida não é feito durante todo o ano.

A tuberculose disseminada na ausência de insuficiência renal ou envolvimento renal costuma associar-se à hipercalcemia. Nesses pacientes, os níveis de calcitriol (1,25-diidroxi-D<sub>3</sub>) estão elevados, presumivelmente como resultado do aumento da síntese da forma ativa da vitamina D por ativação dos macrófagos presentes nos granulomas<sup>29</sup>. Existem alguns relatos na literatura de pacientes tratados cronicamente com hemodiálise com a associação entre doença disseminada e tuberculose urogenital e hipercalcemia<sup>30</sup>.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico microbiológico da tuberculose renal é feito usualmente por meio do isolamento do patógeno na urina ou a partir de biópsia. Os bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) podem ser observados à microscopia da urina centrifugada. Deve-se ter atenção para casos em que são vistos poucos bacilos, pois há risco de julgamento falso-positivo por contaminação da uretra distal por microrganismo ambiental<sup>12</sup>. Assim sendo, a pesquisa de BAAR por microscopia apresenta baixa sensibilidade e o cultivo, por outro lado, que apresenta elevada sensibilidade pode levar de seis a oito semanas para obtenção do resultado, limitando, dessa forma, o diagnóstico e a conduta terapêutica. Na investigação de tuberculose renal deve-se realizar a pesquisa de BAAR na urina e urinocultura em pelo menos três amostras. Algumas características do exame de urina apontam para o diagnóstico de tuberculose renal, como pH ácido, com leucocitúria e proteinúria em urina estéril nos meios de cultura usuais. É importante, no exame de urina, diferenciar o BK dos bacilos álcool-ácido resistentes não-patogênicos. Os bacilos álcool-ácido resistentes que existem na água diferem por ser maiores e dispostos desordenadamente na lâmina, enquanto o BK é menor e se dispõe um ao lado do outro, imitando paliçada de aldeia indígena. No primeiro caso, o patologista descreve a presença de bacilos álcool-ácido resistentes não-patogênicos de BK e, no segundo caso, positivo para bacilos álcool-ácido resistentes sugestivos de BK.

Recentemente, as técnicas moleculares vêm sendo usadas para detectar com maior rapidez e sensibilidade a presença do *M. tuberculosis* e outras micobactérias, como também podem ser empregadas para a detecção da resistência às drogas antituberculose e para tipagem epidemiológica. Essas técnicas baseiam-se na amplificação por PCR (reação da cadeia da polimerase) de diferentes alvos do genoma das micobactérias, tais como o IS6110, 16S rDNA e hsp65. Atualmente existem diferentes métodos comerciais que detectam o complexo *M. tuberculosis* a partir de materiais clínicos, como PCR-based Amplicor® (Roche), reação da ligase em cadeia (Lcx; Abbott Systems), amplificação mediada por transcrição (TMA; Gen-Probe) e ensaio RAPID-BAP-MTB (AsiaGen, Taiwan)<sup>30-32</sup>. Todavia, esses métodos não diferenciam *M. tuberculosis* das outras espécies do com-

plexo *M. tuberculosis*, sendo essa diferenciação importante para orientar o esquema do tratamento e para os estudos epidemiológicos. Os métodos baseados na amplificação por PCR seguidos de digestão com enzimas de restrição, técnica chamada de PCR-RFLP, apresentam a vantagem de diferenciar as espécies de micobactérias<sup>33-36</sup>. Alguns estudos sugerem que, apesar de a urina possuir espécies com substâncias inibitórias, a técnica de PCR mostrou-se sensível e específica para a detecção do patógeno<sup>37</sup>. Os métodos de PCR para a detecção de DNA de *M. tuberculosis* na urina apresentam sensibilidade variando de 25 a 93% e elevada especificidade (95 a 100%), dependendo do alvo genômico amplificado e do tratamento prévio para a eliminação de substâncias inibitórias, sendo, portanto, recomendado para o diagnóstico rápido das infecções urogenitais<sup>38-41</sup>.

## OUTROS ACHADOS RADIOLÓGICOS

Wang *et al*<sup>42</sup> realizaram estudo retrospectivo de 16 anos em que foram analisadas as imagens de urografia excretora e tomografia computadorizada de 53 pacientes que receberam o diagnóstico de tuberculose urogenital (Tabela 33.4). Os achados mais frequentes foram hidronefrose ou hidroureter devido à constrição distal e à fibrose do parênquima renal (tomografia computadorizada) (Figs. 33.7 a 33.10).

Tabela 33.4 – Achados da tuberculose urogenital à urografia excretora (UE) e tomografia computadorizada (TC)<sup>42</sup>.

	Nº UE (%)	Nº TC (%)	Valor de p
Sem alterações	47	33	
Alterações calicinais	3 (6)	0	0,264
Massas parenquimatosas	6 (13)	18 (55)	0
Amputação infundibular	5 (11)	0	0,074
Autonefrectomia	17 (36)	17 (52)	0,172
Hiperdensidade da parede do trato urinário	8 (17)	20 (61)	0
Calcificações do trato urinário	12 (26)	14 (42)	0,112
Cavidades no parênquima renal	5 (11)	4 (12)	1
Hidronefrose ou hidroureter por constrição distal	37 (79)	22 (67)	0,228
Manifestações extra-urinárias da tuberculose	1 (2)	8 (24)	0,003
Fibrose do parênquima renal	11 (23)	25 (76)	0

Insuficiência renal crônica pode desenvolver-se como consequência de tuberculose renal. Acompanhamos o caso de uma paciente de 32 anos com história de adinamia, anorexia, febre, perda de peso e disúria 10 meses antes da admissão. Os primeiros exames laboratoriais evidenciavam uréia 220mg/dL, creatinina 6,6mg/dL, hemoglobina 7,9g/dL, hematócrito 24,3%, leucócitos 33.600/mm<sup>3</sup> e plaquetas 664.000/mm<sup>3</sup>. O exame de urina mostrava urina ácida (pH = 5,0), leucocitúria (2+/

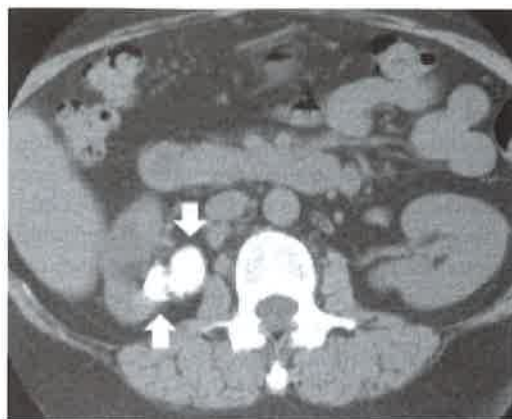


Figura 33.7 – Tomografia computadorizada. Calcificações no pólo superior do rim direito<sup>44</sup>.

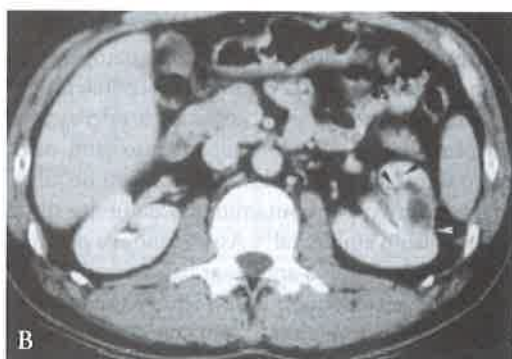
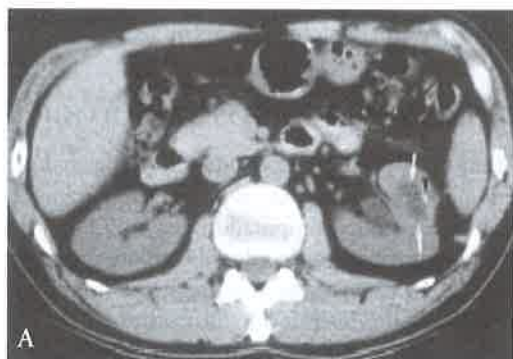


Figura 33.8 – Tomografia computadorizada. Paciente do sexo feminino, 53 anos. A) Calcificações periféricas em massa de baixa densidade à esquerda. B) Pequenas massas mediais à massa hipodensa no rim esquerdo<sup>42</sup>.

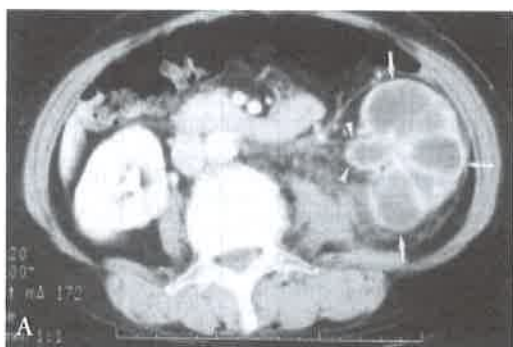


Figura 33.9 – Tomografia computadorizada. Paciente do sexo feminino, 65 anos. A) Rim esquerdo não-funcionante com cálices renais dilatados. B) Ureter esquerdo com parede de maior densidade<sup>42</sup>.

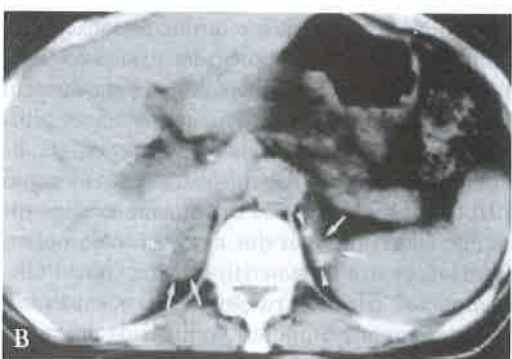
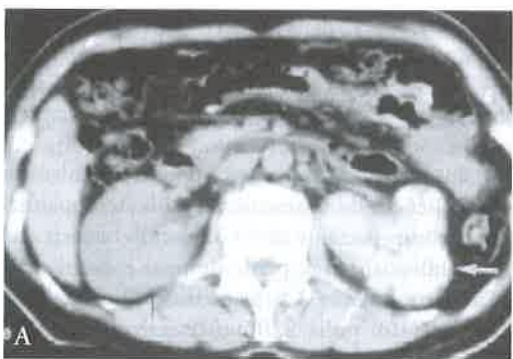


Figura 33.10 – Tomografia computadorizada. Paciente do sexo feminino, 46 anos. A) Calcificações por todo o rim esquerdo. B) Massas adrenais bilaterais com calcificações<sup>42</sup>.



4+) e proteinúria (1+/4+). A paciente encontrava-se oligúrica (volume urinário < 400mL/dia). A ultra-sonografia abdominal evidenciou a presença de espessamento nas paredes da bexiga e coleção líquida na região pélvica. Foram realizadas duas laparotomias, nas quais foram identificados abscessos pélvicos. Foi iniciado tratamento empírico para tuberculose do trato geniturinário, com rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Durante o acompanhamento ambulatorial, a urinocultura foi positiva para *M. tuberculosis*. Seis meses depois, a paciente apresentava queixas de dor abdominal e disúria. Novos exames laboratoriais mostraram uréia 187mg/dL, creatinina 8mg/dL, potássio 6,5mEq/L. Foi iniciado tratamento hemodialítico. A tomografia computadorizada abdominal evidenciou sinais de nefropatia crônica (perda da diferenciação corticomedular), dilatação calicinal e dilatação grave dos ureteres (Figs. 33.11 e 33.12). A paciente desenvolveu meningoencefalite tuberculosa e foi a óbito<sup>43</sup>.

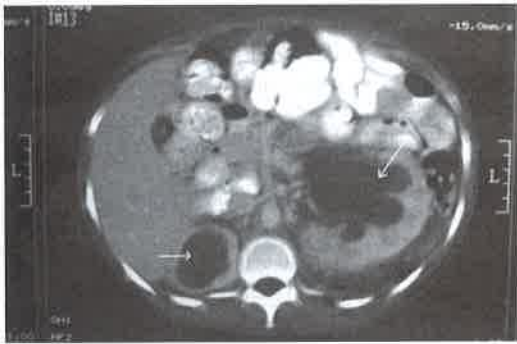


Figura 33.11 – Tomografia computadorizada mostrando aumento de ambos os rins, espessamento cortical e dilatação calicinal grave (setas)<sup>43</sup>.

## TRATAMENTO

Todos os pacientes com tuberculose ativa ou latente necessitam de tratamento específico. As drogas de primeira linha incluem isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomina. Após o diagnóstico da infecção, a quimioterapia com três ou quatro drogas deve ser iniciada imediatamente e feita por pelo menos seis meses<sup>44,45</sup>. Dois regimes podem ser usados. O primeiro representa tratamento por seis meses com rifampicina, isoniazida e etambutol ou pirazinamida diariamente por dois ou três meses; isoniazida e rifampicina duas vezes por semana por três ou quatro meses<sup>45</sup>. O segundo regime consiste no tratamento (nove meses) com isoniazida, rifampicina; etambutol ou pirazinamida diariamente por dois ou três meses, seguidos de isoniazida e rifampicina, duas vezes por semana, por seis a sete meses<sup>46</sup>. Rifambutina pode substituir a rifampicina para diminuir as interações medicamentosas com drogas usadas no tratamento do HIV (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeo)<sup>46</sup>.

O tratamento de segunda linha é menos efetivo que o citado anteriormente e está indicado aos pacientes que não toleram as drogas de primeira linha. O grupo inclui capreomicina, ciprofloxacino, clofazimina, cicloserina, etionamida, canamicina, levofloxacino, ofloxacino e ácido aminossalicílico<sup>45</sup>.

Houve aumento da resistência aos tuberculostáticos nos pacientes HIV-positivos. A resistência isolada à isoniazida deve ser conduzida com rifampicina, pirazinamida e etambutol por seis meses. Na suspeita de resistência à rifampicina, deve-se usar esquema alternativo com isoniazida e etambutol por 18 meses ou isoniazida, pirazinamida e estreptomina por nove meses<sup>46</sup>.

Pacientes com comprometimento da função renal devem receber as doses usuais de rifampicina, isoniazi-

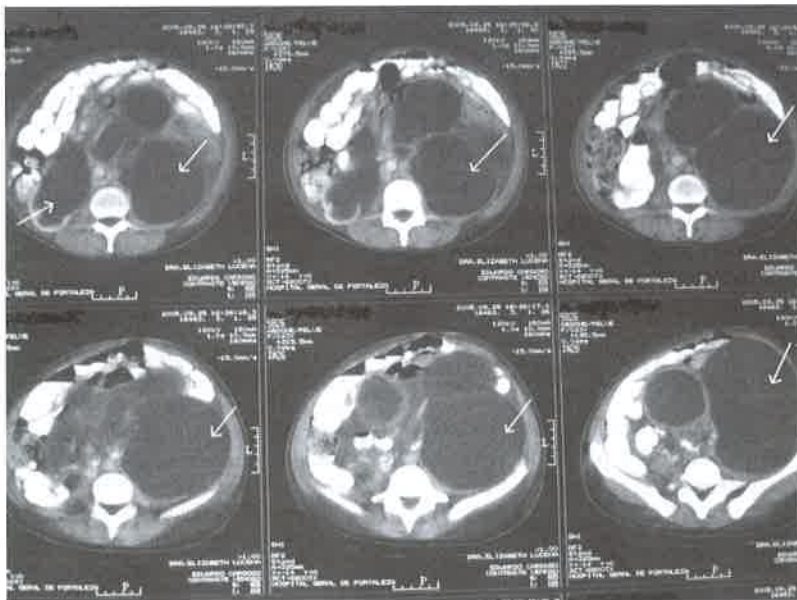


Figura 33.12 – Tomografia computadorizada seqüencial, não-contrastada, mostrando dilatação ureteral grave – megaureter (setas)<sup>43</sup>.



da, pirazinamida e etionamida, pois essas drogas têm excreção biliar e são metabolizadas em compostos que não são excretados pelo rim<sup>12</sup>. Ao contrário, deve-se ter maior cuidado ao administrar estreptomina, outros aminoglicosídeos e etambutol, uma vez que essas drogas têm excreção renal<sup>12</sup>. O etambutol pode originar neurite óptica, que pode ser irreversível, necessitando de redução da dose de acordo com o ritmo de filtração glomerular: 25mg três vezes por semana se o ritmo de filtração glomerular estiver entre 50 e 100mL/min, e duas vezes por semana se estiver entre 30 e 50mL/min. A estreptomina e outros aminoglicosídeos apresentam ototoxicidade e nefrotoxicidade, devendo ser evitados em pacientes com redução da função renal<sup>12</sup>.

A encefalopatia é uma complicação incomum do tratamento com isoniazida e usualmente prevenida com a prescrição de piridoxina (25 a 50mg/dia). Alguns pacientes em hemodiálise apresentam encefalopatia induzida pela isoniazida que não respondem à piridoxina, porém ocorre reversão do problema com a retirada da isoniazida<sup>12</sup>. Uma vez que a rifampicina altera o metabolismo das drogas comumente usadas como imunossuppressores (corticóide e ciclosporina, por exemplo), deve-se realizar dosagem sérica das concentrações destas drogas<sup>12</sup>.

Alterações fibróticas podem ser diminuídas com o uso conjunto de corticóides na terapia antituberculose. Apesar disso, nos pacientes com doença avançada ou naqueles com diagnóstico tardio, a intervenção cirúrgica é necessária<sup>45</sup>.

Procedimentos invasivos ou cirúrgicos estão indicados: drenagem de hidronefrose (dilatação de ureter ou nefrostomia percutânea), drenagem de abscessos e coleções, tratamento definitivo da tuberculose renal (necrectomia parcial), reconstrução do trato urinário superior, aumento de bexiga, reconstrução da uretra e manejo da tuberculose genital<sup>46,47</sup>. Recomenda-se a realização de urografia e/ou ultra-sonografia renal a cada seis meses nos primeiros dois anos após o tratamento nos casos de estenoses ureterais para a detecção e tratamento precoce de uropatia obstrutiva<sup>43</sup>. Em um estudo russo realizado entre 1960 e 1996, foi necessário realizar tratamento cirúrgico em 55% dos 2.364 pacientes com tuberculose urogenital<sup>49</sup>. Em 37,4% dos casos foi realizada a remoção do órgão. Já a cirurgia conservadora foi realizada em 22,4% dos pacientes. Os procedimentos de reconstrução, como anastomose pieloureteral, anastomose ureterocalicinal, reconstrução calicinal, anastomose ureteroureteral e substituição de parte da uretra com íleo, representaram 40,1% das modalidades de tratamento realizadas.

O tratamento da doença causada por micobactérias ambientais deve ser conduzido a partir do teste de sensibilidade *in vitro* às drogas antituberculose<sup>12</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é uma afecção de alta incidência, principalmente nos países subdesenvolvidos. Entretanto, ocorre subdiagnóstico do acometimento renal pela doença,

levando ao desenvolvimento de insuficiência renal, doença renal em estágio terminal e autonefrectomia, situações potencialmente preveníveis diante da conduta terapêutica relativamente fácil se comparada com outras doenças que também contribuem para aumentar as estatísticas das doenças crônicas. Em paralelo, a carência na atenção desses pacientes acaba por resultar no aumento dos gastos do sistema de saúde com as complicações da doença.

Novas pesquisas devem ser feitas para traçar as principais formas de apresentações clínica e radiológica no Brasil a fim de, a partir daí, elaborar planos de educação continuada para capacitar os profissionais da área de saúde a diagnosticar a tuberculose renal mais precocemente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M *et al.* A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3684-3689.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P *et al.* Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282: 677-686.
3. Rieder HL, Snider Jr DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347-351.
4. Kennedy DH. Extrapulmonary tuberculosis. In Ratledge C, Stanford JL, Grange JM (eds). *The Biology of Mycobacteria*, Academic Press: New York, 1989, pp 245-284.
5. Jones BE, Young SM, Antoniskis D *et al.* Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-1297.
6. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MF *et al.* Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004; 36: 905-906.
7. Eastwood JB, Dilly SA, Grange JM. Tuberculosis, leprosy and other mycobacterial diseases. In Cattell WR (ed). *Infections of the Kidney and Urinary Tract*, Oxford University Press: Oxford, 1996, pp 291-318.
8. Conte G, Iavarone M, Santorelli V, De Nicola L. Acute renal failure of unknown origin. Don't forget renal tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1260-1261.
9. Yarger WE. Urinary tract obstructive. In Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney*, 4<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders: Philadelphia/London, 1991, pp 1768-1808.
10. Corigliano BE, Leedom JM. Renal tuberculosis. In Massey SG (ed). *Textbook of Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1989, pp 687-691.
11. Muttarak M, ChiangMai WN, Lojanapiwat B. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation. *Singapore Med J* 2005; 46: 568-574.
12. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1307-1314.
13. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1761-1768.
14. Daher EF, Silva Jr GB, Pinheiro HCF *et al.* Erythema induratum of Bazin and renal tuberculosis: report of an association. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2004; 46: 295-298.
15. Mallinson WJW, Fuller RW, Levison DA *et al.* Diffuse interstitial renal tuberculosis: an unusual cause of renal failure. *QJ Med* 1981; 50: 137-148.
16. Chugh KS. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J* 1981; 57: 31-35.
17. Shribman JH, Eastwood JB, Uff JS. Immune-complex nephritis complicating miliary tuberculosis. *Br Med J* 1983; 287: 1593-1594.

18. Eastwood JB, Zaidi M, Maxwell JD *et al*. Tuberculosis as primary renal diagnosis in end-stage uraemia. *J Nephrol* 1994; 7: 290-293.
19. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R *et al*. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 157-165.
20. Woeltje KE, Mathew A, Rothstein M *et al*. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 848-852.
21. Cheng IK, Chan PC, Chan MK. Tuberculous peritonitis complicating long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1989; 9: 155-161.
22. Ong AC, Scoble JE, Baillood RA *et al*. Tuberculous peritonitis complicating peritoneal dialysis: a case for early diagnostic laparotomy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 443-446.
23. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-1277.
24. Köseoglu F, Emiroglu R, Karakayali H *et al*. Prevalence of mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33:1782-1784.
25. Dridi A, Kaaroud H, Boubaker K *et al*. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2682-2683.
26. Basiri A, Moghaddam SM, Simforoosh N *et al*. Preliminary report of a nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3041-3044.
27. Qunibi WY, Al-Sibai MB, Taher S *et al*. Mycobacterial infection after renal transplantation: a report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990; 77: 1039-1060.
28. Higgins RM, Cahn AP, Porter D *et al*. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J Med* 1991; 78: 145-153.
29. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 768-770.
30. Felsenfeld AJ, Drezner MK, Llach F. Hypercalcaemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1941-1945.
31. Sechi LA, Pinna MP, Sanna A *et al*. Detection of Mycobacterium tuberculosis by PCR analysis of urine and other clinical samples from AIDS and non-HIV-infected patients. *Mol Cell Probes* 1997; 11: 281-285.
32. Eing BR, Becker A, Sohns A, Ringelmann R. Comparison of Roche Cobas Amplicor Mycobacterium tuberculosis assay with in-house PCR and culture for detection of M. tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2023-2029.
33. Brown TJ, Power EG, French GL. Evaluation of three commercial detection systems for Mycobacterium tuberculosis where clinical diagnosis is difficult. *J Clin Pathol* 1999; 52: 193-197.
34. Piersimoni C, Scarparo C, Piccoli P *et al*. Performance assessment of two commercial amplification assays for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex from respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4138-4142.
35. Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the hsp65 gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 mycobacterial species. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2969-2973.
36. Parsons LM, Brosch R, Cole ST *et al*. Rapid and simple approach for identification of Mycobacterium tuberculosis complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2339-2345.
37. Soo PC, Horng YT, Hsueh PR *et al*. Direct and simultaneous identification of mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) and Mycobacterium tuberculosis (MTB) by rapid multiplex nested PCR-ICT assay. *J Microbiol Methods* 2006; 66: 440-448.
38. van Vollenhoven R, Heyns CF, de Beer PM *et al*. Polymerase chain reaction in the diagnosis of urinary tract tuberculosis. *Urol Res* 1996; 24: 107-111.
39. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extrapulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 361-370.
40. Moussa OM, Eraky I, El-Far MA *et al*. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization. *J Urol* 2000; 164: 584-588.
41. Kafwabulula M, Ahmed K, Nagatake T *et al*. Evaluation of PCR-based methods for the diagnosis of tuberculosis by identification of mycobacterial DNA in urine samples. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 732-737.
42. Wang LJ, Wu CF, Wong YC *et al*. Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. *J Urol* 2003; 169: 524-528.
43. Daher EF, Silva Júnior GB, Damasceno RT *et al*. End-stage renal disease due to delayed diagnosis of renal tuberculosis: a fatal case report. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 169-171.
44. Gibson MS, Puckett ML, Shelly ME. Renal tuberculosis. *Radiographics* 2004; 24: 251-256.
45. Wise GJ, Marella VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 111-121.
46. Hanno P. Genitourinary tuberculosis. *AUA news* 2001; 6-15.
47. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 189-200.
48. Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg* 1997; 21: 505-510.
49. Mochalova TP, Starikova IY. Reconstructive surgery for treatment of urogenital tuberculosis: 30 years of observation. *World J Surg* 1997; 21: 511-515.

## CONTROLE DA GLICEMIA NO PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Patrícia Schincariol  
José Butori Lopes de Faria



### INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 2, além de ser considerado nos dias atuais uma epidemia mundial, é a principal causa da doença renal crônica em vários países do mundo. No Brasil, em 2006, a nefropatia diabética representava cerca de 25% dos pacientes em tratamento dialítico (censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia). É provável que nos próximos anos ocorra um aumento significativo na prevalência de pacientes diabéticos em diálise, isso por aumento no número de indivíduos com *diabetes mellitus* e na sua expectativa de vida.

A patogênese da nefropatia diabética é complexa e envolve fatores genéticos, hemodinâmicos e metabólicos, induzidos pela hiperglicemia<sup>1</sup>. O controle intensivo da glicemia e da pressão arterial são as manobras mais eficazes na prevenção e tratamento da nefropatia diabética. Além disso, essas intervenções reduzem a mortalidade cardiovascular, que se encontra extremamente elevada nesses pacientes.

Neste capítulo revisaremos a importância do controle glicêmico na prevenção e progressão da nefropatia diabética, além da sua importância na redução de eventos cardiovasculares, particularmente em pacientes em tratamento dialítico. Dada sua especificidade, não será tratado neste capítulo o controle da glicemia em pacientes transplantados renais.

### IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICEMIA NA PREVENÇÃO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Dois grandes estudos prospectivos, DCCT (*Diabetes Control Clinical Trial*) e UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), demonstraram em pacientes com

*diabetes mellitus* tipos 1 e 2, respectivamente, que o controle intensivo da glicemia reduz significativamente o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares, incluindo a microalbuminúria<sup>2,3</sup>. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, o UKPDS demonstrou que a redução de 0,9% na hemoglobina glicada (Hbgl) estava associada a 30% de redução no risco relativo do desenvolvimento de microalbuminúria, em um período de 9 a 12 anos<sup>3</sup>. Já pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e normoalbuminúria que receberam tratamento intensivo apresentaram redução de 34% na probabilidade de desenvolverem microalbuminúria e de 44% na de apresentarem proteinúria em relação ao grupo controle, após 6,5 anos de acompanhamento<sup>2</sup>. O EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) sugeriu que o benefício do controle glicêmico estrito anterior poderia manter-se mesmo após o relaxamento do controle da glicemia. Esse estudo que seguiu por cerca de oito anos os pacientes do DCCT, a partir do seu término quando passou a não haver diferença entre a glicemia dos grupos com tratamento intensivo e convencional, demonstrou que o benefício do controle glicêmico prévio se mantinha, uma vez que os pacientes anteriormente alocados no grupo de tratamento intensivo apresentaram redução de 59% no risco de desenvolvimento de microalbuminúria<sup>4</sup>. Além da redução na probabilidade de desenvolvimento de microalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, o controle glicêmico intensivo aumenta a probabilidade de regressão para normoalbuminúria. Isso foi sugerido por Perkins *et al* que, em estudo com 386 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, demonstraram que o controle da glicemia (Hbgl < 8%) aumentava em cerca de 90% a probabilidade de regressão para normoalbuminúria<sup>5</sup>.

## IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICEMIA NA TRANSIÇÃO DE MICRO PARA MACROALBUMINÚRIA

O impacto do controle glicêmico na progressão de micro para macroalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* ainda não está claramente definido. Entretanto, estudos relativamente pequenos de grupos escandinavos em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 sugerem que o controle glicêmico adequado reduz a probabilidade de progressão de micro para macroalbuminúria<sup>6</sup>. Além disso, estudo com maior número de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (Steno 1) e microalbuminúria demonstrou que o controle glicêmico estrito por dois anos, com múltiplas injeções de insulina, foi efetivo para reduzir a probabilidade de progressão para macroalbuminúria<sup>7</sup>. Porém, o DCCT não demonstrou diferença no número de pacientes que evoluíram de micro para macroalbuminúria entre os grupos com tratamento intensivo ou convencional. Vale salientar que no DCCT apenas 10 em 73 indivíduos previamente com microalbuminúria evoluíram para macroalbuminúria. O benefício do tratamento intensivo foi evidente no acompanhamento posterior do DCCT (estudo EDIC)<sup>4</sup>. Nessa avaliação, os pacientes previamente alocados para o tratamento intensivo apresentaram redução de 84% no risco evoluírem para proteinúria.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, o UKPDS não apresentou dados sobre o impacto do controle glicêmico na evolução de micro para macroalbuminúria<sup>3</sup>. Porém, o estudo Kumamoto, com número pequeno de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, foi capaz de demonstrar redução significativa na progressão para macroalbuminúria nos pacientes alocados para insulino-terapia intensiva<sup>8</sup>.

## IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICEMIA NA PROGRESSÃO DA INSUFICIÊNCIA RENAL

Estudos iniciais não foram capazes de demonstrar que o controle adequado da glicemia reduzia a velocidade de progressão da insuficiência renal em pacientes diabéticos com macroalbuminúria. Entretanto, esses estudos avaliaram um número reduzido de indivíduos e com métodos inadequados, como glicemia e creatinina sérica, para avaliar o controle metabólico e a função renal, respectivamente, em vez da Hbglí e do Cr<sup>51</sup>-EDTA (ácido dietilenodiaminotetracético). Mais importante, esses estudos não obtiveram um controle adequado da pressão arterial, que é um fator mais importante que a glicemia na progressão da doença renal no *diabetes mellitus* (UKPDS<sup>3</sup>). Estudos com maior número de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, em que a pressão arterial foi mais bem controlada, os pacientes com controle intensivo da glicemia apresentaram redução na velocidade de progressão da insuficiência renal<sup>9</sup>. A regressão das lesões histológicas da nefropatia diabética após cinco anos de normoglicemia em pacientes com

transplante de pâncreas corrobora para a importância do controle da glicemia na nefropatia diabética<sup>10</sup>. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, Nosadini *et al* demonstraram que os indivíduos submetidos ao controle intensivo da glicemia (Hbglí < 7,5%) apresentaram redução significativa na velocidade de declínio da filtração glomerular quando comparados aos pacientes com tratamento convencional<sup>11</sup>.

## IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICEMIA EM PACIENTES EM DIÁLISE

Diferente do que ocorre no paciente com nefropatia diabética em tratamento conservador (pré-diálise), os benefícios do controle glicêmico estrito nos indivíduos diabéticos em tratamento dialítico não está totalmente definido. Diversos fatores têm sido apontados como responsáveis pela menor preocupação com o controle glicêmico intensivo em pacientes diabéticos em diálise. Em primeiro lugar, e talvez o mais importante, falta estudos adequados demonstrando os benefícios dessa medida. Outros fatores incluem: risco de hipoglicemia em uma população que muitas vezes não se alimenta regularmente e falta de acurácia na determinação da Hbglí em pacientes em diálise<sup>12</sup>. Por exemplo, é sabido que alguns métodos freqüentemente empregados para determinar a Hbglí, tais como cromatografia de troca iônica ou de coluna e eletroferese com gel de agarose, são afetados pela insuficiência renal. Isso ocorre, em parte, pela interferência analítica da hemoglobina carbamylada, formada na presença de elevadas concentrações de uréia, que leva a um falso aumento da Hbglí. Outros fatores que afetam a acurácia desses ensaios são: redução da vida média das hemácias, transfusão recente, deficiência de ferro, eritropoese acelerada pelo uso de eritropoetina e acidose metabólica<sup>12</sup>. Apesar dessas limitações, valores de Hbglí entre 6 e 7% parecem estimar adequadamente o controle glicêmico, enquanto Hbglí superior a 7,5% parece superestimar a média da glicemia<sup>13</sup>. O emprego da cromatografia de afinidade com boronato-agarose e o método com ácido tiobarbitúrico são capazes de determinar a Hbglí com precisão em pacientes com insuficiência renal crônica terminal<sup>14</sup>. Portanto, na prática, é importante saber o método que está sendo utilizado na determinação da Hbglí nos pacientes com insuficiência renal crônica terminal.

Apesar das considerações acima, os benefícios do controle glicêmico intensivo em pacientes diabéticos em diálise foram relatados por diversos estudos com pequeno número de indivíduos<sup>15,16</sup>. Por exemplo, em estudo transversal com 100 pacientes diabéticos em diálise, aqueles com pior controle glicêmico apresentavam maior risco (67 vs. 43%,  $p = 0,017$ ) de ter microangiopatia (retinopatia, neuropatia e gastroparesia)<sup>17</sup>. Em outro estudo, o valor da glicemia antes do início da diálise esteve associado a um maior risco de morte em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2<sup>18</sup>. Por outro lado, estudo com 23.504 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e 1.372 com o tipo 1 não encontrou, após 12 meses, cor-



relação significativa entre sobrevida e controle glicêmico estimado pela Hbgl<sup>19</sup>. É possível que nesse último estudo o período de seguimento, 12 meses, tenha sido insuficiente para demonstrar o benefício do controle glicêmico na sobrevida dos pacientes, que foi observado em estudo menor, porém com sete anos de seguimento<sup>16</sup>.

Apesar das restrições acima apresentadas e considerando que os danos causados pelo *diabetes mellitus* variam de órgão para órgão, o controle glicêmico estrito deve ser buscado em pacientes diabéticos em diálise<sup>20</sup>. Entretanto, como mencionado nas orientações do K/DOQI de 2005, os valores de Hbgl<sup>19</sup> associados com menos complicações e que devem ser buscados em pacientes diabéticos em tratamento dialítico não estão definidos (K/DOQI). Tem sido sugerida a utilização do valor recomendado pela ADA (*American Diabetes Association*) para diabéticos em geral, Hbgl<sup>19</sup> < 7%.

### IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICEMIA NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Estudos epidemiológicos têm demonstrado associação contínua entre Hbgl<sup>19</sup> e risco de eventos cardiovasculares. Por exemplo, dados do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) demonstraram associação entre Hbgl<sup>19</sup> e doença coronariana mesmo em indivíduos não-diabéticos<sup>21</sup>. O risco relativo de evento cardiovascular foi de 2,36 (95% IC 1,43-3,90) para cada aumento de 1% na Hbgl<sup>19</sup> em indivíduos não-diabéticos, nos quais a Hbgl<sup>19</sup> era  $\geq 4,6\%$ . Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, estudo prospectivo realizado na Finlândia demonstrou forte associação entre valores elevados de Hbgl<sup>19</sup> e mortalidade cardiovascular<sup>22</sup>. Metanálise que incluiu 12 estudos, 10 com pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (incluindo o UKPDS) e dois estudos com *diabetes mellitus* tipo 1, demonstrou que para cada elevação de 1% no valor da Hbgl<sup>19</sup> o risco de evento cardiovascular aumentava em 20%<sup>23</sup>. Entretanto, esses estudos demonstram apenas associação e não relação causal entre hiperglicemia e doença cardiovascular.

Estudos de intervenção são capazes de sugerir a relação causa-efeito. Nesse sentido, demonstrou-se que o controle glicêmico intensivo em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 foi capaz de reduzir em cerca de 42% a probabilidade de eventos cardiovasculares<sup>24</sup>. Já em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, os possíveis benefícios do controle intensivo da glicemia na redução de eventos cardiovasculares ainda não foram demonstrados. De fato, em um estudo, o controle glicêmico rígido esteve associado a aumento no risco de eventos cardiovasculares<sup>25</sup>. Essa última observação não foi confirmada em um estudo muito maior, o UKPDS, no qual o controle glicêmico estrito não teve efeito nos eventos cardiovasculares<sup>3</sup>.

Em pacientes em diálise, as informações do impacto do controle glicêmico em eventos cardiovasculares são escassas. Entretanto, foi sugerida associação entre

valores de glicemia elevados e maior número de eventos cardiovasculares<sup>26</sup> e a possibilidade de correlação positiva entre redução desses eventos e controle glicêmico<sup>16</sup>.

### ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Apesar das incertezas acima mencionadas sobre a real contribuição do controle glicêmico na morbidade e mortalidade de pacientes com *diabetes mellitus* em tratamento dialítico, tem sido sugerido que a Hbgl<sup>19</sup> desses pacientes seja mantida entre 6 e 7%. É importante salientar que valores de Hbgl<sup>19</sup> acima de 7% nem sempre estão associados ao mau controle glicêmico, podendo sim refletir interferência do "estado urêmico" no método utilizado para determinar a Hbgl<sup>19</sup> (ver discussão no item: Importância do controle da glicemia em pacientes em diálise). Se a glicemia for utilizada para estimar o controle glicêmico em pacientes diabéticos em diálise, são considerados valores adequados: em jejum < 140mg/dL ou uma hora após a refeição < 200mg/dL<sup>27</sup>.

A glicemia deve ainda ser monitorizada em pacientes não-diabéticos que iniciam diálise, pois muitos desses pacientes desenvolvem *diabetes mellitus* posteriormente. Isso é particularmente importante em pacientes que iniciam diálise peritoneal e, portanto, estão sujeitos à maior sobrecarga de glicose no líquido de diálise. Em um estudo, 27% de 252 pacientes não-diabéticos que iniciaram diálise peritoneal desenvolveram hiperglicemia (> 125mg/dL) após um mês de tratamento<sup>28</sup>. Nesse mesmo estudo, foi observada correlação entre controle glicêmico e sobrevida após três anos.

Foi recomendado pelo K/DOQI (K/DOQI *clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients*<sup>20</sup>) o uso exclusivo da insulina para o tratamento da hiperglicemia de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 em diálise, entretanto, diversos hipoglicemiantes orais estão disponíveis e alguns desses podem ser utilizados isoladamente ou associados à insulina.

### HIPOGLICEMIANTES ORAIS

É importante conhecer a metabolização dessas drogas, uma vez que algumas delas podem induzir hipoglicemia grave, particularmente na presença de insuficiência renal<sup>29</sup>.

### SULFONILURÉIAS

Essas drogas devem ser administradas com cuidado a pacientes com doença renal crônica. As sulfoniluréias são drogas que se ligam às proteínas, particularmente albumina. Dessa forma, valores elevados dessas drogas no plasma não podem ser eficazmente removidos pela hemodiálise. Além disso, desacoplamento dessas drogas da albumina ocorre com betabloqueadores, salicilatos e warfarina que pode levar à hipoglicemia devido ao aumento na concentração plasmática da droga livre. Sulfoniluréias antigas, como a clorpropamida, estão sendo substituídas por novos agentes como a glipizida e a glicipirida. Por ser metabolizada pelo fígado e apresentar

excreção renal de metabolitos inativos à glipizida (Minidiab<sup>®</sup>), é o hipoglicemiante oral de escolha em pacientes com insuficiência renal crônica terminal.

### THIAZOLIDINEDIONAS

Essas drogas aumentam a sensibilidade tecidual à insulina e suprimem a produção hepática de glicose. A rosiglitazona e a pioglitazona ligam-se fortemente às proteínas, particularmente à albumina, e são metabolizadas quase que completamente pelo fígado<sup>30</sup>. Elas não se acumulam na presença de insuficiência renal e suas farmacocinéticas não são afetadas pela hemodiálise.

Entretanto, essas drogas estão associadas com insuficiência cardíaca e formação de edema que pode ser mais freqüente no paciente que também estiver recebendo insulina<sup>31</sup>. Por isso, elas devem ser evitadas em pacientes com insuficiência renal crônica avançada, particularmente na presença de antecedente de insuficiência cardíaca congestiva. O mecanismo de formação do edema com essas drogas parece ser mediado por aumento da reabsorção de sódio pelo túbulo distal, secundário ao estímulo do PPAR-gama<sup>30</sup>.

### INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDASE

Inibidores da alfa-glicosidase, como acarbose e miglitol, diminuem a absorção de carboidratos do trato gastrointestinal e reduzem os picos de glicemia pós-prandial. Essas drogas, por serem absorvidas pelo trato gastrointestinal e excretadas pelos rins, não são recomendadas para pacientes com insuficiência renal crônica<sup>29</sup>.

### MEGLITENIDAS

Meglitinidas, como nateglinida e repaglinida, são drogas relativamente novas que estimulam a secreção de insulina<sup>29</sup>. A nateglinida é de metabolização hepática, porém com excreção renal de metabolitos ativos. Por ter sido descrita a ocorrência de hipoglicemia em pacientes com insuficiência renal crônica por acúmulo desses metabolitos ativos, essa droga deve ser evitada nesses pacientes<sup>32</sup>.

A repaglinida é principalmente metabolizada pelo fígado, e menos de 10% é excretado pelo rim<sup>29</sup>. Parece não ser necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>33</sup>.

### METFORMINA

Biguanidas, como a metformina, são essencialmente excretadas intactas na urina. Por isso, pacientes com insuficiência renal são mais suscetíveis ao acúmulo da droga e à acidose láctea. Conseqüentemente, essas drogas devem ser evitadas em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>29</sup>.

### USO DE INSULINA

A doença renal crônica está associada à diminuição do metabolismo renal e hepático de insulina. Dessa forma, tem sido recomendado em pacientes com doença renal crônica que:

1. Não é necessário o ajuste de dose da insulina quando o ritmo de filtração glomerular for superior a 50mL/min.
2. A dose de insulina deve ser reduzida a aproximadamente 75% do basal quando o ritmo de filtração glomerular estiver entre 10 e 50mL/min.
3. A dose deve ser reduzida em 50% quando o ritmo de filtração glomerular for menor que 10mL/min.

A correção da uremia com a diálise diminui a resistência insulínica e aumenta a degradação da insulina. As conseqüências disso no controle da glicemia varia de paciente para paciente, devendo a terapêutica ser individualizada.

Diversos regimes de insulina podem ser usados para obter controle glicêmico adequado. Alguns exemplos incluem: insulina de ação intermediária duas vezes ao dia e insulina regular antes do café da manhã e jantar ou insulina de ação prolongada (ultralenta) com suplementação de insulina regular duas a três vezes antes das refeições.

### INSULINA INTRAPERITONEAL NA DIÁLISE PERITONEAL

Pacientes tratados com diálise peritoneal ambulatorial contínua ou diálise peritoneal contínua com cicladora (CAPD ou CCPD) podem ser tratados com insulina intraperitoneal. Esse regime tem as seguintes vantagens:

1. Possibilita a infusão contínua de insulina.
2. Elimina a necessidade de injeções.
3. Pode prover uma via de absorção mais fisiológica, uma vez que a insulina exógena é absorvida para a veia porta, o que mimetiza a ação da insulina pancreática.

Existem, porém, desvantagens nessa modalidade:

1. A administração de insulina na bolsa é uma fonte adicional de contaminação.
2. Doses maiores de insulina são necessárias devido à perda no dialisato.
3. Existe o risco de estímulo na proliferação de fibroblastos e possivelmente de esteatose subcapsular.

Agulha relativamente longa, de 3,8cm, deve ser usada para se ter certeza que a dose total de insulina será injetada na bolsa de solução de diálise e não fique aprisionada na linha de infusão.

Vários protocolos foram descritos para a administração intraperitoneal de insulina<sup>33</sup>.

### DIFICULDADES QUE PODEM OCORRER DURANTE O CONTROLE GLICÊMICO DE PACIENTES DIABÉTICOS EM DIÁLISE

Alguns pacientes diabéticos apresentam hiperglicemia persistente ou grave, cetoacidose diabética, hipoglicemia freqüente, ou episódios alternados de hiper e hipoglicemia.

## HIPERGLICEMIA

Dose inadequada de insulina e falta de aderência à dieta ou a insulinização prescrita são as causas mais frequentes de hiperglicemia persistente (definida como Hbglc acima de 9%) em pacientes diabéticos em diálise. Um problema adicional pode ser a doença microvascular que pode levar à absorção irregular da insulina do tecido subcutâneo, particularmente se o paciente não alterna o local de injeção.

## HIPERGLICEMIA GRAVE E CETOACIDOSE

Hiperglicemia grave com glicemia, ocasionalmente acima de 1.000mg/dL, pode ocorrer em pacientes diabéticos em diálise. Entretanto, diferente do que ocorre naqueles sem insuficiência renal, hipovolemia e hipernatremia não são observadas, pois esses pacientes não têm glicosúria por ser anúricos ou oligúricos. Conseqüentemente, esses pacientes têm poucos sintomas mesmo na presença de hiperglicemia grave. Entretanto, esses pacientes costumam ter hipercalemia grave devido ao efluxo de potássio de dentro das células por hipertonicidade do fluido extracelular. Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 podem desenvolver cetoacidose.

Em vez da hidratação, a conduta é principalmente a administração de pequenas doses de insulina por via intravenosa (geralmente 2 unidades/hora). Como em pacientes não dialisados, a glicemia e o potássio plasmático devem ser monitorizados.

## HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia freqüente ou persistente em diabético em diálise sugere que o paciente está mal dialisado e com baixa ingestão calórica ou com doença oculta, como infecção ou neoplasia maligna. Ajuste da dose de diálise e insulina são freqüentemente necessárias. Drogas que possam interferir no mecanismo de contra-regulação da hipoglicemia, como betabloqueadores, insulina de ação prolongada e hipoglicemiantes orais, devem ser descontinuadas.

## ALTERNÂNCIA DE HIPO E HIPERGLICEMIA

Gastroparesia com alteração do esvaziamento gástrico pode ser responsável pela alternância de hipo e hiperglicemia. Estudo de esvaziamento gástrico pode comprovar o diagnóstico. O tratamento pode ser feito com metoclopramida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 785-796.
2. Diabetes Complications and control Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
3. UKPDS Group: Intensive blood - glucose control sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
4. Writing Team for the Diabetes Control and complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167.
5. Perkins BA, Ficociello LA, Kristen H *et al.* Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-2293.
6. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE *et al.* Glycemic control and prognosis in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996; 19: 313-317.
7. Felt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986; 2: 1300-1304.
8. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B21-B29.
9. Barnes DJ, Viberti GC. Strategies for prevention of diabetic renal disease: early antihypertensive treatment or glycemic control? *J Diabetes Complications* 1994; 8:189-219.
10. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER *et al.* Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
11. Nosadini R, Velussi M, Brocco E *et al.* Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000; 49: 476-484.
12. Ansari A, Thomas S, Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 523-531.
13. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL *et al.* Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297-307.
14. Scott MG, Hoffmann JW, Meltzer VN *et al.* Effects of azotemia on results of the boronate-agarose affinity and ion-exchange methods for glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1984; 30: 896-898.
15. McMurray SD, Johnson G, Davis S *et al.* Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566-575.
16. Oomichi T, Emoto M, Tabata T *et al.* Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1496-1500.
17. Tascona DJ, Morton AR, Toffelmire EB *et al.* Adequacy of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2247-2251.
18. Wu MS, Yu CC, Yang CW *et al.* Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105-2110.
19. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M *et al.* Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70: 1503-1509.
20. K/DOQI workgroup. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 4(Suppl 3): S1-S153.
21. Selvin E, Coresh J, Golden SH *et al.* Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1910-1926.
22. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K *et al.* NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-967.
23. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
24. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.

25. Abraira C, Colwell J, Nuttall F *et al*. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157:181-188.
26. Okada T, Nakao T, Matsumoto H *et al*. Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 2007; 46: 807-814.
27. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000; 13: 4-8.
28. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC *et al*. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 524-532.
29. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365-370.
30. Guan Y, Hao C, Cha DR *et al*. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11: 861-866.
31. Nagai T, Imamura M, Iizuka K *et al*. Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 191-194.
32. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886-891.
33. Tzamaloukas AH, Friedman EA. Diabetes. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott, Williams and Wilkins 2001, pp 453-465.



# TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO: ATUALIZAÇÃO

Juliana Cunha Ferreira  
Guaraciaba Oliveira Ferrari  
Vanda Jorgetti



## INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação freqüente da doença renal crônica caracterizado pela secreção aumentada de paratormônio, alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo e repercussões sistêmicas, especialmente no tecido musculoesquelético<sup>1</sup>.

O aumento do paratormônio é detectado precocemente na doença renal crônica, quando o ritmo de filtração glomerular atinge níveis abaixo de 60mL/min e os rins diminuem a excreção de fósforo<sup>2</sup>. A hiperfosfatemia e o aumento do FGF-23 (*fibroblast growth factor* 23) resultantes inibem a produção de 1-alfa-hidroxilase responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25-diidroxivitamina D (metabolito ativo da vitamina D) no rim. A deficiência do metabolito ativo da vitamina D diminui a absorção intestinal de cálcio e aumenta a resistência esquelética à ação do paratormônio. A hipocalcemia e a hiperfosfatemia persistentes estimulam a produção de paratormônio pelas células paratireoidianas levando à hiperplasia da glândula. O termo hiperparatireoidismo terciário é utilizado quando as células hiperplasiadas sofrem mutações genéticas que levam à formação de nódulos e à produção autônoma de paratormônio<sup>3,4</sup>.

O valor de paratormônio sérico considerado adequado para manter a remodelação óssea e a homeostase do cálcio e do fósforo em um paciente com doença renal crônica fase 5 é de 150 a 300pg/mL<sup>5</sup>.

O hiperparatireoidismo secundário propicia o desenvolvimento de inúmeras complicações na doença renal crônica, dentre elas hiperfosfatemia de difícil controle, osteíte fibrosa, doença mista, deformidades ósseas, aumento do risco de fraturas<sup>6</sup>, anemia refratária<sup>7,8</sup>, imu-

nodeficiências<sup>9</sup>, descontrole da hipertensão arterial<sup>10</sup>, e calcificações extra-esqueléticas que acometem o sistema cardiovascular, contribuindo para o aumento da mortalidade nesses pacientes<sup>11,12</sup>.

A prevalência do hiperparatireoidismo secundário nos pacientes em hemodiálise varia de 25<sup>13</sup> a 50%<sup>14</sup>, dependendo dos níveis de corte do paratormônio adotado em cada estudo. Billa *et al*, estudando essa prevalência em pacientes tratados com diálise peritoneal, revelaram que ela era de 47%. Nesse estudo, os autores consideraram o valor de corte para o paratormônio como superior a três vezes o valor normal<sup>15</sup>.

A osteíte fibrosa, manifestação óssea do hiperparatireoidismo secundário, é prevalente na doença renal crônica, acometendo 44% dos pacientes submetidos à biópsia óssea no Brasil<sup>16</sup>.

Pacientes do sexo feminino, jovens e da raça negra apresentam maior risco de desenvolver hiperparatireoidismo secundário, ao contrário dos pacientes diabéticos cuja incidência é menor<sup>17</sup>.

## PRINCIPAIS TERAPÊUTICAS EMPREGADAS

A correção da hiperfosfatemia, da hipocalcemia e a administração de análogos da vitamina D são as principais terapêuticas empregadas atualmente no tratamento clínico do hiperparatireoidismo secundário.

O tratamento cirúrgico representado pela paratireoidectomia é necessário nos pacientes que não respondem ao tratamento clínico. A incidência de paratireoidectomia aumenta com o tempo de diálise (30 cirurgias em cada 1.000 pacientes/ano nos pacientes com mais de 10 anos de diálise)<sup>18</sup>.

Os calcimiméticos são uma nova classe terapêutica que modulam o receptor de cálcio presente principalmente nas células principais das paratireóides, diminuindo a produção de paratormônio.

A seguir, faremos uma revisão das medidas atualmente disponíveis no tratamento do hiperparatireoidismo secundário.

### HIPERFOSFATEMIA

A restrição dietética de fósforo, a diálise, o controle do paratormônio e os quelantes de fósforo são as opções disponíveis para o tratamento da hiperfosfatemia<sup>19</sup>.

A dieta é uma medida importante no controle do fósforo, no entanto o mínimo de ingestão protéica necessário para evitar desnutrição (1,2g/kg/dia) oferece uma quantidade de fósforo superior à preconizada, que é de 1g/dia, demonstrando que a dieta pobre em fósforo, isoladamente, não controla a hiperfosfatemia<sup>20</sup>.

A hemodiálise convencional, ou seja, 240 minutos três vezes por semana, não é suficiente para remover o fósforo proveniente da dieta, levando a um balanço positivo desse elemento<sup>20</sup>. Os pacientes em diálise peritoneal apresentam melhor controle do fósforo sérico, mas ainda assim apenas 50% deles atingem os valores preconizados pelo K/DOQI<sup>21</sup>. A hemodiálise diária controla o fósforo efetivamente, mas sua prática é limitada pelo alto custo<sup>20</sup>. Por isso, a maioria dos pacientes em tratamento dialítico necessita do uso dos quelantes de fósforo para evitar a hiperfosfatemia.

### QUELANTES DE FÓSFORO

O emprego de quelantes de fósforo data dos anos 70, quando se descobriu a importância do controle da hiperfosfatemia.

**Quelantes com alumínio** – foram os primeiros a ser utilizados<sup>22</sup>. O hidróxido de alumínio é eficaz como quelante, no entanto, seu uso prolongado leva ao acúmulo de alumínio e toxicidade caracterizada por encefalopatia, osteomalacia, anemia microcítica e miopatia<sup>23,24</sup>. Atualmente, essa medicação está proscrita, sendo utilizada no máximo durante um mês ao longo de um ano em casos de hiperfosfatemia grave.

**Sais de magnésio** – uma alternativa aos quelantes com alumínio<sup>25</sup>, mas só são eficazes quando associados a outros quelantes, como o próprio hidróxido de alumínio ou sais de cálcio. Essas associações apresentariam a vantagem de diminuir a quantidade de alumínio<sup>26-28</sup> prescrita, bem como a administração de menores doses de cálcio elementar e maiores doses de calcitriol<sup>29</sup>. Os sais de magnésio apresentam como efeito colateral importante a diarreia<sup>30</sup>.

**Quelantes à base de cálcio** – são eficazes como quelante de fósforo, mas ainda inferiores ao hidróxido de alumínio<sup>31</sup>. Isso se deve ao fato de a ligação do cálcio iônico com o fósforo ser pH dependente e diminuir progressivamente em ambientes com pH menores que 5,0<sup>33</sup>. Os mais utilizados são o carbonato de cálcio e o acetato

de cálcio. O carbonato de cálcio é mais solúvel em ambiente ácido, e sua potência quelante é maior em pH alcalino<sup>33</sup>. Seu fator limitante é favorecer a hipercalcemia, pois contém 40% de cálcio elementar<sup>32</sup>. O acetato de cálcio tem a vantagem de ser 10.000 vezes mais solúvel em água que o carbonato de cálcio, independentemente do pH<sup>33</sup>. A dose necessária para quelar o fósforo ingerido é menor que a de carbonato de cálcio, além de conter uma menor quantidade de cálcio elementar (25%)<sup>19</sup> e, portanto, menor risco de hipercalcemia<sup>34</sup>.

O efeito colateral limitante dos sais de cálcio é a hipercalcemia<sup>35,36</sup>, principalmente quando associados ao calcitriol. Vale lembrar que essa é uma associação frequentemente usada no tratamento do hiperparatireoidismo secundário. Vale lembrar também que o uso excessivo de sais de cálcio, especialmente quando associados ao calcitriol, favorece o desenvolvimento de doença óssea de baixa remodelação, o aumento do produto cálcio × fósforo e calcificações extra-ósseas, o que pode elevar a mortalidade nos pacientes com doença renal crônica<sup>37</sup>.

A dose total de cálcio elementar proveniente dos quelantes à base de cálcio não deve exceder 1.500mg/dia. Associado à ingestão diária de cálcio, o total ofertado ao paciente com doença renal crônica não deve ultrapassar 2.000mg<sup>5</sup>. Os quelantes à base de cálcio não devem ser ministrados em pacientes hipercalcêmicos (cálcio total corrigido > 10,2mg/dL); naqueles com paratormônio < 150pg/mL e em pacientes com produto cálcio × fósforo > 55<sup>5</sup>.

**Hidrocloreto de sevelamer** – é um quelante de fósforo não-absorvível, sem cálcio ou metal em sua constituição. Atinge sua maior capacidade quelante no intestino delgado, cujo pH é de 6,0 a 7,0 e tem sua ação diminuída em ambiente com pH baixo. A molécula de hidrocloreto de sevelamer liga-se ao fósforo da dieta e libera o íon cloreto<sup>26</sup>. Vários estudos clínicos demonstraram que o sevelamer diminui o fósforo sérico em pacientes com doença renal crônica, além de ser bem tolerado e não favorecer a hipercalcemia<sup>39,40</sup>. Quando comparado aos sais de cálcio, sua eficácia ainda é controversa. *Wajah et al* demonstraram que o sevelamer é menos eficaz que o acetato de cálcio no controle do fósforo<sup>41</sup>. *Chertow et al* mostraram que o sevelamer tem a mesma eficácia como quelante que o acetato e o carbonato de cálcio<sup>42</sup> e que seu uso se associou à menor calcificação coronariana, apesar de não ter analisado variáveis como a concentração de cálcio no dialisato, dose de vitamina D e colesterol sérico<sup>43</sup>. A droga apresenta um outro efeito benéfico, diminuição do LDL-colesterol, devido a sua ligação com os sais biliares<sup>44</sup>. Entre os efeitos colaterais indesejáveis estão a intolerância gastrointestinal e a acidose metabólica hiperclorêmica decorrente da absorção de cloreto intestinal<sup>41</sup>.

**Lantânio** – é um metal raro encontrado naturalmente na areia e no carvão. Trata-se de um cátion trivalente que age como bloqueador de canal de cálcio<sup>45</sup>. Esse metal tem absorção intestinal mínima mas acumula nos teci-

dos<sup>46</sup>. Não é metabolizado e é pobremente excretado pelos rins (13%), sendo a bile (83%) sua principal via de eliminação<sup>47</sup>. A absorção intestinal é maior em ratos e seres humanos urêmicos<sup>48</sup>.

O carbonato de lantânio quelar o fósforo em ambientes com pH de 3,0 a 5,0<sup>49</sup>. Nos estudos, mostrou-se eficaz em reduzir o fósforo sérico<sup>50</sup>. Quando comparado com o carbonato de cálcio, apresentou a mesma eficácia como quelante após seis meses de tratamento, associando-se à menor incidência de hipercalemia<sup>51,52</sup>.

Estudos em animais demonstraram que o lantânio foi mais eficaz que o carbonato de cálcio e tão eficaz quanto o hidróxido de alumínio<sup>53</sup>. No entanto, estudos em pacientes a longo prazo revelaram aumento do nível sérico do lantânio<sup>54</sup> e em animais, sendo que nesses o acúmulo ocorreu no fígado, pulmão e rins<sup>48</sup>. Portanto, seu uso ainda é limitado, pela falta de dados a longo prazo e pelo fato de a concentração corporal total do metal não se correlacionar com a dosagem sérica.

**Quelantes com ferro** – ainda estão em fase de estudo. Tais quelantes agem por meio da formação de um complexo insolúvel do ferro com o fosfato. Vários estudos em animais e uns poucos com pacientes sugerem eficácia e tolerabilidade<sup>55-57</sup>.

#### ANÁLOGOS DA VITAMINA D

A diminuição dos níveis de calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) na doença renal crônica deve-se à perda da massa renal e ao efeito supressivo direto da hiperfosfatemia e do FGF-23 sobre a  $1\alpha$ -hidroxilase renal. Adicionalmente, os níveis de 25-hidroxivitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}$ ), precursora da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , costumam estar diminuídos nesses pacientes. Isso se deve à menor síntese de pré-vitamina  $\text{D}_3$ , seja pela diminuição seja pela falta de exposição solar, ingestão insuficiente de alimentos ou de suplementos alimentares contendo vitamina D, idade avançada e aumento da pigmentação da pele. A deficiência de  $25(\text{OH})\text{D}$  reduz a síntese de calcitriol, contribuindo para a hipercalemia e, portanto, aumentando a secreção de paratormônio, além de estimular a proliferação das células paratireoidianas<sup>58</sup>.

O uso do calcitriol tem sido a principal terapia empregada na supressão do paratormônio em pacientes com hiperparatireoidismo secundário<sup>59</sup>. No momento, há cinco análogos da vitamina D disponíveis para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário: calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, oxacalcitriol e falecalcitriol<sup>59,60</sup>. No Brasil, até o momento, dispomos unicamente do calcitriol.

O calcitriol, primeiro análogo disponível, diminui efetivamente o paratormônio sérico por meio da redução do RNAm, reprimindo a transcrição do gene do paratormônio, porém aumenta os níveis de cálcio e fósforo séricos, por estimular a absorção intestinal desses íons. Quando usado em conjunto com os quelantes à base de cálcio e dialisato rico em cálcio, leva, com frequência, à hipercalemia, com risco de calcificação vascular, o que contribui para o aumento da mortalidade dos pacientes<sup>59</sup>.

Em relação à administração por via oral ou intravenosa desse análogo, Bacchini *et al* não mostram diferenças na supressão do paratormônio e nos episódios de hipercalemia ao longo do tempo. Entretanto, ocorreu diminuição mais rápida nos níveis de paratormônio no início do tratamento com o uso da via intravenosa<sup>61</sup>.

Em estudos experimentais, o paricalcitol ( $19\text{-nor-}1\alpha, 25\text{-diidroxivitamina D}_2$ ) mostrou ser dez vezes menos calcêmico e fosfatêmico que o calcitriol e equivalente a este na supressão do paratormônio<sup>1</sup>. Estudos clínicos duplo-cegos demonstraram diminuição de 60 a 87% dos níveis de paratormônio e poucos episódios de hipercalemia<sup>62</sup>.

Sprague *et al* realizaram estudo multicêntrico randomizado e duplo-cego em 263 pacientes com hiperparatireoidismo secundário, comparando calcitriol e paricalcitol. Os resultados demonstraram que o paricalcitol reduziu em 50% os valores de paratormônio sérico de forma mais rápida que o calcitriol. Além disso, esse análogo reduziu os níveis de paratormônio para 150-300pg/mL em aproximadamente 18 semanas. Em contraste, o grupo calcitriol não atingiu esses valores de paratormônio e favoreceu mais episódios de hipercalemia e elevação do produto cálcio  $\times$  fósforo que os pacientes tratados com paricalcitol<sup>63</sup>.

Outro análogo é o doxercalciferol ( $1\alpha$ -hidroxivitamina  $\text{D}_2$ ), que, ao contrário dos outros análogos da vitamina D, é um pró-hormônio, e, quando se transforma em  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ , tem a mesma potência que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Entretanto, é considerado menos tóxico e capaz de ser convertido em  $1,24(\text{OH})_2\text{D}_2$ , cuja atividade calcêmica e fosfatêmica é menor que  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ <sup>60</sup>.

O doxercalciferol mostrou-se efetivo na supressão do paratormônio em pacientes com hiperparatireoidismo secundário moderado a grave, com menos episódios de hipercalemia e hiperfosfatemia. O mecanismo responsável pela supressão do paratormônio por esse análogo ainda não está totalmente esclarecido<sup>64</sup>.

Um fato interessante é que estudos com os análogos da vitamina D mostraram melhora da sobrevida dos pacientes com doença renal crônica em diálise, quando comparados aos pacientes que não receberam calcitriol. Tentori *et al* estudaram 14.967 pacientes incidentes em hemodiálise, seguidos durante 37 semanas. Não houve diferença na sobrevida dos pacientes do grupo paricalcitol comparados ao grupo doxercalciferol, e houve pequena diferença, mas não estatisticamente significativa, entre o grupo paricalcitol comparado ao grupo calcitriol (este com menor vantagem de sobrevida)<sup>59</sup>.

O NKF-K/DOQI (Fundação Nacional do Rim/Iniciativa de qualidade de resultados em doença renal) recomenda avaliar a deficiência de vitamina D em pacientes com valores de paratormônio acima dos preconizados, nos estágios 3 e 4 de doença renal crônica. Se os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  forem inferiores a 30ng/mL (insuficiente), a terapia com ergocalciferol (vitamina  $\text{D}_2$ ) deve ser instituída e os níveis de cálcio e fósforo monitorizados a cada três meses. Para esses pacientes, a terapia



com calcitriol só é indicada quando os níveis de 25(OH)D forem superiores a 30ng/mL e os de paratormônio acima dos valores preconizados<sup>65</sup>.

Nos pacientes com doença renal crônica estágio 5, não se preconiza o uso de ergocalciferol<sup>68</sup>. O calcitriol e os demais análogos da vitamina D são usados quando os níveis de paratormônio forem superiores a 300pg/mL e com os valores de cálcio e fósforo controlados. A tabela 35.1 resume as doses de calcitriol para cada nível de paratormônio.

Aqui, cabem alguns questionamentos: a dosagem de 25(OH)D deveria ser analisada sistematicamente nos pacientes com doença renal crônica estágio 5? Haveria benefício na reposição dessa forma de vitamina nesses pacientes, mesmo que não apresentem elevação do paratormônio? Apesar dos relatos dos possíveis benefícios atribuídos ao uso da vitamina D, incluindo diminuição no risco de doenças cardiovasculares, auto-ímmunes, infecciosas e neoplásicas, faltam estudos a longo prazo que avaliem a efetividade dessa vitamina em pacientes com doença renal crônica estágio 5.

### CALCIMIMÉTICOS

Os calcimiméticos são drogas que agem no receptor de cálcio presentes nas células paratireoidianas, diminuindo a secreção de paratormônio. Quando o cálcio sérico diminui, o receptor de cálcio é inibido e as vesículas contendo paratormônio deslocam-se para a membrana celular, liberando o hormônio. A elevação do cálcio sérico inibe o receptor, diminuindo a liberação do paratormônio<sup>66</sup>. Os pacientes com hiperparatireoidismo secundário apresentam desvio do *set-point* do cálcio para a direita, aumento no limiar de sensibilidade ao cálcio e aumento na taxa de secreção mínima de paratormônio<sup>67</sup>. Com a progressão do hiperparatireoidismo secundário, ocorre diminuição da expressão desses receptores, entretanto, concentrações do cálcio acima do *set-point* ainda conseguem reduzir os níveis de paratormônio<sup>68</sup>.

Os calcimiméticos são classificados em tipos I e II. Os do tipo I agem como agonistas, imitando os efeitos do cálcio, e consistem em cátions polivalentes, como por exemplo o gadolínio. Os do tipo II alteram a conformação do receptor de cálcio e aumentam estereosseletivamente sua sensibilidade ao cálcio extracelular. Nesse grupo, encontra-se o composto de segunda geração, conhecido por AMG-073 ou cinacalcet HCL, aprova-

do pelo FDA para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário apenas nos pacientes com doença renal crônica em diálise e no tratamento da hipercalcemia nos portadores de carcinoma da paratireóide<sup>69</sup>.

Os calcimiméticos atingem concentração plasmática máxima em 2 a 6 horas após a administração por via oral. A meia-vida é de 30 a 40 horas. A metabolização ocorre no fígado pelas enzimas CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2 e por isso deve-se evitar uso concomitante de antidepressivos. A excreção dos metabólicos é renal<sup>70</sup>.

Os efeitos dos calcimiméticos na hiperplasia das paratireóides foram avaliados em ratos urêmicos, mostrando que essas drogas inibem a progressão da hiperplasia celular e até mesmo promovem regressão da hiperplasia preexistente. Isso reflete sua capacidade em diminuir a progressão do hiperparatireoidismo e quem sabe ser benéfica já nos estágios (3 e 4) mais precoces da doença renal crônica. Além disso, os calcimiméticos podem restaurar a expressão do receptor para vitamina D e de cálcio, diminuídos na hiperplasia, melhorando assim a resposta ao calcitriol<sup>71</sup>.

Estudos com os calcimiméticos mostram redução na secreção do paratormônio, mesmo nos casos de hiperparatireoidismo grave, associado à redução do produto cálcio  $\times$  fósforo com discreta diminuição dos níveis de cálcio sérico<sup>69</sup>.

No estudo de Block *et al*, 43% dos pacientes tratados com calcimiméticos reduziram o paratormônio a níveis inferiores ou iguais a 250pg/mL, além de diminuir em 15% o produto cálcio  $\times$  fósforo<sup>72</sup>. Já no estudo de Lindberg *et al*, 46% dos pacientes atingiram níveis de paratormônio menores ou iguais a 300pg/mL e 65% apresentaram redução superior a 30% nos valores basais do paratormônio<sup>73</sup>. Moe *et al* mostraram que, ao final de dois anos de tratamento com calcimimético, aproximadamente 55% dos pacientes tinham paratormônio menor ou igual a 300pg/mL e em torno de 60% apresentaram redução superior a 30% em relação aos valores basais de paratormônio, sem elevação do cálcio, fósforo e produto cálcio  $\times$  fósforo<sup>74</sup>. Vale frisar que nesses estudos os pacientes mantiveram o uso de quelantes à base de cálcio e/ou vitamina D.

Além disso, o tratamento com calcimimético permite alcançar os níveis-alvo séricos recomendados pelo NKF-K/DOQI, para cálcio, fósforo, paratormônio e cálcio  $\times$  fósforo em uma proporção significativa de pa-

Tabela 35.1 – Dose inicial de calcitriol recomendada de acordo com os níveis de paratormônio intacto (PTHi), cálcio, fósforo e produto cálcio (Ca)  $\times$  fósforo (P) (NKF-K/DOQI, 2003).

PTHi (pg/mL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Ca x P (mg <sup>2</sup> /dL)	Dose por hemodiálise Calcitriol	Dose por hemodiálise Paricalcitol	Dose por hemodiálise Doanalciferol
300-600	< 9,5	< 5,5	< 55	0,5-1,5µg, IV 0,5-1,5µg, VO	2,5-5µg	2µg, IV 5µg, VO
600-1.000	< 9,5	< 5,5	< 55	1-3µg, IV 1-4µg, VO	6-10µg	2-4µg, IV 5-10µg, VO
> 1.000	< 10	< 5,5	< 55	3-5µg, IV 3-7µg, VO	10-15µg	4-8µg, IV 10-20µg, VO



cientes<sup>68,69</sup>, como observado no estudo de Moe *et al* com 1.136 pacientes em hemodiálise, em que 56% apresentaram níveis de paratormônio  $\leq 300$ , 49% de cálcio entre 8,4 e 9,5mg/dL, 46% de fósforo entre 3,5 e 5,5mg/dL e 65% do produto cálcio  $\times$  fósforo  $< 55\text{mg}^2/\text{dL}^{2,75}$ , contrastando com o fato de que apenas 1% dos pacientes com a terapia convencional (quelantes e vitamina D) conseguem manter os níveis desses fatores, dentro da faixa recomendada, por mais de 12 meses<sup>72</sup>.

Outro fato interessante sobre os calcimiméticos é que em uma análise *post-hoc* combinada de eventos clínicos, utilizando dados de quatro estudos (fases II e III) em 1.184 pacientes, demonstrou-se redução significativa do número de paratireoidectomias (RR 0,07 – CI 0,01-0,55), fraturas (RR 0,46 – CI 0,22-0,95) e hospitalização por complicações cardiovasculares (RR 0,61 – CI 0,43-0,86)<sup>76</sup>.

Em relação aos efeitos colaterais dessas drogas, os mais frequentes estão relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e epigastralgia, porém a incidência desses efeitos não é maior quando comparados ao grupo placebo. Outro efeito é hipocalcemia, encontrada em pequena porcentagem dos pacientes, geralmente assintomática e facilmente controlada com o aumento dos quelantes à base de cálcio ou vitamina D. Outros efeitos podem ocorrer, porém com menor incidência, como hipotensão, cefaléia, astenia e dor abdominal<sup>71-73</sup>.

De forma geral, os calcimiméticos representam terapia alternativa bastante promissora para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário.

## PARATIREOIDECTOMIA

A paratireoidectomia é o tratamento de escolha para pacientes com hiperparatireoidismo grave e está indicada nas seguintes situações: paratormônio superior a 800pg/mL, associado à hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias ao tratamento clínico<sup>65,77,78</sup> presença de calcifilaxia, mesmo se o paratormônio for inferior a 800pg/dL<sup>79</sup>; dor óssea intensa e fraturas<sup>77</sup>; diminuições transitórias de paratormônio acompanhadas de repetidos episódios de hipercalcemia e hiperfosfatemia, que requerem interrupções frequentes no tratamento clínico<sup>78</sup>; tamanho da glândula paratireóide ( $> 500\text{mm}^3$  ou diâmetro  $> 1\text{cm}$ ), segundo a Associação Européia de Diálise e Transplante (EDTA)<sup>79</sup>.

Em relação à frequência da paratireoidectomia, dados japoneses revelam que ela ocorre em 10% dos pacientes com mais de 10 anos de diálise, elevando-se para 30% nos pacientes que dialisam há mais de 20 anos<sup>79</sup>.

A análise histológica das glândulas paratireoidianas obtidas após paratireoidectomia pode apresentar hiperplasia difusa, formação nodular precoce em hiperplasia difusa, hiperplasia nodular ou glândula nodular única<sup>79</sup>. As duas últimas representam o tipo mais avançado da doença e ocorrem geralmente em glândulas muito aumentadas. Essas glândulas geralmente apresentam redução de receptores de vitamina D e cálcio, quando

comparadas às glândulas com hiperplasia difusa. Isso explica por que as paratireóides com hiperplasia nodular geralmente são resistentes ao tratamento clínico. Fukagawa *et al* relataram que pacientes que têm pelo menos uma das glândulas com tamanho superior a  $500\text{mm}^3$  ou 1cm de diâmetro (tamanho associado com transformação nodular em 80% dos casos), avaliadas pela ultra-sonografia, são geralmente resistentes ao tratamento com calcitriol<sup>80</sup>.

A hiperplasia nodular pode ser detectada por exames ultra-sonográficos, pela estimativa do tamanho da glândula e pela elevada vascularização detectada pelo Doppler colorido<sup>80</sup>. Se uma glândula excede  $500\text{mg}$ , é quase certo que na análise microscópica se detecta hiperplasia nodular<sup>79</sup>.

Os tipos de procedimentos cirúrgicos podem ser: paratireoidectomia total com autotransplante, total sem autotransplante e subtotal<sup>82</sup>. A paratireoidectomia total com autotransplante costuma ser a mais utilizada<sup>79</sup>.

Normalmente, na paratireoidectomia total faz-se excisão do tecido adiposo ao redor das glândulas, ressecção do timo e abertura bilateral dos envoltórios das carótidas, na busca de glândulas ectópicas ou supranumerárias. Esses cuidados visam diminuir a recorrência do hiperparatireoidismo<sup>79</sup>. Na paratireoidectomia com autotransplante, fragmentos da glândula menor e menos nodular determinados pela análise macroscópica são selecionados e implantados no antebraço<sup>78,79</sup>.

Alguns autores advogam a paratireoidectomia total com a criopreservação do tecido glandular e reimplante se necessário, principalmente se o paciente não está em lista de espera para transplante renal ou mostra pouca aderência ao tratamento<sup>78</sup>.

Tanto a paratireoidectomia subtotal quanto a total com autotransplante são efetivas, com taxas de recorrência do hiperparatireoidismo que variam de 10 a 12%<sup>81</sup>. Estudos apenas com paratireoidectomia total associada a autotransplante mostram taxas de recorrência variáveis de 10 a 30%<sup>78</sup>. Tominaga relatou taxa de recorrência na paratireoidectomia total com autotransplante de 21% em 10 anos da cirurgia<sup>79</sup>.

Para se evitar a persistência (definida quando o nível mais baixo de paratormônio excede o valor superior da normalidade) e a recorrência (definida quando o paratormônio diminui para valor inferior ao limite superior e depois aumenta novamente) do hiperparatireoidismo, sugere-se realizar ultra-sonografia cervical e cintilografia de paratireóides no pré-operatório. Esses procedimentos favorecem a visualização das glândulas e pesquisa de glândulas supranumerárias, que podem ser classificadas em rudimentares ou próprias. A frequência das rudimentares é de 24,8% e costumam localizar-se no tecido ao redor das glândulas originais. Já as próprias são mais frequentes (76%) e localizam-se no timo (46%), no mediastino, área paraesofágica e paratraqueal, intratireoidiana e ao redor de glândulas originais acima de sua posição habitual. A frequência das glândulas supranumerárias é de aproximadamente 14%<sup>79</sup>.

Geralmente após a paratireoidectomia, os pacientes desenvolvem hipocalcemia grave, fenômeno também conhecido como fome óssea. Isso se deve à necessidade de cálcio pelo tecido ósseo, depletado pelo excesso de paratormônio. Em alguns casos, a hipocalcemia pode ser tão grave que leva a crises convulsivas. Dessa forma, o controle dos níveis de cálcio sérico é obrigatório nos pacientes que realizam paratireoidectomia e orienta a reposição desse elemento.

O funcionamento do tecido paratireóideano enxertado pode ser verificado pela dosagem de paratormônio das veias antecubitais de ambos os antebraços. Se o gradiente do paratormônio entre o membro onde se localiza o enxerto e o membro contralateral for superior a 1,5, o enxerto está funcionando<sup>79</sup>.

Em relação à evolução clínica, a paratireoidectomia melhora a dor óssea e articular, a fraqueza muscular, a densidade óssea do osso trabecular (mas não do cortical) e a disfunção ventricular esquerda não relacionada à etiologia isquêmica ou valvular. Infelizmente, ainda não há evidências de melhora das calcificações vasculares e valvulares<sup>78,79</sup>.

Outra estratégia para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário é a injeção de etanol por via percutânea nas glândulas paratireoidianas visando destruí-las, principalmente aquelas com formação nodular e as remanescentes (provavelmente com hiperplasia difusa) não controladas com tratamento clínico. As indicações para esse procedimento são as mesmas para a paratireoidectomia<sup>80</sup>.

A experiência japonesa com 600 pacientes tratados por esse método mostrou redução do paratormônio em todos os pacientes e o controle clínico foi obtido em 75% deles, principalmente naqueles com aumento de uma única glândula. Eles utilizam ultra-sonografia Doppler colorida para confirmar a destruição do tecido, detectar crescimento de novas células e otimizar o lugar e a quantidade adicional de etanol a ser injetada<sup>84</sup>. Em contraste com a paratireoidectomia cirúrgica, o risco de hiperparatireoidismo é mínimo e outras substâncias podem substituir o etanol, como o calcitriol<sup>80</sup>. Por outro lado, a realização de paratireoidectomia após esse tratamento é usualmente difícil pela grande quantidade de tecido fibrótico formado pelas injeções<sup>79</sup>.

De Barros Gueiros *et al*, em estudo com 19 pacientes em hemodiálise, distribuídos em dois grupos (grupo 1 – injeção de etanol, e grupo 2 – injeção de calcitriol), não mostraram eficácia dessas terapias no controle do hiperparatireoidismo secundário. A maioria das glândulas obtidas após a paratireoidectomia ainda evidenciava intensa proliferação celular e áreas de hiperplasia nodular, mesmo aquelas com volume inferior a 0,5cm<sup>3,82</sup>.

Por último, a mortalidade por paratireoidectomia, definida como morte no primeiro mês após a cirurgia, é baixa: 0,15% nas séries japonesas e 3,1% nas americanas<sup>79</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 5): v2-v8.
- St. John A, Thomas MD, Davies CP *et al*. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxy vitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61: 422-427.
- Nolan CR. Phosphate binder therapy for attainment of K/DOQI bone metabolism guidelines. *Kidney Int Suppl* 2005; 96: S7-S14.
- Rodriguez M, Cañadillas S, Lopez I *et al*. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 164-168.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, S Karge: Basel, 2002.
- Stein MS, Packham DK, Ebeling PR *et al*. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 515-522.
- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-175.
- Druke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 28-31.
- Vanholder R, De Smet R, Jacobs V *et al*. Uraemic toxic retention solutes depress polymorphonuclear response to phagocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1271-1278.
- Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A *et al*. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 933-938.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW *et al*. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
- Barreto D, Barreto F, Carvalho A *et al*. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int* 2005; 67: 1576-1582.
- Gallieni M, Cucciniello E, D'Amaro E *et al*. Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol* 2002; 15: 165-170.
- Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862-865.
- Billa V, Zhong A, Bargman J *et al*. High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 315-321.
- Araújo S, Ambrosioni P, Lobão R *et al*. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl* 2003; 85: S54-S56.
- Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, Divine GW. Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 330-334.
- Malberti F, Marcelli D, Conte F *et al*. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1242-1248.
- Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 2): S107-S114.
- Mallik NK, Gokal R. Haemodialysis. *Lancet* 1999; 353: 373-742.
- Noordzij M. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2513-2520.
- Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 2): S66-S70.
- Alfrey AC, Mishell JM, Burks J *et al*. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic renal hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Organs* 1972; 18: 257-261.
- Pierides AM, Edwards WG, Cullum UX *et al*. Hemodialysis encephalopathy with osteomalatic fractures and muscle weakness. *Kidney Int* 1980; 8: 115-124.

25. Spiegel DM. The role of magnesium binders in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 333-336.
26. Oe PL, Lips P, Van der Meulen J *et al*. Long term use of magnesium hydroxide as a phosphate binder in patients in hemodialysis. *Clin Nephrol* 1987; 28: 180-185.
27. O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M *et al*. Substitution of aluminum salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphatemia. *Lancet* 1986; 1: 880-882.
28. Parsons V, Baldwin D, Moniz C, Marsden J. Successful control of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis using magnesium carbonate and calcium carbonate as phosphate binders. *Nephron* 1993; 63: 379-383.
29. Delmez JA, Kelber J. Magnesium carbonate as a phosphate binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 1996; 49: 163-167.
30. Guillot AP, Hood VL, Runge CF, Gennari FJ. The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1982; 30: 114-117.
31. Slatopolsky E, Weerts C, Lopes-Hilker S *et al*. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-161.
32. Muhammedi MA, Piraino B, Rault R *et al*. Iatrogenic hypercalcemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1991; 36: 258-261.
33. Emmet M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl* 2004; 90: S25-S32.
34. Emmet M, Sirmon M, Kirkpatrick W *et al*. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 5: 544-550.
35. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA *et al*. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 690-695.
36. Savica V, Calò LA, Monardo P *et al*. Phosphate binders and management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2065-2068.
37. Carvalho AB. Osteodistrofia renal. *J Bras Nefrol* 2004; 26(Suppl 1): 29-39.
38. Burke SL, Slatopolsky EA, Goldeberg DI, Renagel, a novel calcium- and aluminum-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1640-1644.
39. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM *et al*. Renagel: a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
40. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. The RenaGel Study Group: RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum- free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
41. Quinibi WY, Hootkins RE, Mc Dowell LL *et al*. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 65: 1914-1926.
42. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM *et al*. Poly (allylamine hydrochloride) (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
43. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.
44. Braulin W, Zhorov E, Guo A *et al*. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.
45. Driieke TB. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". *Semin Dial* 2007; 20: 329-332.
46. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2809-2813.
47. Hart HE, Greenberg J, Lewin R *et al*. Metabolism of lanthanum and yttrium chelates. *J Lab Clin Med* 1955; 46: 182-192.
48. Lacour B, Lucas A, Auchere D *et al*. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67: 1062-1069.
49. de Freitas D, Donne RL, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate – a first line phosphate binder. *Semin Dial* 2007; 20: 325-328.
50. Sack M. Fosrenol is well tolerated in patients requiring hemodialysis: results of phase I clinical trial (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 386.
51. Hutchison AJ. Improving phosphate-binder therapy as a way forward. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 1): 19-24.
52. Finn WF, Joy MS. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 657-664.
53. Damment SJP, Gill M. The pharmacokinetics and tissue distribution of lanthanum carbonate, a new non-aluminum, non-calcium phosphate binder (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 204A.
54. Damment SJP, Webster I. The pharmacology of lanthanum carbonate: a new non-aluminum, non-calcium phosphate binder 2003 (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 204A.
55. Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 863-867.
56. Hsu CH, Patel SR, Young EW. New phosphate binding agents: ferric compounds. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1274-1280.
57. Yang WC, Yang CS, Hou CC *et al*. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 265-270.
58. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
59. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA *et al*. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-1865.
60. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 10-19.
61. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G *et al*. Pulse oral versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. *Nephron* 1997; 77: 267-272. Erratum in: *Nephron* 1998; 79: 509.
62. Martin KJ, González EA, Gellens ME *et al*. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-Nor-1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>. *Am J Kidney Dis* 1998; 4: S61-S66.
63. Sprague SM, Llach F, Amdahl M *et al*. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-1490.
64. Frazão JM, Elangovan L, Maung HM *et al*. Intermitent doxercalciferol (1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>2</sub>) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 550-561.
65. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 4): S1-S201.
66. Gogusev J, Duchambon P, Hory B *et al*. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336.
67. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-F264.
68. Ramirez JA, Goodman WG, Gornbein J *et al*. Direct in vivo comparison of calcium regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1489-1494.
69. Ureña P. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism caused by chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2006; 16: 253-258.
70. Gal-Moscovici A, Sprague SM. The role of calcimimetics in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006; 104: S68-S72.
71. Driieke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1828-1839.
72. Block GA, Martin KJ, De Francisco ALM *et al*. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-1525.

73. Lindberg JS, Culleton B, Wong G *et al.* Cinacalcet HCL, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-807.
74. Moe S, Cunningham J, Bommer J *et al.* Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2186-2193.
75. Moe S, Chertow GM, Coburn JW *et al.* Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67: 760-771.
76. Cunningham J, Danese M, Olson K *et al.* Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and death-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793-1800.
77. Tanenbaum ND, Quarles LD. Bone disorders in chronic kidney disease. In Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC (eds). *Primer on Kidney Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2005, pp 502-512.
78. Jofre R, Gómez JML, Menárguez J *et al.* Parathyroidectomy: Whom and When? *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 85): S97-S100.
79. Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Upsala J Med Sci* 2006; 111: 277-292.
80. Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M *et al.* Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1999; 73(Suppl): S65-S69.
81. Schlosser K, Veit JA, Witte S *et al.* Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial. In: [www.trialsjournal.com/content/8/1/22](http://www.trialsjournal.com/content/8/1/22).
82. de Barros Gueiros JE, Chammas MC, Gerhard R *et al.* Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 657-663.



# MECANISMOS INFLAMATÓRIOS ENVOLVIDOS NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR E DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Andréa Stinghen  
Aline Hauser  
Roberto Pecoits Filho



## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é um fator de risco independente e responsável pela mortalidade prematura em mais de 50% dos pacientes submetidos à diálise<sup>1</sup>. Estima-se que o risco de doença cardiovascular em um paciente renal crônico de 30 anos de idade seja equivalente ao risco estimado para um indivíduo com função renal normal aos 70 anos de idade, apesar de variações geográficas ainda não bem esclarecidas<sup>2</sup>. Embora a prevalência dos clássicos fatores de risco de Framingham seja alta no contexto da doença renal crônica, a extensão e a gravidade das complicações cardiovasculares é claramente desproporcional ao perfil de risco subjacente; portanto, a alta prevalência desses fatores de risco não é o suficiente para justificar a mortalidade observada na doença renal crônica<sup>3</sup>. Assim, recentemente, maior ênfase tem sido dada para fatores de risco não tradicionais, como a inflamação e o estresse oxidativo, todos fenômenos comuns na doença renal crônica e que parecem estar envolvidos no processo de aterosclerose, especialmente na presença dessa doença<sup>4,5</sup>. Ainda que a doença cardiovascular não-aterosclerótica possa também contribuir para a alta taxa de mortalidade cardiovascular na renal crônica, evidências sugerem que possa existir um estado de aterogênese acelerada na nefropatia crônica<sup>6</sup>.

Pacientes com doença renal crônica que manifestam níveis altos e constantes de marcadores inflamatórios na circulação são altamente suscetíveis ao desenvolvimento de doença cardiovascular<sup>7</sup>, entretanto os me-

canismos que medeiam essa suscetibilidade ainda não estão bem definidos<sup>8</sup>. Na doença renal crônica em estágio avançado, fica evidente que um número de fatores relacionados à diálise, como a bioincompatibilidade do capilar e a qualidade da água, e uma série de fatores não relacionados à diálise, como as infecções crônicas, podem contribuir para um estado de inflamação crônica<sup>8</sup>. A redução da função renal por si só pode estar associada com a resposta inflamatória, dado que os níveis aumentados de citocinas plasmáticas pró-inflamatórias, principalmente a interleucina-6, e outros marcadores de inflamação sistêmica como a proteína C-reativa e fibrinogênio são observados tanto em insuficiência renal leve<sup>9</sup>, como em estados avançados da doença na fase pré-dialítica<sup>10</sup>. Alguns estudos sugerem que os marcadores inflamatórios correlacionam-se negativamente com o ritmo de filtração glomerular, ou seja, quanto mais avançada a doença renal crônica, mais elevado é o nível plasmático desses marcadores, e que eles se encontram aumentados mesmo em pouca ou nenhuma evidência de doença cardiovascular<sup>11</sup>.

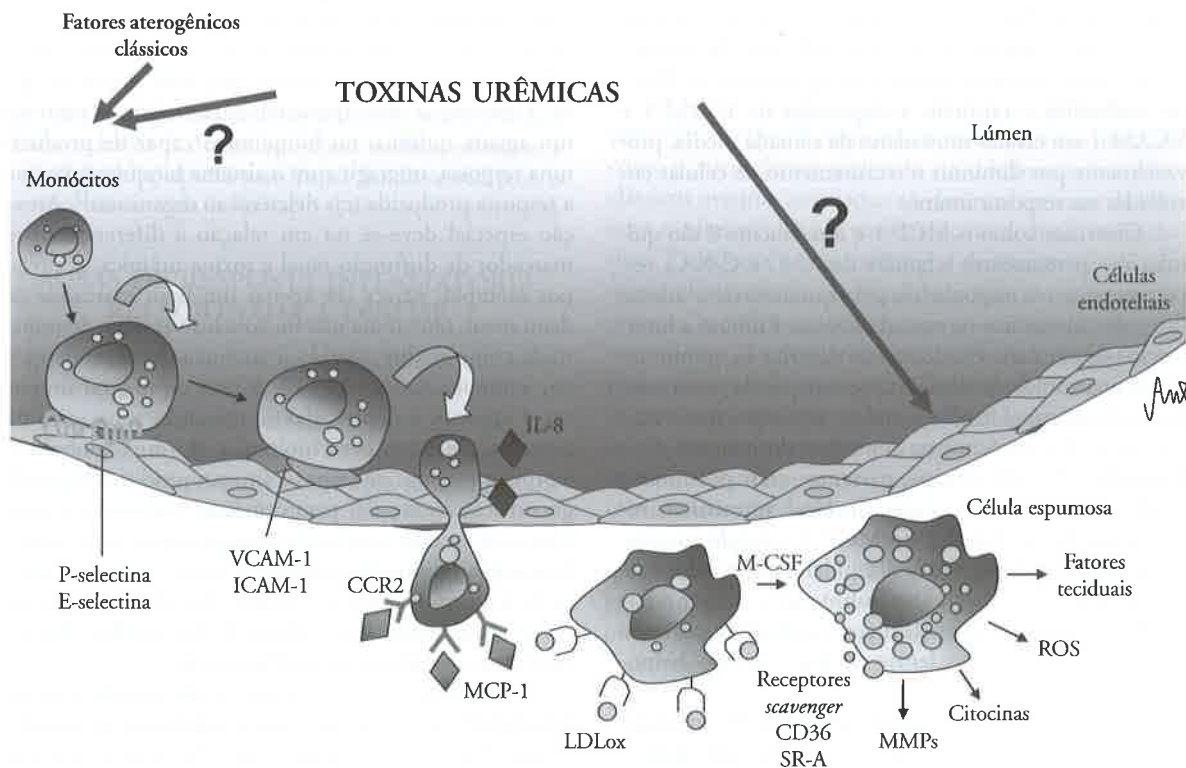
Não mais do que 10 ou 15 anos atrás, o depósito de colesterol na aterosclerose era considerado um processo passivo e degenerativo ligado ao envelhecimento, que era acelerado na presença de fatores de risco clássicos. Até então, a aterosclerose era vista como um "problema mecânico" exclusivo. Nesse contexto, terapias como a cirurgia de revascularização e as intervenções percutâneas eram consideradas as únicas abordagens terapêuticas apropriadas para pacientes com manifesta-

ções clínicas, não se valorizando aspectos funcionais do processo de geração da placa aterosclerótica. Porém, achados recentes indicam que a gênese e a progressão das lesões arteriais estão intimamente ligadas a um processo inflamatório<sup>12</sup>.

Muitos trabalhos sobre os mecanismos inflamatórios na uremia têm focado a atenção em células, como os monócitos e os macrófagos, e recentes evidências sugerem que o endotélio vascular desempenha um importante papel tanto como alvo, quanto fator amplificador da resposta inflamatória<sup>13</sup>. O endotélio vascular, como um tecido ativo e dinâmico, regula várias funções na região vascular, incluindo regulação do tônus vascular, manutenção da circulação sanguínea, coagulação e resposta inflamatória. Dessa forma, a inflamação vascular poderia contribuir de maneira mais efetiva do que a resposta celular de monócitos e macrófagos para a manutenção da inflamação sistêmica crônica, visto que esses possuem um tempo de meia-vida curto, além de constantemente ocorrer a migração dos monócitos para os tecidos<sup>14</sup>. A disfunção endotelial é um evento comumente descrito na insuficiência renal, tanto crônica como aguda, assim como em estágio final de todas as doenças renais. Acredita-se que o acúmulo de toxinas urêmicas (representadas por uma série de compostos orgânicos e peptídeos), devido à perda ou diminuição da função

renal, pode levar a uma resposta inflamatória endotelial<sup>15,16</sup>. De fato, a exposição do endotélio a essas toxinas (uma manifestação de toxicidade urêmica) leva a modificações no fenótipo celular, fazendo com que as células endoteliais respondam com a produção de moléculas pró-inflamatórias<sup>17,18</sup>.

A resposta inflamatória endotelial, permitindo o fluxo de macromoléculas e células para a parede arterial, iniciam e promovem um papel essencial no início e progressão da aterosclerose, resultando na formação, no desenvolvimento e na ruptura da placa e nos subsequentes eventos vasculares. Adicionalmente, eventos paralelos como a calcificação vascular também podem ser mediados pela resposta inflamatória do vaso<sup>19</sup>. A interação dos monócitos com o endotélio vascular durante a inflamação ocorre por meio de várias etapas, envolvendo o rolamento mediado pela selectina, a adesão leve mediada por moléculas de adesão, como a *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1) e a *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), e a subsequente adesão firme mediada por quimiocinas, como a *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) e a interleucina-8 (Fig. 36.1)<sup>20</sup>. Monócitos aderentes ao endotélio migram através da camada íntima, transformam-se em macrófagos e fagocitam lipídios, tornando-se células espumosas ou *foam cells*. Esse mecanismo dinâmico e controlado con-



**Figura 36.1** – Eventos inflamatórios envolvidos na resposta vascular à doença renal crônica. A toxicidade urêmica associada a fatores aterogênicos clássicos faz com que as células endoteliais expressem em sua superfície moléculas de adesão que permitem, aos monócitos sanguíneos, rolar (P-selectina e E-selectina) e aderirem-se à camada íntima (VCAM-1 e ICAM-1), estimulados por um gradiente quimiotático versus haptotático mediado por quimiocinas (interleucina-8 e MCP-1). Os monócitos diferenciam-se em macrófagos, expressam receptores *scavengers* e englobam partículas lipídicas (LDLox), tornando-se *foam cells*, capazes de secretar citocinas, fatores teciduais, radicais livres de oxigênio (ROS) e metaloproteinases (MMPs).

tribui para o crescimento e expansão das lesões, e o recrutamento de monócitos participa diretamente na desestabilização da placa aterosclerótica, resultando em complicações associadas a taxas significativas de morbidade e mortalidade. Dessa forma, cada vez mais é maior o número de evidências geradas por estudos clínicos e experimentais que sugerem que os estágios precoces da aterosclerose (representados pela inflamação vascular e disfunção endotelial) são extremamente importantes, pois nesses estágios as intervenções seriam potencialmente mais bem-sucedidas<sup>21</sup>.

Várias citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na resposta aterogênica, entre elas o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6. Ambas regulam a produção de proteínas de fase aguda, têm efeitos no metabolismo de lipídios e carboidratos, além de regular a adesão vascular, principalmente a expressão de moléculas de adesão como VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina<sup>22-24</sup>. Estudos sugerem que a ativação endotelial e a inflamação ocorram na aterosclerose precoce e que altos níveis de moléculas de adesão são preditores dos eventos cardiovasculares na doença renal crônica<sup>25</sup>. Recentemente, foi demonstrado que níveis plasmáticos elevados de sVCAM-1 e especialmente sICAM-1 são preditores independentes de mortalidade em pacientes com doença renal crônica<sup>26</sup>. Concordando com as informações clínicas descritas, Bro *et al*<sup>27</sup> demonstraram que a aterosclerose relacionada a fatores urêmicos em camundongos *knockout* para apo-E -/- (o mais importante modelo animal de doença cardiovascular relacionado à renal crônica) aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio e também a expressão de ICAM-1 e VCAM-1 em células musculares da camada média, provavelmente por diminuir o recrutamento de células envolvidas na resposta imune.

Citocinas como o MCP-1 e interleucina-8 são quimiocinas pertencentes à família das C-C e C-X-C, respectivamente, e responsáveis pela quimiotaxia e adesão firme dos monócitos na camada íntima. Embora a interleucina-8 seja mais classicamente descrita na quimiotaxia de neutrófilos, evidências sugerem que ela possa também ter um papel fundamental no recrutamento e adesão firme de monócitos na superfície do endotélio<sup>28-30</sup>. Do ponto de vista clínico, pacientes com pós-infarto agudo do miocárdio e angina instável apresentam níveis plasmáticos elevados de MCP-1, estando associados a estados inflamatórios, dislipidemias e eventos cardiovasculares em pacientes submetidos à hemodiálise<sup>31,32</sup>, além de ser potencialmente um fator importante na progressão da aterosclerose em pacientes em hemodiálise<sup>33</sup>.

Dada a grande importância do endotélio em manter o equilíbrio em várias funções relacionadas principalmente a circulação sanguínea, hemostasia e inflamação, torna-se evidente que o teste das funções do endotélio vascular, em associação com vários marcadores de inflamação sistêmica e de estresse oxidativo, pode ser uma abordagem eficiente para avaliar o risco cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica<sup>24</sup>. Nessa

doença, vários marcadores de risco cardiovascular têm sido amplamente estudados, tais como proteína C-reativa, interleucina-6, TNF- $\alpha$  e, recentemente, moléculas de adesão, como VCAM-1, ICAM-1, e citocinas, como o MCP-1 e a interleucina-8<sup>24-26,33</sup>. Entretanto, ainda não está bem elucidado o papel dessas quimiocinas e moléculas de adesão na progressão da doença renal crônica associada à inflamação vascular. Estudos desenvolvidos em nosso laboratório vêm demonstrando que, com o desenvolvimento da doença renal crônica e conseqüente acúmulo de toxinas urêmicas, ocorra uma ativação da resposta inflamatória sistêmica (mediada por citocinas pró-inflamatórias) e especialmente vascular (endotelial). A agressão constante do endotélio a partir da interação entre toxinas urêmicas e células endoteliais, com alteração do fenótipo celular, poderia refletir, ao menos em parte, os níveis plasmáticos elevados de marcadores de inflamação vascular como MCP-1, interleucina-8, sICAM-1 e sVCAM-1 encontrados nesses pacientes e participar efetivamente da fisiopatologia da doença cardiovascular relacionada à renal crônica (Fig. 36.1).

### RESPOSTA INFLAMATÓRIA À TOXICIDADE URÊMICA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A síndrome urêmica é uma situação complexa decorrente do acúmulo de substâncias tóxicas que, sob condições normais, são filtradas pelos rins saudáveis. Toxicologicamente, para ser considerada uma toxina urêmica, a substância deve apresentar características como ser um agente químico ou bioquímico capaz de produzir uma resposta, interagir com o sistema bioquímico e que a resposta produzida seja deletéria ao organismo<sup>15</sup>. Atenção especial deve-se ter em relação à diferença entre marcador de disfunção renal e toxina urêmica. A uréia, por exemplo, parece ser apenas um bom marcador de dano renal, pois ainda não foi conclusivamente demonstrada como toxina, devido à ausência de resposta após seu acúmulo na circulação<sup>16</sup>. A lista de toxinas urêmicas é enorme e dentre elas se encontra uma série de proteínas de baixo peso molecular,  $\beta$ 2-microglobulina, leptina, proteínas de resposta imune, produtos finais de glicosilação avançada, paratormônio, carbonilas e produtos do estresse oxidativo, neurotoxinas como compostos guanidino e homocisteína. Esses elementos agem de forma a apresentar as características de uma substância tóxica e, assim, são capazes de desenvolver doença cardiovascular direta ou indiretamente<sup>16</sup>.

Outro importante fator para a ativação da resposta inflamatória é o efeito das toxinas urêmicas no sistema imune. Um exemplo de um grupo de toxinas urêmicas com efeitos pró-inflamatórios são os produtos finais de glicosilação avançada, resultante de reações entre grupamentos aldeídicos ou cetonas provenientes de carboidratos com aminoácidos. Em pacientes com doença renal crônica, é possível que um acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada, causados por diminui-



ção do ritmo de filtração glomerular, possa também promover a inflamação. De fato, uma correlação tem sido encontrada entre um tipo de produtos finais de glicosilação avançada, a pentosidina e a proteína C-reativa, tanto em pacientes renais<sup>22</sup> como em não-renais<sup>34</sup>. Experimentos *in vitro*<sup>35</sup> mostram que os produtos finais de glicosilação avançada podem estimular uma resposta inflamatória por meio de receptores celulares para esses compostos (RAGE) e promover a ativação da via do fator nuclear -  $\kappa$ B.

A síndrome urêmica induz mudanças no subendotélio vascular, caracterizadas pela perda da interação entre as células endoteliais e perda da manutenção da rede de fibrila que constitui o vaso, sendo que a uremia inibe a síntese de óxido nítrico nas células endoteliais. Níveis séricos de glicoproteínas endoteliais, tais como fator de von Willebrand, ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e trombosmodulina solúvel, estão aumentados na uremia, e ainda uma aparente incapacidade do endotélio em liberar t-PA parece predispor a situações de trombose<sup>16</sup>. A hiper-homocisteinemia tem sido associada com a disfunção endotelial, como tem sido demonstrado por uma expressão aumentada de moléculas de adesão e de fatores teciduais, assim com por um extravasamento de leucócitos. Produtos de oxidação são os principais responsáveis pela oxidação da lipoproteína de baixa densidade, responsáveis pela alteração funcional da célula endotelial, reduzindo a expressão na célula endotelial da trombosmodulina, que é uma glicoproteína antitrombótica. Os níveis elevados de ácido oxálico na uremia deprimem a replicação e migração da célula endotelial, ou seja, reduzem funções importantes para a inibição da aterosclerose<sup>16</sup>. Assim, inúmeras toxinas urêmicas e suas células-alvo apresentam papel fundamental para o desenvolvimento da inflamação e disfunção endotelial.

### CAUSAS DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA RELACIONADA À DIÁLISE

Mesmo sabendo-se que os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias estão aumentados antes do início da diálise, o procedimento de diálise por si só pode causar um acréscimo na atividade inflamatória. Sinais de inflamação são comumente observados tanto em pacientes em hemodiálise<sup>36,37</sup>, como naqueles em diálise peritoneal<sup>38,39</sup>, e que essas duas terapias de reposição da função renal têm efeitos similares na inflamação sistêmica. De qualquer forma, diversas evidências sugerem que procedimentos relacionados à diálise podem também contribuir para a resposta inflamatória. Haubitz *et al*<sup>40</sup> demonstraram que proteínas de fase aguda são produzidas durante a hemodiálise, provavelmente devido à liberação de citocinas, como consequência do contato do sangue com o dialisador. Schindler *et al*<sup>41</sup> sugeriram que a membrana dialisadora poderia desempenhar um papel na indução da resposta inflamatória durante o procedimento de diálise. Além disso, dados de Memoli *et al*<sup>42</sup> indicam um importante papel da pouca biocompatibilidade do cuprofano no aumento dos efeitos in-

flamatórios da interleucina-6. Finalmente, em pacientes hemodialisados com membranas de cuprofano, as células mononucleares do sangue periférico contêm citocinas pró-inflamatórias, assim como a resposta dessas células estimuladas por endotoxinas de pacientes em hemodiálise é muitas vezes maior do que em pacientes com doença renal crônica que estão em diálise, diálise peritoneal ou controles saudáveis<sup>43</sup>.

Dados da literatura descrevem que a qualidade da água usada para o preparo do dialisado<sup>44</sup> também pode contribuir para a inflamação. Todavia, a quantidade de produtos bacterianos do dialisado contaminado que entram no sangue do paciente depende do tipo de dialisado (celulose  $\times$  sintético) e permeabilidade (baixo fluxo  $\times$  fluxo com retrofiltração) da membrana de hemodiálise usada<sup>45</sup>. Em algumas circunstâncias, substâncias induzidas por citocinas podem penetrar em membranas dialisadoras intactas e contribuir para a inflamação crônica associada a tratamentos de hemodiálise prolongados. Por exemplo, fragmentos bacterianos gerados por biofilmes são capazes de atravessar a membrana de diálise e estimular uma resposta inflamatória no paciente<sup>46</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio de diversos estudos recentemente realizados, pode-se perceber que existe forte correlação entre a função renal (toxicidade urêmica) e a resposta inflamatória vascular (disfunção endotelial), agindo como um complexo mecanismo de resposta imune, e provavelmente envolvidos no alto risco em desenvolver alguns estados patológicos, especialmente no sistema cardiovascular, tais como a aterosclerose acelerada e a calcificação vascular, clássicos eventos associados ao desenvolvimento da doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. É evidente que as estratégias de tratamento disponíveis clinicamente na atualidade não são capazes de oferecer benefícios cardiovasculares satisfatórios aos pacientes com doença renal crônica. Somente uma visão mais aprofundada dos mecanismos envolvidos na doença cardiovascular com a presença de doença renal crônica poderão definir novas estratégias de prevenção e terapêutica, com impacto relevante na redução da morbimortalidade desse grupo de pacientes. Sob a luz do conhecimento adquirido até a atualidade, os mecanismos mais evidentes na fisiopatologia da doença cardiovascular associada à doença renal crônica (e, portanto, interessantes alvos de intervenções) são relacionados especialmente a inflamação, estresse oxidativo e calcificação vasculares.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl): S16-S23.
2. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B *et al*. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002; 20: 454-458.



3. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G *et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362.
4. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T *et al.* Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62: 1791-1798.
5. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-1538.
6. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Schriber BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance haemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
8. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1927-1939.
9. Shlipak MG, Fried LF, Crump C *et al.* Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87-92.
10. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease: a state of chronic inflammation and hyperleptinemia. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 527-528.
11. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL *et al.* Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.
12. Libby P, Ridker PM, Masugi A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
13. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 8A): 99S-106S.
14. Passerini AG, Polacek DC, Shi C *et al.* Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2482-2487.
15. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G *et al.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934-1943.
16. Cohen G, Glorieux G, Thornalley P *et al.* Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro towards a standardized approach for research on uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3381-3390.
17. Segal MS, Baylis C, Johnson RJ. Endothelial health and diversity in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 323-324.
18. Diaz-Buxo JA, Woods HF. Protecting the endothelium: a new focus for management of chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2006; 10: 42-48.
19. Massy ZA, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T *et al.* Uremia accelerates both atherosclerosis and arterial calcification in apolipoprotein E knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 109-116.
20. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med* 2002; 8: 1235-1242.
21. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
22. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P *et al.* Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212-1218.
23. Bolton CH, Downs LG, Victory JG *et al.* Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-1197.
24. Addabbo F, Mallamaci F, Leonardi D *et al.* Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3521-3526.
25. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1624-1630.
26. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O *et al.* Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1603-1610.
27. Bro S, Moeller F, Andersen CB *et al.* Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1495-1503.
28. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC *et al.* MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999; 398: 718-723.
29. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394: 894-897.
30. Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 353-363.
31. Ikeda U, Matsui K, Murakami Y, Shimada K. Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2002; 25: 143-147.
32. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P *et al.* Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 435-441.
33. Kusano KF, Nakamura K, Kusano H *et al.* Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. *Circ J* 2004; 68: 671-676.
34. Miyata T, Ishiguro N, Yasuda Y *et al.* Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and its relation with inflammatory markers. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; 244: 45-49.
35. Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, Wanner C. Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int* 2001; 59(Suppl 78): S32-S36.
36. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC *et al.* Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1): S28-S36.
37. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-636.
38. Yeun JY, Kaysen GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 923-927.
39. Wang AY, Sanderson J, Sea MM *et al.* Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 834-841.
40. Haubitz M, Schulze M, Koch KM. Increase of C-reactive protein serum values following haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 1990; 5: 500-503.
41. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452-459.
42. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B *et al.* Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417-424.
43. Pereira BJ. Cytokine production in patients on dialysis. *Blood Purif* 1995; 13: 135-146.
44. Tielemans C, Husson C, Schurmans T *et al.* Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49: 236-243.
45. Lonemann G. When good water goes bad: how it happens, clinical consequences and possible solutions. *Blood Purif* 2004; 22: 124-129.
46. Hoenich NA, Levin R. The implications of water quality in hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 492-497.

## USO DE MEDICAMENTOS ESTIMULADORES DA ERITROPOESE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA

Hugo Abensur



### INTRODUÇÃO

A anemia é uma complicação da doença renal crônica, sendo causada principalmente pela produção deficiente de eritropoetina pelos rins enfermos. Em um estudo multicêntrico nacional<sup>1</sup> envolvendo 401 pacientes portadores de doença renal crônica não-dialítica, acompanhados em cinco ambulatórios de tratamento conservador do país, verificou-se que a prevalência de anemia (hemoglobina < 11g/dL) foi de 18%, sendo de 8%, 13%, 20% e 39%, respectivamente, nos estágios 2, 3, 4 e 5 de doença renal crônica. Somente 7% desses pacientes estavam recebendo eritropoetina para tratamento da anemia. Portanto, nota-se que o tratamento da anemia da doença renal crônica não-dialítica com medicamentos estimuladores de eritropoese ainda é pouco difundido em nosso meio. O objetivo desse capítulo é discutir os resultados do emprego de medicamentos estimuladores de eritropoese tanto em animais de experimentação, como em pacientes com doença renal crônica não-dialítica, avaliando risco cardiovascular, progressão dessa doença e qualidade de vida. Por fim, os novos níveis alvos de hemoglobina, baseados nas diretrizes nacionais e americanas de tratamento da anemia na doença renal crônica, serão apresentadas.

### ESTUDOS EM ANIMAIS

Gretz *et al*<sup>2</sup> submeteram 24 ratos Sprague-Dawley à nefrectomia de 5/6; após três meses, metade dos ratos recebeu eritropoetina (grupo Epo) e outra metade não (grupo controle). O hematócrito aumentou de 38 para 44% no grupo Epo e no controle caiu de 38,5% para 35,5%. Cinco dos 12 ratos que receberam eritropoetina morreram antes de completar o estudo e não ocor-

reu nenhuma morte no grupo controle. Os animais do grupo Epo tiveram sobrevida significativamente menor em comparação ao controle ( $p = 0,01$ ). As mortes foram ocasionadas por uremia. A elevação de uréia e creatinina séricas foram precedidas por elevação da pressão sangüínea no grupo Epo. A progressão acelerada da doença renal crônica deveu-se provavelmente a uma elevação da pressão arterial não tratada. Os autores concluíram que eritropoetina, apesar de eficiente, deve ser empregada com grande cautela no período de tratamento conservador da doença renal crônica.

Garcia *et al*<sup>3</sup>, do grupo do Dr. Brenner, mostraram em ratos Munich-Wistar com ablação renal de 5/6 que a correção da anemia, com o emprego de eritropoetina, ocasionava maior grau de hipertensão arterial sistêmica, aumento da resistência das arteríolas eferentes e conseqüente aumento da pressão capilar glomerular, com proteinúria de maior intensidade e maior porcentagem de glomérulos esclerosados. Concluíram o trabalho sugerindo que o esforço na correção da anemia em pacientes pré-dialíticos poderia ser prejudicial para a função renal residual e também aumentar o risco e/ou a gravidade da hipertensão arterial.

Kohzuki *et al*<sup>4</sup> também empregaram o modelo de ablação de 5/6 em ratos SHR (que desenvolvem hipertensão arterial espontaneamente). Após quatro semanas da ablação, uma parte dos ratos passou a receber somente veículo; outra parte, eritropoetina 20UI/kg intraperitoneal; e outra, 100UI/kg por via intraperitoneal, as últimas duas vezes por semana por quatro semanas. A eritropoetina causou aumento significativo do hematócrito quando empregada em dose elevada. Ocorreu elevação dose-dependente da pressão arterial sistólica, da proteinúria e dos níveis séricos de uréia e

creatinina. Os autores concluíram que eritropoetina melhora a anemia e acelera gravemente a perda de função renal em ratos SHR com nefrectomia de 5/6.

Ruedin *et al*<sup>5</sup> montaram protocolo experimental empregando ratos Sprague-Dawley com ablação renal de 3/4, que incluía um grupo de ratos que receberam eritropoetina e medicação anti-hipertensiva concomitantemente. Nessa situação, a eritropoetina corrigiu a anemia desses ratos e não ocasionou aceleração do ritmo de perda da função renal residual.

Os estudos com animais mostraram claramente que a eritropoetina corrige a anemia da doença renal crônica, porém, se não for administrada concomitantemente terapia de correção da hipertensão arterial, pode ocorrer maior progressão dessa doença.

## ESTUDOS EM HUMANOS

Existem algumas evidências sugestivas de que a anemia seria um fator de risco independente para a progressão da doença renal crônica.

Uma reanálise dos dados do estudo RENAAL<sup>6</sup>, que empregou losartan em pacientes diabéticos tipo 2 com doença renal crônica, demonstrou que a anemia foi um fator de risco independente para progressão dessa doença. Os pacientes com níveis de hemoglobina menores que 11,2g/dL, comparados com os pacientes com níveis de hemoglobina maiores que 13,8g/dL, apresentaram risco 4,2 vezes maior de cursar com declínio da função renal.

A anemia decorrente da redução do número de néfrons parece contribuir para a piora do processo de fibrose tubulointersticial das nefropatias crônicas, por meio da hipóxia e do estresse oxidativo<sup>7</sup>. A anemia diminui o potencial antioxidante do sangue na vigência de geração aumentada de espécies reativas de oxigênio, acarretando efeitos deletérios às células tubulares<sup>7</sup>. Além disso, especula-se que a correção da anemia com eritropoetina, a qual possui atividade antiapoptótica, proteja contra a destruição das células tubulares decorrentes da apoptose, como demonstrado em outros tecidos em animais<sup>8</sup>.

De fato, nos últimos anos, alguns estudos com casuística pequena têm sugerido que a correção da anemia da doença renal crônica pode associar-se com evolução mais favorável da doença. Vários autores<sup>9-11</sup> observaram que a correção da anemia, com eritropoetina, aumentou a sobrevida funcional renal de pacientes com doença renal crônica, retardando o início da terapia renal substitutiva.

Gouva *et al*<sup>12</sup> avaliaram prospectivamente 88 pacientes não-diabéticos, anêmicos (hemoglobina entre 9 e 11,6g/dL) com doença renal crônica (creatinina sérica entre 2 e 6mg/dL). Esses pacientes foram divididos em dois grupos: no grupo 1 (n = 45), eritropoetina e reposição por via intravenosa de ferro foram administrados para atingir níveis sanguíneos de hemoglobina superiores a 13g/dL; e no grupo 2 (n = 43), o emprego de eritropoetina e ferro por via intravenosa foi feito apenas

quando a concentração de hemoglobina era inferior a 9g/dL. Após 22,5 meses de acompanhamento, verificou-se que os pacientes do grupo 2 permaneceram anêmicos e apresentaram maior velocidade de perda da função renal.

Recentemente, dois grandes estudos<sup>13,14</sup> foram realizados para verificar se o emprego de medicamentos estimuladores de eritropoese, nos pacientes portadores de doença renal crônica em tratamento conservador, corrigindo os níveis de hemoglobina, reduziria eventos cardiovasculares e diminuiria a progressão dessa doença.

O estudo CREATE<sup>13</sup> envolveu 603 pacientes com depuração de creatinina entre 15 e 35mL/min. O objetivo primário era verificar se a correção completa da anemia com eritropoetina (níveis de hemoglobina entre 13 e 15g/dL, grupo com hemoglobina normal) seria responsável por redução de um desfecho composto, caracterizado por oito eventos cardiovasculares, em comparação com um grupo de pacientes mantidos com níveis de hemoglobina entre 10,5 e 11,5g/dL. Nesse estudo, não houve diferença no número de eventos cardiovasculares entre os grupos. Inclusive, os pacientes com níveis maiores de hemoglobina iniciaram mais precocemente o programa de diálise. O único benefício da correção dos níveis de hemoglobina foi em termo de qualidade de vida.

O estudo CHOIR<sup>14</sup> envolveu 1.432 pacientes com doença renal crônica com depuração de creatinina entre 15 e 30mL/min. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu eritropoetina para manter nível de hemoglobina de 13,5g/dL e o outro grupo recebeu eritropoetina para manter nível de hemoglobina de 11,3g/dL. Nesse estudo, verificou-se que o grupo mantido com níveis maiores de hemoglobina apresentou maior número de eventos cardiovasculares e não apresentou melhor qualidade de vida, comparado ao grupo com menores níveis de hemoglobina.

Esses dois estudos não mostraram benefícios com a correção plena dos níveis de hemoglobina nos portadores de doença renal crônica. Portanto, as novas diretrizes, americanas<sup>15</sup> e nacionais<sup>16</sup>, para condução de anemia em pacientes com doença renal crônica preconizam manter os pacientes com níveis de hemoglobina entre 11 e 12g/dL.

Ainda, para mais esclarecimento desse assunto, os resultados do estudo TREAT, com darbopoetina, envolvendo 4.000 pacientes diabéticos tipo 2 com doença renal crônica, estão sendo aguardados pela comunidade nefrológica.

## CONCLUSÃO

A questão do tratamento da anemia dos pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador ainda não está plenamente esclarecida. As evidências indicam que a correção da anemia nessa situação não deve ser plena e sim parcial. As novas diretrizes sugerem a manutenção dos níveis de hemoglobina entre 11 e 12g/dL, enquanto aguardamos o resultado de novos estudos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canziani MEF, Bastos MG, Bregman R *et al.* Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 86-90.
2. Gretz N, Lasserre JJ, Meisinger E *et al.* Potential side-effects of erythropoietin. *Lancet* 1987; 1: 46.
3. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG *et al.* Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 85: 6142-6146.
4. Kohzuki M, Yasujima M, Kanasawa M *et al.* Effects of recombinant human erythropoietin on blood pressure and renal function in SHR with chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22(Suppl 1): S165-S166.
5. Ruedin P, Lemoine R, Bouillie M *et al.* Prevention of accelerated progression of renal failure induced by recombinant human erythropoietin in rat remnant kidney (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 828.
6. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D *et al.* RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63: 1499-1507.
7. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD *et al.* Contribution of anemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-66.
8. Siren AL, Fratelli M, Brines M *et al.* Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4044-4049.
9. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H *et al.* Reversal of anaemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-185.
10. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z *et al.* Beneficial influence of recombinant human erythropoietin for anaemia associated with chronic renal failure in pre dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 307-312.
11. Tápolyai M, Kadomatsu S, Perera-Chong M. r.hu-erythropoietin (EPO) treatment of pré-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. *BMC Nephrol* 2003; 4: 3.
12. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-760.
13. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N *et al.* CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
14. Singh AK, Szczech L, Tang K L *et al.* CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
15. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
16. Diretriz para o tratamento da anemia no paciente com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 29(Suppl 4): 4-32.
17. Mix TC, Brenner RM, Cooper ME *et al.* Rationale-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2005; 149: 408-413.



## EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DA VITAMINA D NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Sérgio Gardano Elias Bucharles

Simone Mikosz Gonçalves

Roberto Pecoits Filho



### INTRODUÇÃO

A vitamina D, é historicamente, conhecida como a “vitamina da luz do sol”. Mesmo seres vivos rudimentares, que habitam nosso planeta há milhões de anos, já produziam a vitamina D quando expostos à luz solar. O metabolito precursor da vitamina D (ergosterol ou 7-deidrocolesterol) é uma molécula relativamente rígida, lipossolúvel e formada por um complexo de quatro anéis. Com a exposição aos raios ultravioleta, essa estrutura mais rígida torna-se flexível e um dos seus anéis se abre, permitindo a incorporação de vários íons, incluindo o cálcio, o que provavelmente configura um mecanismo importante do ponto de vista evolucionar, colaborando para o desenvolvimento do endoesqueleto nos seres vivos<sup>1</sup>.

A vitamina D na sua forma ativada (1,25-diidroxivitamina D) é gerada a partir de seus precursores colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) e ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), obtidos a partir da dieta, enquanto uma fração significativa dela é sintetizada através da foto conversão do 7-deidrocolesterol na pele exposta à insolação (raios ultravioleta). Funções hepática e renal adequadas são necessárias para que esses precursores sejam convertidos na forma biologicamente ativa da vitamina D. No fígado ocorre a primeira hidroxilação, a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), e no rim, um segundo grupo hidroxil é associado, formando a 1,25-diidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)<sup>1</sup>.

Uma evidência da importância da exposição regular à luz solar no metabolismo da vitamina D veio com a revolução industrial da Europa nos séculos XVII e XVIII. Com a maior concentração populacional nas cidades e a crescente poluição do ar, a exposição das crianças à luz solar tornou-se deficiente e, como consequência, um número cada vez maior delas apresentava atraso

de crescimento e deformidades esqueléticas, que posteriormente foram qualificadas como raquitismo. Diferentemente, as crianças que viviam nos campos e eram expostas ao sol não apresentavam essas alterações<sup>1</sup>. O raquitismo passou então a assolar os Estados Unidos e todo o norte da Europa, acometendo até 90% das crianças em algumas regiões. A partir dessa época, destacou-se a importância da fortificação dos alimentos com vitamina D na prevenção das doenças ósseas. Infelizmente, após a Segunda Guerra Mundial, esse processo não foi adequadamente monitorizado e quantidades excessivas de vitamina D foram adicionadas a diversos produtos derivados do leite, causando uma epidemia de intoxicação por vitamina D. Isso limitou a suplementação de vitamina D nos alimentos, persistindo apenas na margarina e alguns cereais<sup>1</sup>.

Os primeiros relatos da importância do déficit da 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol) na fisiopatologia da doença renal crônica datam dos anos 60 e 70<sup>2</sup>. Com os avanços do tratamento dialítico e do transplante renal, a sobrevida dos pacientes com doença renal crônica aumentou substancialmente e os distúrbios do metabolismo mineral puderam ser mais bem estudados. Trabalhos confirmaram a eficácia do calcitriol na prevenção e tratamento da osteodistrofia renal em pacientes dialíticos, interferindo na atividade das glândulas paratireóides<sup>2</sup>. O uso do calcitriol na doença renal crônica tem sido norteado por parâmetros clínicos e laboratoriais, diretamente relacionados ao controle do cálcio, fósforo e paratormônio.

Atualmente, têm-se destacado outros efeitos da vitamina D com repercussões em outros sistemas, aumentando a morbimortalidade na doença renal crônica<sup>3-5</sup>. Este capítulo tem como objetivo destacar essas diferen-

tes ações da vitamina D na doença renal crônica, além da sua participação no metabolismo mineral, como nos sistemas imune, cardiovascular e metabolismo de carboidratos.

## AÇÕES SISTÊMICAS DA VITAMINA D

A descoberta de que a maior parte das células no organismo humano expressa receptores para vitamina D (Quadro 38.1) e de que alguns tecidos dispõem do maquinário enzimático necessário para converter a 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D levou à reavaliação das funções sistêmicas da vitamina D<sup>6</sup>. Para entendê-los, torna-se necessária uma revisão breve dos mecanismos celulares envolvidos na ação biológica da vitamina D.

Quadro 38.1 – Distribuição tecidual de receptores para vitamina D.

Sistemas	Tecido
Endócrino	Paratireóides, células β do pâncreas
Cardiovascular	Células musculares, miócitos cardíacos
Musculosquelético	Osteoblastos, condrócitos, músculo estriado
Gastrointestinal	Esôfago, estômago e intestinos
Hepático	Hepatócitos
Renal	Túbulos, aparelho justaglomerular, podócitos
Reprodutor	Testículos, ovários, útero
Imunológico	Células T e B, medula óssea
Respiratório	Células alveolares pulmonares
Epidérmico	Queratinócitos, folículos pilosos
Nervoso central	Neurônios cerebrais

A vitamina D interage com seu receptor nuclear, desencadeando a resposta de transcrição gênica nos mais variados tipos celulares. Os receptores de vitamina D, assim como outros membros da família de receptores nucleares, são compostos de diversos domínios estruturais, como para a ligação do calcitriol, do DNA, entre outros<sup>7</sup>. No citoplasma celular, esse complexo formado pelo receptor de vitamina D e pela vitamina D é translocado para o núcleo no qual se liga ao receptor X para ácido retinóico, levando a estimulação gênica e fenômenos de transcrição<sup>8</sup>.

É importante manter os níveis adequados de 25(OH)D, fornecendo substrato suficiente para que a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase converta essa forma inativa em calcitriol. Sabemos que o calcitriol participa, de forma direta ou indireta, da ativação de cerca de 200 genes, entre os quais se destacam os responsáveis pelos processos de diferenciação, proliferação, apoptose e angiogênese celular<sup>9,10</sup>. Assim, como descrito anteriormente, a vitamina D age em outros sistemas além do esquelético, como se segue.

### SISTEMA IMUNOLÓGICO

Sabe-se que, quando monócitos e macrófagos são expostos a algumas bactérias, há um aumento na produ-

ção de calcitriol, que por sua vez aumenta a síntese de catelicidina, um potente peptídeo que promove a destruição de agentes infecciosos. O calcitriol, produzido pelos monócitos e macrófagos, tem uma ação local ativando os linfócitos T, os quais regulam a síntese de citocinas, e os linfócitos B, que regulam a síntese de imunoglobulinas. Na deficiência de 25(OH)D, essa resposta imune fica inadequada, propiciando o aparecimento de formas mais graves de algumas doenças como a tuberculose, enquanto níveis altos de 25(OH)D diminuem o risco de aparecimento de vários tumores<sup>6,11</sup>.

Populações que vivem em latitudes elevadas e com menor exposição ao sol apresentam maior risco de neoplasias como câncer colorretal, linfoma de Hodgkin, tumores de próstata, mama, pâncreas e ovário<sup>6</sup>. Estudos prospectivos e retrospectivos indicam que baixos níveis de 25(OH)D estão associados com risco 30 a 50% maior de desenvolvimento de tumores malignos, além de maiores taxas de mortalidade em decorrência dessas neoplasias<sup>6,11,12</sup>. A provável explicação para esses fatos é a de que tecidos como cólon, mama, próstata e outros também são capazes de produzir calcitriol localmente, mantendo ativação adequada dos genes p21 e p27 que controlam os processos de diferenciação e proliferação celular, prevenindo o desenvolvimento de neoplasias. Postula-se que, diante de uma célula maligna, o calcitriol pode induzir sua apoptose e prevenir angiogênese local, reduzindo sua sobrevida<sup>13</sup>.

### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Esse sistema funciona como uma cascata regulatória e desempenha importante papel no controle da pressão arterial, no balanço hídrico e eletrolítico. O primeiro componente dessa cascata e que age como fator limitante para as ações adequadas desse sistema é a renina, uma protease sintetizada e secretada pelo aparelho justaglomerular. Outro componente da cascata, a angiotensina II, exerce várias ações em muitos órgãos e uma ativação inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona está associada com hipertensão arterial, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral. Dessa forma, é importante manter uma regulação rigorosa da síntese e secreção de renina, estimulada por prostaglandinas, óxido nítrico e adrenomedulina, e inibida por angiotensina II, endotelina, vasopressina e adenosina. A estimulação da secreção de renina é mediada por aumento intracelular de AMPcíclico e/ou diminuição intracelular de cálcio, geralmente acompanhado por aumento na transcrição gênica da renina.

Estudos epidemiológicos e clínicos têm sugerido uma relação inversa entre calcitriol e pressão arterial e/ou atividade da renina plasmática em pessoas normotensas e hipertensas<sup>14-16</sup>. Em alguns casos, o tratamento com calcitriol diminui a atividade plasmática da renina, níveis de angiotensina II, pressão arterial e hipertrofia miocárdica<sup>17,18</sup>. Além disso, essas anormalidades podem ser corrigidas ou diminuídas com o uso de captopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina) ou lo-

sartana (bloqueador do receptor da angiotensina II). Essas são observações importantes, levando à hipótese de que a vitamina D talvez seja um regulador negativo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mas o mecanismo fisiopatológico permanece ainda desconhecido.

### SISTEMA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular é responsável por aproximadamente 50% da mortalidade nos pacientes com doença renal crônica. Isso se deve ao fato de que, além dos fatores de risco tradicionais na população em geral, há outros fatores de risco próprios da uremia, como a hiperfosfatemia, produto cálcio/fósforo elevado, anemia, estresse oxidativo e inflamação crônica<sup>19</sup>. No passado, atribuía-se à doença coronariana a maior causa de mortalidade cardíaca, mas hoje se considera a presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva como risco cardiovascular elevado. A fisiopatologia da hipertrofia de ventrículo esquerdo na doença renal crônica não está completamente elucidada, mas estão envolvidos fatores como hipertensão, anemia e sobrecarga crônica de volume. Recentemente, tem-se sugerido um provável papel da vitamina D na doença cardiovascular. A deficiência de 25(OH)D está associada a anormalidades circulatórias e eventos cardiovasculares, independentemente dos distúrbios do metabolismo mineral<sup>20,21</sup>. Por outro lado, o tratamento com análogos da vitamina D parece diminuir a hipertrofia de ventrículo esquerdo nos pacientes em diálise, reduzindo a mortalidade.

Como citamos anteriormente, o tecido cardíaco é um dos muitos que possuem receptores de vitamina D e é afetado em alterações do metabolismo da vitamina D. Estudos experimentais mostram o papel da vitamina D na contração, proliferação e maturação da célula cardíaca e expressão do colágeno<sup>22</sup>. Esses resultados sugerem que a vitamina D pode ter um papel na manutenção do tônus vascular e débito cardíaco, mas não pode ser atribuído só a sua depleção, principalmente considerando a associação existente entre hipertensão e hipocalcemia<sup>23</sup>.

### METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Com relação ao controle glicêmico, existem dados de literatura que sugerem que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para a intolerância à glicose. Níveis séricos baixos de 25(OH)D foram encontrados em pacientes diabéticos, comparados a controles saudáveis<sup>24</sup> e em pacientes com hipersecreção de insulina após testes de sobrecarga com glicose<sup>24,25</sup>. Além disso, mostrou-se que a suplementação de vitamina D em crianças reduz o risco de *diabetes mellitus* tipo 1, assim como elevada ingestão de vitamina D no período gestacional reduz o desenvolvimento de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas no puerpério<sup>24</sup>. Outros estudos evidenciam a associação entre deficiência de vitamina D e resistência à ação da insulina, redução na produção de insulina e síndrome metabólica, sendo que a suplementação de vitamina D e cálcio pode reduzir o risco de diabetes tipo 2 em mulheres<sup>26</sup>.

### VITAMINA D: VALORES NORMAIS, DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA

O método de dosagem de vitamina D (25(OH)D) frequentemente utilizado é o da quimioluminescência (DiaSorin LIAISON)<sup>27,28</sup>. Embora não exista um consenso sobre os níveis séricos ideais de vitamina D, a maioria dos especialistas concorda que a deficiência de 25(OH)D se refere a níveis séricos menores que 20ng/mL. Na prática clínica não utilizamos a dosagem de calcitriol, visto que tem uma meia-vida plasmática inferior a 4 horas e sua concentração é 1.000 vezes menor do que a da 25(OH)D<sup>1</sup>. Além disso, nas situações em que ocorre deficiência de calcitriol, existe um aumento compensatório na secreção do paratormônio, estimulando os rins a produzirem mais calcitriol. Assim, sua dosagem pode estar normal ou até mesmo elevada, induzindo ao erro ao classificar um paciente como suficiente ou insuficiente. Ainda que a faixa de normalidade para dosagem de 25(OH)D seja relativamente ampla (20-100ng/mL), os níveis preferenciais devem estar entre 30 e 60ng/mL.

O transporte intestinal de cálcio pode ser elevado entre 45 e 65%, quando os níveis séricos de 25(OH)D passam de 20 para 32ng/mL<sup>29</sup>, indicando que níveis entre 21 e 29ng/mL podem ser considerados de relativa insuficiência, abaixo de 20ng/mL, de deficiência e igual ou maior que 30ng/mL suficientes<sup>6</sup>. Intoxicação pela vitamina D não é frequentemente vista e ocorre geralmente em níveis séricos acima de 150ng/mL<sup>1</sup>. Baseando-se nessas definições e achados de diversos estudos, acredita-se que um percentual significativo da população mundial apresente deficiência ou insuficiência de vitamina D<sup>30,31</sup>.

Especificamente na população de pacientes com doença renal crônica, especialmente aqueles em terapia hemodialítica, existem estudos clínicos avaliando a prevalência de deficiência de vitamina D<sup>32-35</sup>, que pode alcançar cifras de 75% ou mais, e que são crescentes com a perda da função renal. Nos pacientes em diálise peritoneal, a prevalência de deficiência de vitamina D também é bastante significativa, sendo agravada por perdas pelo efluente<sup>36</sup>.

### POTENCIAIS AÇÕES PLEIOTRÓPICAS DA VITAMINA D NA E SUA RELEVÂNCIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

É bem estabelecido o papel da vitamina D na homeostase do cálcio, e junto com o paratormônio regula o transporte de cálcio no rim e intestino e a mineralização óssea. Entretanto, vimos, pela vasta distribuição dos receptores de vitamina D em outros tecidos, que essa apresenta ações adicionais, não diretamente relacionadas ao metabolismo mineral (Fig. 38.1). Essas ações, por estarem intimamente vinculadas à fisiopatologia das miocardiopatias, aterosclerose e resposta imune, são altamente relevantes na população com doença renal crônica, cujas principais causas de morbimortalidade são justamente de causas cardiovasculares e infecciosas.

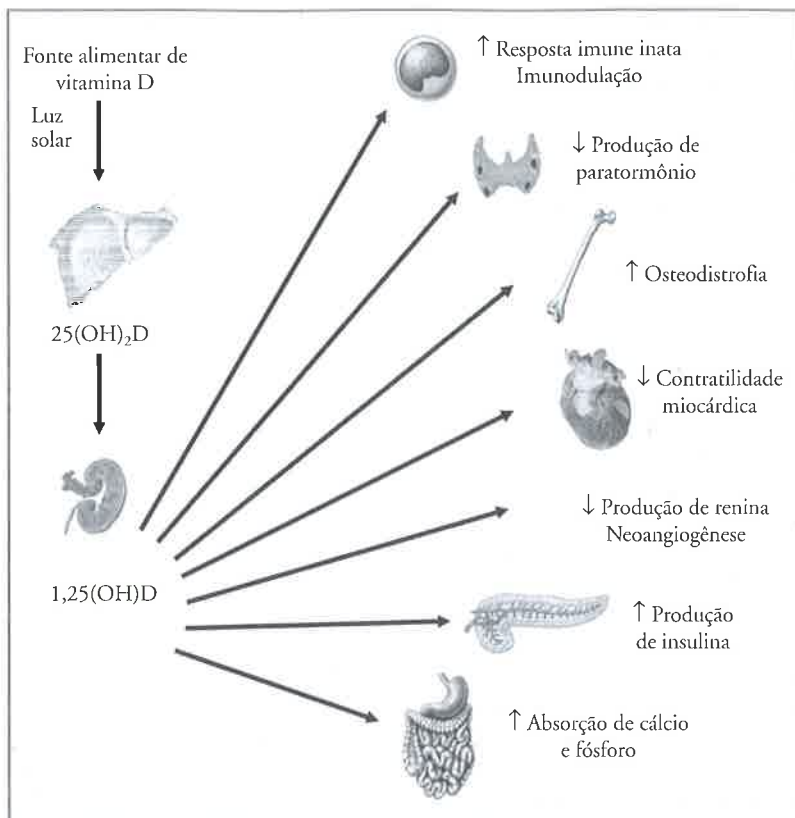


Figura 38.1 – Representação esquemática dos potenciais efeitos pleiotrópicos da vitamina D.

Primeiramente, o déficit de vitamina D provoca o desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo e hipertensão arterial, por modulação inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com impacto na mortalidade. Estudos experimentais têm demonstrado que a deficiência de vitamina D em ratos leva a alterações do paratormônio e estão relacionadas à hipertrofia do ventrículo esquerdo e doença arterial coronariana, mesmo na ausência de disfunção renal<sup>37</sup>. Além disso, em pacientes com doença renal crônica, a correção do déficit de vitamina D associa-se com melhora na contratilidade miocárdica e da disfunção diastólica.

Como uma característica importante da arteriopatia da doença renal crônica é a calcificação difusa e intensa, as conseqüências do déficit de vitamina D no processo de calcificação (independente da sua ação na homeostase do cálcio) são relevantes. De fato, a alteração da síntese de osteocalcina pelos osteoblastos e a liberação da expressão de colágeno tipo I e sialoproteína óssea, na vigência de déficit de vitamina D, favorecem a calcificação da matriz extracelular e das paredes vasculares.

Da mesma forma, o processo inflamatório está intimamente envolvido no desenvolvimento das doenças cardíaca e vascular peculiares da uremia, e a vitamina D parece desempenhar um papel importante na modulação dessa resposta imune. Primeiramente, a vitamina D inibe parte do processo inflamatório que funciona como gatilho para a gênese da doença aterosclerótica<sup>4,38</sup>, exercendo um efeito antiproliferativo sobre os miócitos car-

díacos<sup>38</sup>. Já na doença aterosclerótica, o tratamento com calcitriol (*in vivo* e *in vitro*) leva a aumento de LTh2, inibição da produção de interferon gama<sup>39</sup>, aumento da expressão de interleucina-10<sup>40</sup> e inibição da produção de interleucina-1 e 6<sup>41</sup>, determinando um perfil imunomodulador, com produção de citocinas de forma mais balanceada. Ainda contra o processo aterosclerótico, a vitamina D tem-se mostrado reguladora da expressão de metaloproteínases teciduais, diminuindo os processos da hipertrofia ventricular esquerda e da insuficiência cardíaca congestiva<sup>38</sup>. Finalmente, a ativação dos receptores de vitamina D presentes na célula muscular lisa da parede arterial, pela ação do calcitriol, poderia inibir a síntese de colágeno de tipo I e a ação do  $\text{cbf}\alpha\text{-1}$ , interferindo no processo de calcificação arterial, demonstrado em estudos experimentais com células osteoblásticas<sup>42</sup>.

Dessa forma, não é surpreendente observar a relação entre a reposição exógena de vitamina D e o risco de mortalidade em pacientes com doença renal crônica, especialmente aqueles em diálise. Inúmeros estudos retrospectivos têm sido realizados sobre o impacto na mortalidade, dos pacientes em diálise, do uso da vitamina D e de seus análogos, considerando todas as causas e doença cardiovascular. O primeiro<sup>43</sup> desses grandes levantamentos epidemiológicos mostra que o uso de paricalcitol, um ativador seletivo do receptor de vitamina D, associou-se à diminuição de 20 a 25% na mortalidade dos pacientes dialíticos, em comparação com pacientes que usaram calcitriol. Esse benefício pareceu



ser independente dos níveis de cálcio, fósforo e paratormônio. Outro estudo<sup>44</sup> comparou dois análogos de vitamina D (paricalcitol e doancalciferol) com calcitriol injetável e um grupo de pacientes sem tratamento com vitamina D. Observou-se que as taxas de mortalidade foram menores nos pacientes que receberam alguma forma de vitamina D. Esse aumento de sobrevida parece estar relacionado à doença cardiovascular e independente do metabolismo ósseo. Estudos mais recentes confirmam o papel da vitamina D na proteção do miocárdio em portadores de doença renal crônica<sup>18,45</sup>, sugerindo que o calcitriol exerce efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular, regredindo a hipertrofia ventricular esquerda<sup>18,46</sup> e melhorando as funções sistólica e diastólica do miocárdio<sup>45</sup>.

Atualmente, as recomendações do K/DOQI para melhor manejo da doença óssea na doença renal crônica limitam o uso do calcitriol, considerando níveis de paratormônio, fósforo, cálcio e produto cálcio/fósforo. Entretanto, a reposição da 25(OH)D deve ser considerada. Para que isso possa ser feito de forma segura e eficiente, é importante que a dosagem de sua concentração sérica seja realizada mesmo em fases precoces da doença renal crônica, servindo de base para indicação e monitorização do tratamento. Em vista do crescente número de evidências apontando para os benefícios do uso da vitamina D, mesmo entre pacientes com dificuldade no controle do fósforo, drogas menos hipercalcêmicas e hiperfosfatêmicas como o paricalcitol poderão ser usadas. Muitos questionamentos com relação ao uso da vitamina D nos portadores dos vários estágios da doença renal crônica ainda permanecem indefinidos. Diante das suas ações pleiotrópicas e considerando a associação descrita entre o uso de vitamina D e a sobrevida de pacientes, os potenciais benefícios extra-esqueléticos da manutenção de níveis desse importante composto na doença renal crônica devem ser analisados em estudos futuros, para definir condutas que possam propiciar redução da morbimortalidade nesse grupo de pacientes.

### Agradecimento

À Dra. Melani Ribeiro Custódio pela revisão metódica do texto e pelas sugestões relevantes que foram inseridas neste capítulo.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1678S-1688S.
- De Carvalho AB (ed). *Fisiopatologia Clínica e Tratamento da Osteodistrofia Renal*. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996.
- Tanenbaum NL, Quarles LD. Bone disorders in chronic kidney disease. In Greenberg A (ed). *Primer on Kidney Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders, National Kidney Foundation: Philadelphia, 2005, pp 502-512.
- Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33-43.
- Levin A. Kidneys, hearts, hormones and immunomodulators: integrated understandings. *Blood Purif* 2006; 24: 46-50.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
- Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 367-374.
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277(2 Pt 2): F157-F175.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-1875.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB *et al*. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459.
- Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ *et al*. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000; 87: 214-220.
- Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.
- Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 903-905.
- Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G *et al*. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289-1294.
- Kimura Y, Kawamura M, Owada M *et al*. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med* 1999; 38: 31-35.
- Park CW, Oh YS, Shin YS *et al*. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.
- Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 2):S120-S127.
- London GM, Guerin AP, Verbeke FH *et al*. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 613-620.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O *et al*. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-1013.
- Walters MR, Wicker DC, Riggle PC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors identified in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1986; 18: 67-72.
- Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990; 258(1 Pt 1):E134-E142.
- Chiu KC, Chu A, Go VL *et al*. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-825.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K *et al*. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-1245.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T *et al*. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.
- Terry AH, Sandrock T, Meikle AW. Measurement of 25-hydroxyvitamin D by the Nichols ADVANTAGE, DiaSorin LIAISON, DiaSorin RIA, and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2005; 51: 1565-1566.
- Hollis BW. Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3149-3151.

29. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA *et al.* Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-146.
30. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443.
31. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-537.
32. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C *et al.* Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 315-321.
33. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA *et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503-510.
34. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA *et al.* Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59-68.
35. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-1033.
36. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 362-366.
37. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
38. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 2005; 68: 1973-1981.
39. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A *et al.* In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603-616.
40. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol* 2002; 168: 1181-1189.
41. Panichi V, De Pietro S, Andreini B *et al.* Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998; 54: 1463-1469.
42. Bellows CG, Reimers SM, Heersche JN. Expression of mRNAs for type-I collagen, bone sialoprotein, osteocalcin, and osteopontin at different stages of osteoblastic differentiation and their regulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Cell Tissue Res* 1999; 297: 249-259.
43. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN *et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-1125.
44. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA *et al.* Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-1865.
45. Lemmila S, Saha H, Virtanen V *et al.* Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 404-410.
46. Kim HW, Park CW, Shin YS *et al.* Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c21-c29.

# CONTROLE DA HIPERFOSFATEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: PAPEL DO FGF-23

Rodrigo Bueno de Oliveira  
Rosa Maria Affonso Moysés  
Vanda Jorgetti



## INTRODUÇÃO

Os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral decorrentes da doença renal crônica são complicações frequentes, especialmente nos estágios III, IV e V. Eles incluem uma ampla e sistêmica síndrome clínica, com anormalidades no tecido ósseo, metabolismo mineral e/ou calcificações extra-ósseas<sup>1</sup>.

Inúmeros trabalhos demonstram a associação entre essas alterações e a mortalidade cardiovascular, uma das principais causas de óbito nessa população<sup>2,3</sup>. Além disso, demonstrou-se que o fósforo é um fator relacionado à progressão da doença renal crônica<sup>4</sup>.

Nas últimas duas décadas, o metabolismo do fósforo ganhou destaque na doença renal crônica, sendo que o controle dos níveis séricos desse íon é um dos pilares do tratamento dos distúrbios do metabolismo ósseo e mineral decorrentes dessa doença. A identificação do hormônio FGF-23 (*fibroblast growth factor 23*) em 2000<sup>5</sup> introduziu novos conceitos na regulação desse íon.

Inicialmente, vamos abordar o metabolismo do fósforo, complementando com a participação do FGF-23 nesse metabolismo.

## FISIOLOGIA DO FÓSFORO

Em um indivíduo adulto, cerca de 1% do seu peso corporal (600g) é constituído de fósforo, dos quais 85% estão no esqueleto (sob a forma de cristais de hidroxapatita) e 15% nos fluidos extracelulares e tecidos moles<sup>6</sup>. Várias reações fisiológicas são dependentes de fósforo no organismo. O quadro 39.1 sumariza algumas delas.

### Quadro 39.1 – Papel fisiológico do fósforo no organismo.

Reações bioquímicas de geração e transferência de energia
Produção de ATP e ADP, glicólise etc.
Reações enzimáticas
Co-fator enzimático – NADP, fosforilação de glicogênio etc.
Constituinte de membranas celulares – fosfolipídios.
Constituinte de ácidos nucleicos
Manutenção da mineralização óssea

A ingestão média de fósforo é cerca de 1.000mg por dia, dos quais 80% são absorvidos principalmente no duodeno e jejuno pelo co-transportador Na-Pi tipo 2b através de difusão passiva (paracelular) ou transporte ativo (transcelular).

Os rins são os órgãos mais importantes para a regulação dos níveis séricos de fósforo. Controlam a excreção de fosfato balanceando assim a absorção intestinal de fósforo. Considerando um *clearance* de creatinina de 120mL/min, o volume processado pelos rins é de aproximadamente 170 litros por dia. Com um nível sérico de fósforo de 4mg/dL, os rins filtram quase 7.000mg de fósforo por dia, sendo 85 a 90% dessa quantidade reabsorvida principalmente pelo túbulo proximal, através do co-transportador Na-Pi tipos 2a e 2c. O restante (10 a 15%) é excretado na urina, auxiliando na eliminação de ácidos fixos (acidez titulável).

O paratormônio participa da regulação dos níveis de fósforo, atuando no túbulo proximal por meio da inibição do co-transportador Na-Pi 2a e 2c, aumentando a fosfatúria, além de elevar a reabsorção de cálcio no túbulo distal. A figura 39.1 sumariza as relações entre os diversos sistemas e a regulação do fósforo.

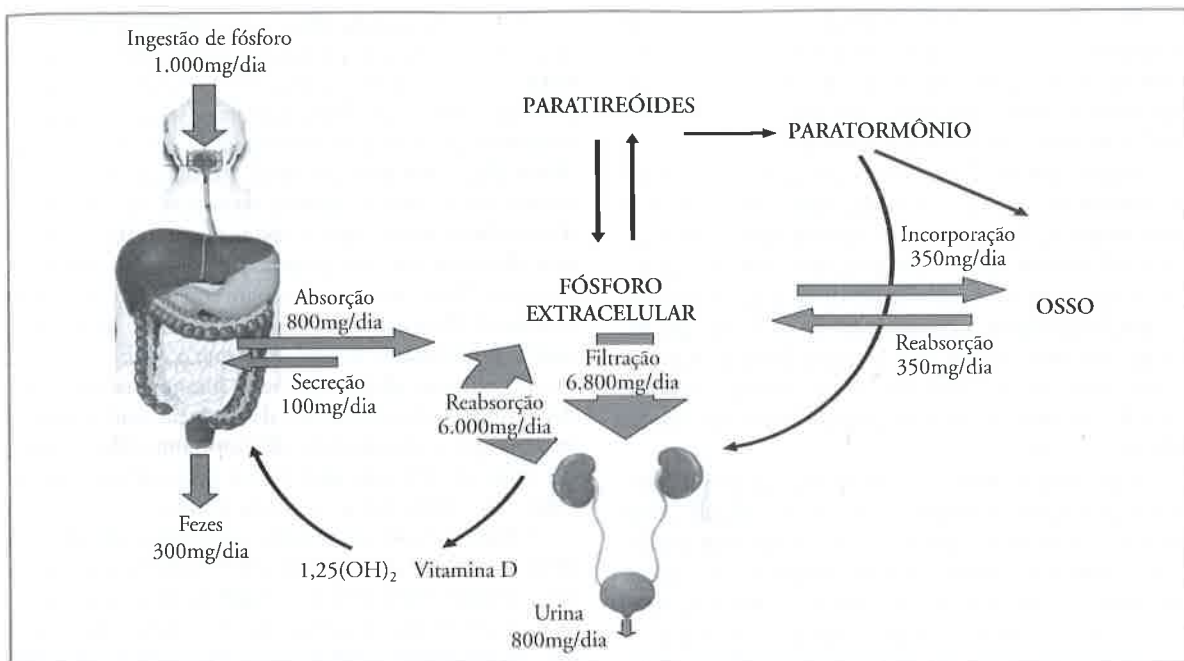


Figura 39.1 – Relações entre os diversos sistemas orgânicos e a regulação do fósforo.

Por meio dessa regulação entre os diversos sistemas, os níveis séricos de fósforo são mantidos constantes, sendo que essa concentração varia em função do sexo, faixa etária, dieta e ritmo nicotemeral. A tabela 39.1 mostra os valores séricos de fósforo normais em função da idade e do sexo.

Tabela 39.1 – Valores normais de fósforo sérico em função da faixa etária e do sexo.

Faixa etária	Nível sérico
0-10 dias	4,5-9,0mg/dL
11 dias-2 anos	4,5-6,7mg/dL
3-12 anos	4,5-5,5mg/dL
13-60 anos	2,7-4,5mg/dL
Acima de 60 anos	2,3-3,7 (homem) e 2,8-4,1mg/dL (mulher)

A manutenção de níveis adequados de fósforo sérico é fundamental, pois tanto a deficiência quanto o excesso desse elemento estão relacionados a condições clínicas adversas. A hipofosfatemia está relacionada a miopatia, disfunção cardíaca, anormalidades hematológicas, osteomalacia e raquitismo. A hiperfosfatemia relaciona-se com o hiperparatireoidismo secundário e calcificações extra-ósseas.

### ENTENDENDO O PAPEL DO FGF-23 NO METABOLISMO DO FÓSFORO

O FGF-23, um dos membros da família dos fatores de crescimento dos fibroblastos, é uma proteína de 32kD composta por 251 aminoácidos dispostos em duas regiões: a região N-terminal e a C-terminal, sendo o significado

biológico dos fragmentos (C-terminal) de FGF-23 e seus possíveis receptores incertos. O gene do FGF-23 está localizado no cromossomo 12p13 e é filogeneticamente agrupado ao FGF-19 e 21<sup>7</sup>.

Sua identificação ocorreu em 2000<sup>5</sup>, quando um grupo de pesquisadores japoneses, estudando uma base de dados de DNA de embriões de camundongos, descobriu um novo fator de crescimento de fibroblastos, expresso predominantemente no núcleo talâmico ventrolateral.

Um ano mais tarde, o FGF-23 foi clonado e caracterizado como determinante da osteomalacia induzida por tumor<sup>8</sup>. A partir de então, o FGF-23 foi estudado em inúmeras doenças hiperfosfatêmicas (com redução dos níveis de FGF-23) e hipofosfatêmicas (com aumento dos níveis de FGF-23).

A redução dos níveis de FGF-23 ocorre devido a mutações no gene 12p13, causando produção inadequada de FGF-23, como, por exemplo, na calcinose tumoral. Por outro lado, o aumento de FGF-23 ocorre devido à falha na degradação (raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante), aumento na produção (raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X) ou em tumores produtores de FGF-23 (osteomalacia induzida por tumor).

Vários tecidos expressam o FGF-23: baço, músculos, coração e cérebro, pulmão, pele e rim, mas o tecido com maior expressão de FGF-23 é o osso, sendo o osteócito a célula responsável pela sua produção<sup>7</sup>.

As ações fisiológicas conhecidas do FGF-23 são: a) diminuição do fósforo sérico através da *down* regulação do co-transportador Na-Pi tipo 2a; b) diminuição do calcitriol através da inibição da síntese da 1 $\alpha$ -hidroxilase; e c) aumento dos níveis de paratormônio, indiretamente, devido à redução do calcitriol.



Dessa forma, o FGF-23 modula os níveis séricos de fósforo e de 1,25-diidroxivitamina D. Essas ações estão de acordo com a definição de um hormônio, ou seja, uma proteína circulante cujo alvo de ação são os tecidos distantes do local de produção<sup>9</sup>.

Alguns estudos demonstram que os níveis de FGF-23 aumentam em resposta a uma sobrecarga de fósforo proveniente da dieta<sup>10-12</sup>, tanto em indivíduos com função renal normal quanto em pacientes com doença renal crônica. Diante da sobrecarga de fósforo, os osteócitos produzem maiores quantidades de FGF-23, que interage com um co-fator, denominado proteína Klotho, o qual aumenta sua afinidade aos receptores de FGF (FGFR) situados na membrana basolateral das células tubulares renais.

A proteína Klotho é uma molécula complexa, constituída por 1.014 aminoácidos. Ela é identificada como um fator "antienvhecimento" e sua deficiência está ligada a inúmeros fenômenos relacionados à senescência, tais como envelhecimento, infertilidade, enfisema, atrofia da pele, osteoporose, hiperfosfatemia, aumento da 1,25-diidroxivitamina D e calcificações ectópicas. Modelos animais *knock-out* para a proteína Klotho e para FGF-23 apresentam essas características<sup>13</sup>. Nesses modelos, a restrição de vitamina D da dieta pode melhorar algumas dessas características fenotípicas, reduzindo os níveis de fósforo, glicose e insulina<sup>14</sup>.

Após a ligação do complexo FGF-Klotho ao receptor do FGF (FGFR), ocorre a transdução do sinal para a endocitose dos co-transportadores Na-Pi, com consequente aumento da fosfatúria e redução da transcrição do mRNA para a síntese da  $1\alpha$ -hidroxilase, diminuindo os níveis de 1,25-diidroxivitamina D.

No decorrer da doença renal crônica, o aumento dos níveis de FGF-23 ocorre desde as fases iniciais, antes do desenvolvimento de alterações do metabolismo mineral, e é independentemente associado com fósforo sérico, fração de excreção de fósforo e deficiência de calcitriol. Provavelmente exista uma "resistência orgânica" a estímulos fosfatúricos, e níveis elevados de FGF-23 ocorrem para manter um nível sérico de fósforo normal em face da progressão da doença renal crônica<sup>15</sup>. Com o aumento dos níveis de FGF-23 ocorre redução dos de calcitriol, fato também observado desde as fases iniciais da doença renal crônica e antes do desenvolvimento de hiperfosfatemia<sup>16,17</sup>. Dessa forma, esses devem ser os eventos centrais na patogênese do hiperparatireoidismo secundário nesse grupo de pacientes.

A relação entre o desenvolvimento de hiperparatireoidismo refratário e os níveis de FGF-23 em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise foi observada por Nakanishi *et al*<sup>18</sup>. Nesse estudo, incluindo 103 pacientes não-diabéticos em hemodiálise e com paratormônio inferior a 300pg/mL, observou-se que, após dois anos, aqueles pacientes que evoluíram para hiperparatireoidismo refratário apresentavam níveis de FGF-23 mais elevados no início do estudo. Esse achado sugere que níveis elevados de FGF-23 podem ser preditores de hiperparatireoidismo grave.

Um outro estudo clínico interessante demonstrou que o FGF-23 pode prever a progressão de doença renal crônica<sup>19</sup>. Nesse estudo, 177 pacientes com doença renal crônica não-diabética foram seguidos prospectivamente por um período médio de 53 meses, sendo observada, como desfecho final, a evolução para insuficiência renal crônica dialítica ou o aumento de 100% da creatinina basal. Após o seguimento, os pacientes foram divididos em dois grupos: progressores e não-progressores. Houve uma correlação inversa significativa entre o ritmo de filtração glomerular e os níveis de FGF-23. A análise multivariada demonstrou que o FGF-23 e o ritmo de filtração glomerular basal foram preditores, independentes da progressão da doença renal crônica, mesmo após correção para variáveis como idade, gênero, ritmo de filtração glomerular, proteinúria, e níveis séricos de cálcio, fósforo e paratormônio.

Outro aspecto interessante a ser lembrado diz respeito às relações entre o FGF-23 e a calcificação vascular<sup>20</sup>. Estudos demonstram o papel de moléculas osteogênicas envolvidas no processo de calcificação vascular<sup>21</sup>. Por exemplo, o aumento da expressão do fator  $\alpha 1$ , fosfatase alcalina, osteopontina e osteocalcina em células musculares lisas de vasos expostos a altos níveis de fósforo causam a formação de hidroxapatita anormal, levando à diferenciação osteogênica<sup>22</sup>. Além disso, modelos *knock-out* para inibidores da calcificação, como a osteoprotegerina, fetuina A e a matriz GLA protéica, desenvolvem calcificações em aorta e outros tecidos<sup>23-25</sup>. Modelos animais com ablação do gene FGF-23 (FGF-23 -/-) cursam com elevados níveis de fósforo e produzem fenômenos de calcificação extensos, inclusive viscerais, envolvendo coronárias, rins, pulmões e músculo esquelético<sup>26,27</sup>. Até o momento, não está esclarecido se altos níveis de FGF-23 contribuem para alterar a saúde do tecido ósseo e vascular em pacientes com doença renal crônica. Níveis fisiológicos circulantes de FGF-23 podem ter efeito protetor para o desenvolvimento de calcificações ectópicas e doenças vasculares<sup>9</sup>.

## CONCLUSÕES

O FGF-23 é um novo hormônio envolvido na homeostase do fósforo associado com o hiperparatireoidismo, progressão da doença renal crônica e calcificação vascular. O fato de o aumento dos níveis de FGF-23 e a redução dos níveis de calcitriol precederem o surgimento da hiperfosfatemia leva a crer que o nível sérico de fósforo não é um bom marcador da sobrecarga de fósforo. Talvez o melhor marcador da sobrecarga de fósforo e da calcificação vascular seja o nível de FGF-23.

Essa hipótese indica a possibilidade de que os tratamentos dos distúrbios do metabolismo mineral em pacientes com doença renal crônica em estágios iniciais incluam o controle dos níveis de FGF-23, em vez do controle do fósforo sérico.

Mais estudos clínicos são necessários para confirmar essa e outras hipóteses envolvendo o FGF-23 na patogênese dos distúrbios osseominerais e fenômenos de calcificação vascular decorrentes da doença renal crônica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moe S, Drueke T, Cunningham J *et al*. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM *et al*. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-2218.
- Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788-1793.
- Ritz E, Gross ML, Dikow R. Role of calcium-phosphorous disorders in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S66-S70.
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 494-498.
- Reis LM, Jorgetti V. Distúrbios do cálcio e do fósforo. In Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal*, Ateneu: São Paulo, 2002, pp 245-260.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-1647.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T *et al*. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500-6505.
- Schiavi SC. Fibroblast growth factor 23: the making of a hormone. *Kidney Int* 2006; 69: 425-427.
- Imel EA, Econs MJ. Fibroblast growth factor 23: roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2565-2575.
- Fukagawa M, Nii-Kono T, Kazama JJ. Role of fibroblast growth factor 23 in health and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 325-329.
- Burnett SM, Gunawardene SC, Bringham SR *et al*. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in a men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1187-1196.
- Kuro-OM, Matsumura Y, Aizawa H *et al*. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
- Tujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T *et al*. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2393-2403.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E *et al*. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-2215.
- Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 601-606.
- Llach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5 Suppl 5): S20-S33.
- Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T *et al*. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-1178.
- Fliser D, Kollerits B, Neyer U *et al*. Fibroblast growth factor (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600-2608.
- Razzaque MS, St-Arnaud R, Taguchi T *et al*. FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2032-2035.
- Drueke TB, Rostand SG. Progression of vascular calcification in uraemic patients: can it be stopped? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1365-1368.
- Jono S, McKee MD, Murry CE *et al*. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17.
- Luo G, Ducy P, McKee MD *et al*. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78-81.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR *et al*. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-1268.
- Schafer C, Heiss A, Schwarz A *et al*. The serum protein alpha 2-here-mans-schmid glycoprotein/fetuin A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357-366.
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y *et al*. Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561-568.
- Sitara D, Razzaque MS, Hesse M *et al*. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in plex-deficient mouse. *Matrix Biol* 2004; 23: 421-432.

# DOENÇA RENAL CRÔNICA: FREQUENTE, POTENCIALMENTE GRAVE E TRATÁVEL, MAS TAMBÉM PREVENÍVEL

Marcus Gomes Bastos  
Jessica do Amaral Bastos  
Luiz Carlos Ferreira de Andrade



## INTRODUÇÃO

O reconhecimento doença renal crônica como um problema de Saúde Pública está relacionado à nova definição e seu estagiamento pelo grupo de trabalho constituído pela *National Kidney Foundation* denominado *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – K/DOQI*, em 2002<sup>1</sup>. Desde então, ficou evidente que a doença renal crônica é consideravelmente mais prevalente do que se pensava anteriormente. O tempo de vida mais prolongada dos pacientes diabéticos e hipertensos, associado a sobrepeso, obesidade, tabagismo, ingestão excessiva de sal e sedentarismo são elementos importantes que contribuem para a doença renal crônica ser considerada a grande epidemia deste milênio. Por se tratar de uma epidemia, torna-se importante a implementação de medidas preventivas para evitar seu desenvolvimento ou, quando esta já estiver instalada, retardar sua progressão e proteger outros órgãos-alvo. Neste capítulo, os autores discutirão a doença renal crônica como um condição clínica frequente, grave, tratável, mas também prevenível.

## EPIDEMIOLOGIA

A doença renal crônica é reconhecidamente, hoje em dia, uma condição clínica comum que eleva os riscos de falência funcional renal e a ocorrência das complicações cardiovasculares. O número de pacientes com falência funcional renal tratados por diálise no Brasil vem aumentando de maneira alarmante: eram 42.000 em 2000 e já atingiu cerca de 72.000 em 2006<sup>2</sup>. A estimativa da prevalência da doença renal crônica nos seus estágios mais

iniciais no Brasil é fundamental no manejo da doença e para o estabelecimento de estratégias de prevenção, particularmente diante da observação preocupante do aumento de obesidade, diabetes e hipertensão em nossa população. Contudo, diferentemente dos dados sobre os pacientes em terapia renal substitutiva, disponibilizados anualmente pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), até o momento não dispomos de números exatos da prevalência da doença renal crônica nos estágios pré-dialíticos.

Em estudo recente realizado por Cirillo *et al*<sup>3</sup> na população de Gubbio, na Itália, os autores observaram prevalência de doença renal crônica estágios 3 a 5 menor que 1% em pacientes entre 18 e 24 anos e maior que 30% para os indivíduos com idade superior a 75 anos. No estudo, foi observado que frequentemente os pacientes desconheciam a presença da doença renal crônica, sendo essa relatada por somente 3,3% da população com menos de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Esse estudo é mais um que demonstra o baixo índice de conhecimento sobre a doença renal crônica, observação provavelmente relacionada à falta de programas educativos junto à comunidade e o não-diagnóstico da doença pelos médicos, particularmente os de família, clínicos gerais, cardiologistas, endocrinologistas e geriatras.

Mais recentemente, foram publicados os dados do estudo NHANES IV, realizado em amostra da população americana de 1998 a 2004. Nesse estudo, Coresh *et al*<sup>4</sup> observaram um aumento na prevalência de albuminúria e filtração glomerular diminuída, comparativamente ao estudo NHANES III, realizado entre 1988 e 1994. A prevalência da doença renal crônica estágios 1



a 4 aumentou de 10% (intervalo de confiança [IC] 95%, 9,2-10,9%) em 1988-1994 para 13,1% (IC 95%, 12%-14,1%) em 1999-2004, com uma taxa de prevalência de 1,3% (CI 95%, 1,2-1,4). A estimativa de prevalência dos estágios da doença renal crônica em 1988-1994 e 1999-2004 foram, respectivamente, 1,7% (IC 95%, 1,3%-2,2%) e 1,8% (95% IC, 1,4%-2,3%) no estágio 1; 2,7% (95% IC, 2,2%-3,2%) e 3,2% (IC 95%, 2,6%-3,9%) no estágio 2; 5,4% (IC 95%, 4,9%-6,0%) e 7,7% (IC 95%, 7,0%-8,4%) no estágio 3; e 0,21% (IC 95%, 0,15%-0,27%) e 0,35% (0,25%-0,45%) no estágio 4. Embora reconheçam as limitações da determinação da filtração glomerular a partir da creatinina sérica, particularmente quando ela é maior que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, e que a alteração da creatinina sérica média explica parte do aumento da prevalência da doença renal crônica no período 1999-2004, os autores concluíram que a doença aumentou nos Estados Unidos decorrente da maior prevalência do diabetes e hipertensão arterial e projetam o aumento futuro de falência funcional renal e outras complicações da doença.

Na fase pré-dialítica, o número de pacientes brasileiros nos diferentes estágios da doença renal crônica não é exatamente conhecido. Recentemente, Sesso e Gordan<sup>5</sup> estimaram, a partir do número de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil e os percentuais observados no estudo NHANES III, que existem cerca de 1,960 milhão (ou 1,87%) de brasileiros adultos com filtração glomerular menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ou seja, estágios 3, 4 e 5 da doença renal crônica. Contudo, os autores chamam a atenção que, devido ao fato da nossa população em tratamento dialítico ser três vezes menor do que a existente nos Estados Unidos, é possível que essas estimativas possam ser até três vezes maior, considerando que a incidência da doença renal crônica e a sobrevida dos nossos pacientes fossem semelhantes às dos americanos.

Em levantamento recente que realizamos no banco de dados de um dos laboratórios de análises clínicas de Juiz de Fora, o qual incluiu somente indivíduos adultos com mais de 18 anos e que apresentavam pelo menos duas filtrações glomerulares menores que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, em um intervalo mínimo de três meses, observamos que 9% dos indivíduos apresentavam filtração glomerular entre 30 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estágio 3 da doença renal crônica), 0,4% entre 15 e 29mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estágio 4) e 0,2% menor que 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estágio 5), ou seja, 9,6% da população adulta que dosou creatinina no laboratório apresentavam doença renal crônica. Se esses dados pudessem ser extrapolados para a população adulta brasileira, significa que aproximadamente 10 milhões de brasileiros são portadores de doença renal crônica estágios 3 a 5<sup>6</sup>.

### A DOENÇA RENAL CRÔNICA É POTENCIALMENTE GRAVE

A premissa assumida até recentemente de que a doença renal crônica invariavelmente evoluiu para tratamento dialítico ou transplante renal infelizmente está errada.

Ao longo do seu curso, a doença renal crônica associa-se a uma plethora de complicações sistêmicas adversas, incluindo anemia, neuropatia, doenças ósseas, mortalidade de todas as causas e doenças cardiovasculares fatais e não-fatais. Estudos recentes mostram que a maioria dos pacientes com doença renal crônica morrem antes da ocorrência da falência funcional renal e que os óbitos não decorrem dessa doença, mas sim das complicações cardiovasculares, as quais são agravadas pela comorbidade de *diabetes melitus*<sup>1,7,8</sup>.

Os pacientes com doença renal crônica são mais suscetíveis às doenças cardiovasculares por apresentarem os fatores de risco tradicionais (por exemplo, tabagismo, *diabetes melitus*, dislipidemia e hipertensão arterial) e os chamados fatores de risco não-tradicionais, aqueles decorrentes da doença renal crônica (por exemplo, anemia, estresse oxidativo, microalbuminúria, hiperparatireoidismo e falência funcional renal)<sup>9,10</sup>. De maneira geral, os dados existentes apóiam a idéia de que a doença renal crônica contribui de maneira independente para a ocorrência *de novo* ou aceleração da doença aterosclerótica na circulação coronariana, cerebral e periférica. A doença renal crônica é um dos mais importantes fatores de risco independente para complicações após cirurgias de revascularização, disfunção sistólica e diastólica e ocorrência de arritmias atriais e ventriculares e morte súbita<sup>11-13</sup>. Contudo, ela não predispõe somente o comprometimento dos vasos coronarianos. Em estudo recente, Carmo *et al*<sup>14</sup> observaram que 37,5% dos pacientes com doença renal crônica estágios 3, 4 e 5 apresentavam índice tornozelo-braquial menor que 0,9, indicativo de doença vascular periférica. Seliger *et al*<sup>15</sup> observaram 37% de risco aumentado de demência vascular (IC 95%, 1,06-1,78) em pacientes idosos com doença renal crônica pré-dialítica.

Pelo exposto anteriormente, fica evidente que o manejo da doença renal crônica, suas complicações e co-morbidades são complexos e o sucesso do tratamento dependerá da identificação precoce da doença, do controle adequado dos fatores de risco determinantes da falência funcional renal e das doenças cardiovasculares associadas e do envolvimento de profissionais com diferentes *expertises* na área de saúde.

### A DOENÇA RENAL É TRATÁVEL

A despeito da sua gravidade, uma vez identificada, a doença renal crônica pode ser tratada com as chamadas medidas nefroprotetoras. Frequentemente, ela cursa assintomática até seus estágios mais avançados e quando o paciente procura atenção médica já apresenta uma ou mais complicação e/ou co-morbidade da doença. Além do mais, pouco se sabe sobre a proporção de pacientes com doença renal crônica que progredirá para falência funcional renal e quais pacientes apresentam maior risco para necessitar terapia renal substitutiva. Contudo, é racional imaginar que as intervenções para diminuir ou reverter a progressão da doença renal e prevenir a ocorrência de falência funcional renal terão maior impacto



quanto mais precocemente implementadas. É sempre oportuno ressaltar que o sucesso terapêutico da doença primária também é muito importante na prevenção da falência funcional renal.

Está claro que a probabilidade de um paciente apresentar um curso progressivo da doença renal crônica resulta da interação complexa entre vários determinantes clínicos, ambientais e genéticos. Os principais fatores clínicos são idade, sexo, diabetes, hipertensão arterial, proteinúria, obesidade, tabagismo e dislipidemia. A concentração familiar de doença renal crônica e falência funcional renal é observada entre as etiologias mais comuns de nefropatias. É imperativo que os nefrologistas e médicos de atenção primária reconheçam indivíduos que possuem algum parente com doença renal avançada, particularmente em tratamento dialítico ou transplantado renal, uma vez que esses são os mais propensos a desenvolver doenças do parênquima renal. Em um estudo em pacientes incidentes em tratamento dialítico, foi observado que 20% deles reportaram ter parentes de primeiro ou segundo grau com falência funcional renal; a história familiar positiva foi mais comum entre os pacientes com doença renal crônica secundária a doença renal do diabetes ou glomerulonefrites<sup>16</sup>. Assim, enquanto os genes de falência renal não são identificados, é razoável utilizarmos a história familiar como um marcador alternativo de doença renal futura.

O controle rigoroso da pressão arterial é da maior importância para minimizar a progressão da doença renal crônica, além de diminuir o risco da doença cardiovascular frequentemente associada<sup>17</sup>. No estudo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), os níveis pressóricos mais elevados foram identificados como fator de risco independente para a ocorrência de falência funcional renal<sup>18</sup>. Um outro aspecto relaciona-se ao nível de pressão arterial ótimo a ser alcançado nos pacien-

tes com doença renal crônica. Sobre a hipertensão arterial, a Organização Mundial da Saúde<sup>19</sup> e NKF-K/DOQI<sup>20</sup> recomendam, de maneira geral, valores da pressão arterial  $\leq 130/85$ mmHg ( $\leq 140/90$ mmHg em pacientes com idade superior a 60 anos). O quadro 40.1 sumariza as recomendações relativas aos níveis pressóricos e anti-hipertensivos na doença renal crônica<sup>21</sup>.

Atualmente, dispomos de várias opções medicamentosas para o tratamento da hipertensão arterial na doença renal crônica e, freqüentemente, haverá necessidade de associar-se dois ou mais anti-hipertensivos para alcançar o controle ideal da pressão. Uma classe de drogas que tem-se mostrado especialmente importante na diminuição da progressão da doença renal crônica envolve o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nos últimos anos, vários estudos têm comprovado a eficácia dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em retardar a progressão da doença renal crônica diabética<sup>22</sup> e não-diabética<sup>23</sup>.

Outro aspecto importante na progressão da doença renal crônica é a ocorrência de proteinúria ou, mais especificamente, albuminúria. A albuminúria, inicialmente interpretada apenas como um indicador de lesão glomerular, é, atualmente, também considerada deletéria ao rim *per se* e considerada um dos principais fatores de risco de progressão na doença renal crônica<sup>24</sup>. A quantidade de proteinúria correlaciona-se com a magnitude da lesão renal em diferentes modelos animais<sup>25</sup> e em seres humanos<sup>26</sup>, e a sua redução associa-se com a estabilização da filtração glomerular<sup>27</sup>. Atualmente, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona tornaram-se as medicações preferidas na doença renal crônica diabética e não-diabética devido a sua maior eficácia em reduzir a proteinúria, aliada às suas ações em diminuir a pressão arterial, antiinflamatórias e em estabilizar a filtração glomerular<sup>28</sup>.

Quadro 40.1 – Proposta de tratamento da hipertensão arterial<sup>1</sup>.

População	Pressão arterial a ser atingida	Tratamento não-farmacológico	Tratamento farmacológico
Geral	< 140/90	↓ No sal da dieta Exercício	Betabloqueadores Diuréticos
Doença renal crônica, estágio 1 a 4 com proteinúria (> 1g/dia) ou nefropatia diabética	< 125/75	↓ No sal da dieta	Inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores AT <sub>1</sub> da angiotensina Diurético Bloqueadores dos canais de cálcio (transplante renal)
Doença renal crônica, estágio 1 a 4 sem proteinúria (< 1g/dia)	< 135/85	↓ No sal da dieta	Inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores AT <sub>1</sub> da angiotensina Diurético Bloqueadores dos canais de cálcio (transplante renal)
Doença renal crônica, estágio 5	< 140/90	↓ No sal da dieta ↓ Na ingestão hídrica Ultrafiltração nos pacientes em diálise	Qualquer um, exceto diuréticos em pacientes dialíticos

Até o momento, não está completamente estabelecido se o controle rigoroso da glicemia possui uma ação protetora nos pacientes com nefropatia diabética estabelecida. Contudo, o controle glicêmico intenso tem sido recomendado na prevenção primária e na diminuição da progressão da microalbuminúria, tanto nos pacientes com diabetes tipo 1<sup>29</sup> quanto naqueles com o tipo 2<sup>30</sup>. Vale ressaltar que no estudo de Fioretto *et al*<sup>31</sup> a obtenção de euglicemia após o transplante de pâncreas se associou com a regressão da glomerulosclerose diabética. Independente da possível ação benéfica de um estado de euglicemia na evolução da nefropatia diabética, a maioria dos autores recomenda o controle glicêmico adequado como estratégia para prevenir ou diminuir as complicações macro e microvasculares do diabetes.

A restrição da ingestão de proteínas tem ação anti-proteinúrica e pode reduzir a progressão da doença renal crônica diabética e não-diabética<sup>32</sup>, mas os efeitos clínicos são provavelmente tão pequenos que alguns autores recomendam dietas protéicas de 0,5g/kg/dia a 1g/kg/dia para evitar desnutrição<sup>33</sup>.

Existe ainda pouca evidência sobre o impacto desfavorável da hiperlipidemia na progressão da doença renal crônica. Estudos que empregaram estatinas mostraram menor perda funcional em animais<sup>34</sup> e seres humanos<sup>35</sup>. Esses efeitos salutares da estatina possivelmente decorrem de suas propriedades lipídio-dependente e independente. Na metanálise realizada por Fried *et al*<sup>35</sup>, embora tenha incluído estudos com pequeno número de pacientes e acompanhados por um período relativamente curto, os autores mostraram que os agentes que diminuem os lipídios, primariamente as estatinas, reduziram a velocidade de queda da filtração glomerular em pacientes com doença renal crônica. Esses estudos animadores e a associação de hiperlipidemia com as doenças cardiovasculares justificam a realização de estudos clínicos com um grande número de pacientes para confirmar os efeitos benéficos das estatinas na doença renal crônica.

Finalmente, é importante mencionar que existem outras modalidades de tratamento, incluindo controle de ácido úrico, controle da fosfatemia, exercício e correção da anemia com agentes estimuladores da eritropoese cuja eficácia na progressão da doença renal crônica ainda é circunstancial, anedótica e inconsistente. A implementação dessas medidas universalmente ou em situações clínicas especiais para a prevenção da falência funcional renal necessita de estudos mais bem desenhados.

## A DOENÇA RENAL CRÔNICA É PREVENÍVEL

Ao longo da sua existência, a Nefrologia experimentou mudanças importantes. No início dos anos 1960, quando surgia como especialidade, o foco da Nefrologia foi a terapia renal substitutiva – diálise e transplante renal – como forma estabelecida de tratamento para os pacientes que evoluíam para falência funcional renal. Foi quando proliferaram os vários programas de terapia renal substitutiva, tanto na rede de saúde pública como pri-

vada. A Nefrologia brasileira rapidamente alcançou os níveis de excelência internacionais. Contudo, nesse período, muito pouca atenção foi dada às medidas preventivas de perda da filtração glomerular.

A partir da década passada, ficou evidente que a progressão da doença renal crônica em pacientes com diferentes doenças renais (e sob cuidado dos nefrologistas) poderia ser retardada ou até interrompida com medidas tais como controle rigoroso da pressão arterial, emprego de medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, só para mencionar algumas<sup>1</sup>. Paralelamente a essas observações, foram publicados estudos populacionais e em grupos de risco para doença renal crônica, quando se demonstrou que a prevalência da doença era muito maior do que conhecido anteriormente<sup>1</sup>. Essas observações despertaram a atenção das comunidades nefrológicas internacionais e brasileira que, de diferentes maneiras, iniciaram ações para lidar com o problema da doença renal crônica, considerada a grande epidemia deste milênio.

A prevenção da doença renal crônica pode ser realizada em três níveis: 1. prevenção primária; 2. prevenção secundária; e 3. prevenção terciária.

A prevenção primária (Quadro 40.2) deve ser implementada, idealmente, em parceria com os médicos do Programa de Saúde da Família, cardiologistas, endocrinologistas e geriatras, pois são eles que detêm a maioria dos pacientes diabéticos, hipertensos, portadores de doença cardiovasculares e idosos. Nesses pacientes dever-se-ia, regularmente, rastrear a doença renal crônica funcionalmente pela estimativa da filtração glomerular a partir da creatinina sérica e a ocorrência de lesão do parênquima renal por meio da albuminúria. Naturalmente que é fundamental alcançar o controle clínico adequado da doença de base, como no caso do diabetes ou hipertensão arterial. Paralelamente, os pacientes que compõem os grupos de risco para doença renal crônica deveriam adequar seus estilos de vida.

### Quadro 40.2 – Prevenção primária da doença renal crônica<sup>36</sup>.

Identificação dos grupos e fatores de risco
Rastreamento da doença renal crônica
Tratamento específico baseado no diagnóstico
Modificação do estilo de vida:
– redução de peso
– exercício
– adequação alimentar
– parar de fumar
Tratamento da hipertensão arterial dos diabéticos com inibidores da enzima conversora da angiotensina
Evitar drogas nefrotóxicas
Terapia de reposição enzimática

O tabagismo associa-se com maior velocidade de progressão da doença renal em pacientes com nefropatia diabética e não-diabética e ao maior risco de doença cardiovascular<sup>36</sup>. O tabagismo possui efeitos vasoconstritores, tromboembólicos e diretamente no endotélio vascular e constituiu-se em fator de risco independente

na ocorrência de falência renal em homens com doenças renais<sup>37</sup>. Bleyer *et al*<sup>38</sup> mostraram que o tabagismo, juntamente com a hipertensão arterial e a doença vascular, constituiu um forte preditor para o aumento da creatinina sérica em pacientes não-diabéticos e com idade acima de 65 anos. Parar de fumar, *per se*, reduziu em 30% o risco de progressão da doença renal do diabetes tipo 2<sup>39</sup>. Assim, embora os estudos até o momento não estabeleçam de maneira definitiva os malefícios do tabagismo na progressão da doença renal crônica, fica claro que tal hábito deveria ser desestimulado nos pacientes renais.

Duas das principais causas de doença renal crônica, o *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial, estão intimamente relacionadas ao sobrepeso ou à obesidade. Cerca de 90% dos diabéticos tipo 2 e 65%-75% dos hipertensos apresentam peso acima do ideal<sup>40</sup>. Os mecanismos pelos quais a obesidade pode contribuir na perda funcional da doença renal crônica podem estar relacionados a quadro de glomerulosclerose, hipertensão arterial, resistência à insulina, hiperglicemia ou obesidade, *per se*<sup>41</sup>. Embora ainda não disponhamos de dados sobre os benefícios do emagrecimento na evolução da doença renal crônica, em estudo que avaliou o impacto da obesidade na filtração glomerular em indivíduos uninefrectomizados, observou-se que os pacientes obesos apresentam maior perda funcional do que os não-obesos ao longo dos 25 anos de acompanhamento<sup>42</sup>.

De maneira geral, os pacientes com doença renal crônica ingerem mais sal do que o recomendado. A ingestão aumentada de sal parece ter um efeito deletério no rim que vai além do aumento da pressão arterial. Cianciaruso *et al*<sup>43</sup> observaram que, relativamente aos pacientes com doença renal crônica e menor ingestão

de sal, aqueles com maior consumo de sal perdem mais filtração glomerular e apresentam níveis mais elevados de proteinúria.

Um exemplo de prevenção primária da doença renal crônica é o estudo de Ruggenti *et al*<sup>44</sup>, no qual os autores demonstraram que a administração do inibidor da enzima conversora da angiotensina, trandolapril, a diabéticos tipo 2 hipertensos e sem nefropatia diminuiu em 50% a ocorrência de microalbuminúria, comparativamente a outros anti-hipertensivos, em um período de observação de 48 meses.

Em suma, manter o peso corporal na faixa adequada, diminuir a ingestão de sal, parar de fumar, manter atividade física diária (por exemplo, caminhada) de no mínimo 30 minutos e evitar o uso de medicações nefrotóxicas são medidas preventivas fáceis de ser implementadas pelos médicos não-nefrologistas e deveriam ser incentivadas para evitar ou diminuir desenvolvimento da doença renal crônica.

A prevenção secundária da doença renal crônica, sumarizada na figura 40.1, é realizada identificando-se e tratando-se os fatores de risco de progressão da doença (hipertensão arterial, proteinúria), suas complicações (anemia, alterações do metabolismo do cálcio e fósforo) e as co-morbidades. Para se otimizar essas medidas preventivas, é fundamental estimular o encaminhamento precoce dos pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles que já se encontram nos estágios 3 e 4, para acompanhamento nefrológico.

A prevenção terciária é instituída para controlar as complicações e as co-morbidades observadas nos pacientes com doença renal crônica e em terapia renal substitutiva.

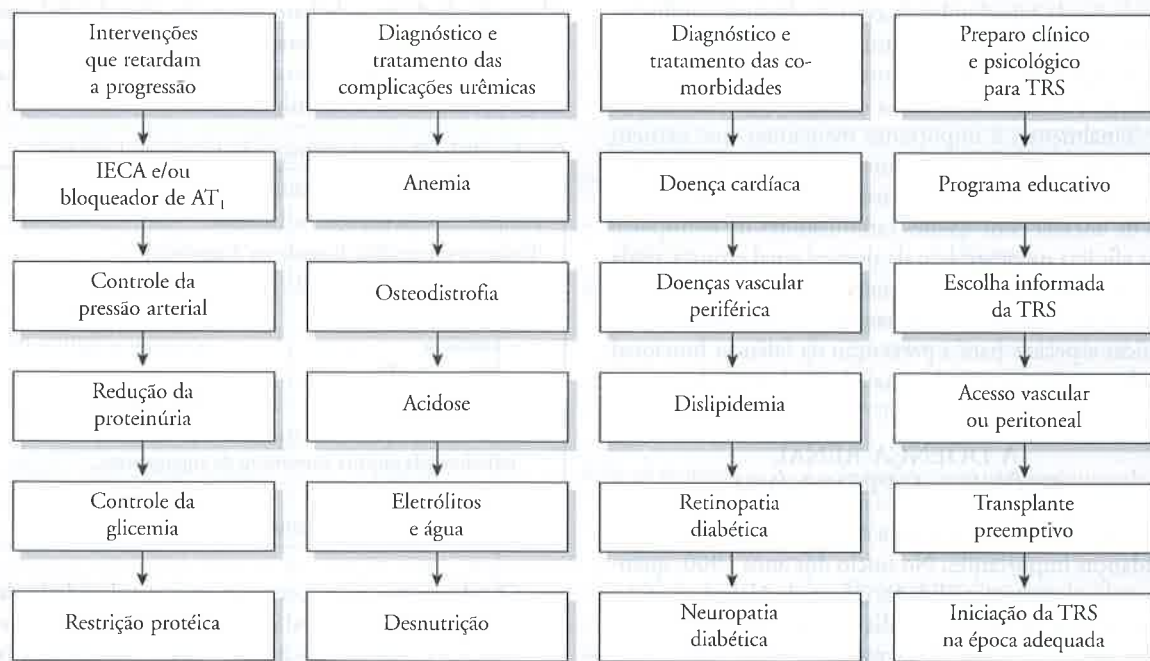


Figura 40.1 – Prevenção secundária na doença renal crônica<sup>46</sup>. DRC = doença renal crônica; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; TRS = terapia renal substitutiva.



## CONCLUSÃO

A mensagem do dia mundial do rim, utilizada como título deste capítulo, é mais do que adequada, pois está claro que a doença renal crônica é freqüente, é grave e tratável, enfim um problema de grande relevância clínica. O diagnóstico imediato da doença, o encaminhamento precoce para acompanhamento nefrológico e a implementação das medidas que retardam a progressão da doença renal crônica, aliadas ao diagnóstico e tratamento das suas complicações e co-morbidades, são estratégias fundamentais no manejo adequado da doença. Contudo, parece pertinente acrescentar que a doença é prevenível. Rastrear a albuminúria (marcador de lesão do parênquima renal) e a diminuição da filtração glomerular regularmente nos pacientes diabéticos, hipertensos, portadores de doenças cardiovasculares e nos familiares de pacientes com doença renal crônica constituem medidas simples, de baixo custo e de grande impacto epidemiológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2): S1-S246.
2. Sesso R, Gordan PA. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* 2007; 29(Suppl 1): 9-12.
3. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M *et al.* Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006; 70: 800-806.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
5. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Resultados do Censo de Diálise da SBN, 2007. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 197-202.
6. Bastos RM, Bastos MG, Bustamonti MT. Manuscrito em preparação.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
8. DuBose Jr TD. American Society of Nephrology Presidential Address 2006: chronic kidney disease as public health threat – new strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1038-1045.
9. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
10. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J *et al.* Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1130-1136.
11. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcome? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 725-728.
12. Soman SS, Sandberg KR, Borzak S *et al.* The independent association of renal dysfunction and arrhythmia in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 669-677.
13. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif* 2004; 22: 136-142.
14. Carmo WB, Pinheiro, HS, Bastos MG. Doença arterial obstrutiva de membros inferiores em pacientes com doença renal crônica pré-dialítica. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 127-134.
15. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO *et al.* Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition Study (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911.
16. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1942-1945.
17. Dasgupta I, Madeley RJ, Pringle MAL *et al.* Management of hypertension in patients developing end-stage renal failure. *QJ Med* 1999; 92: 519-525.
18. Klag MJ, Wheton PK, Randall BL *et al.* End-stage renal disease in African-American and white men: 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277: 1293-1298.
19. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertension* 1999; 17: 151-183.
20. K/DOQI clinical practice guideline on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(Suppl 1): S1-S290.
21. Dasgupta I, Madeley RJ, Pringle MAL *et al.* Management of hypertension in patients developing end-stage renal failure. *QJ Med* 1999; 92: 519-525.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
23. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
24. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608.
25. Santos AMR, Lemos CCS, Bregman R. Proteinúria – marcador clássico de comprometimento glomerular. *J Bras Nefrol* 2001; 23: 217-220.
26. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.
27. Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *QJ Med* 1988; 67: 343-354.
28. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.
29. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of nephropathy in the DCCT. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.
30. UK Prospective Diabetes Study. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
31. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE *et al.* Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
32. Peterson JC, Adler S, Burkart JM *et al.* Blood pressure, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-765.
33. Caring for Australians with Renal Impairment. Part 2. Early Kidney Disease Guidelines. Prevention of Progression fo Kidney Disease. Available at: <http://www.kidney.org.au/cari>. Acessado em 29 de maio de 2007.
34. Chan PCK, Robinson JD, Yeung WC *et al.* Lovastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidemia and heavy proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 93-99.
35. Fried LF, Orchard TJ, Kasike BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease. A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269.
36. Mequid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-340.
37. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of emoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669-1677.
38. Orth S, Stockmann A, Conradt C *et al.* Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-931.



39. Bleyer A, Shemanski L, Burke G *et al.* Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal function decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57: 2072-2079.
40. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking a factor promoting onset and progression diabetic nephropathy. *Diabetis Metab* 2000; 26(Suppl 4): S54-S63.
41. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes 3rd J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235-251.
42. Hall JE, Kuo JJ, Silva AA *et al.* Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 195-200.
43. Praga M, Hernandez E, Herrero JC *et al.* Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118.
44. Cianciaruso B, Bellizi V, Minutolo R *et al.* Salt intake and renal outcomes in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 296-301.
45. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
46. Pereira BJ. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int* 2000; 57: 351-365.

## SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Rogério Baumgratz de Paula  
Danielle Guedes Andrade Ezequiel  
Mônica Barros Costa



### INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade atinge proporções epidêmicas e está relacionada a elevados índices de morbidade e de mortalidade cardiovascular<sup>1-3</sup>. Evidências sugerem que não apenas o excesso de peso, mas, sobretudo, a distribuição da gordura corporal têm importantes implicações clínicas, na medida em que o acúmulo de gordura visceral freqüente na síndrome metabólica constitui um indicador de risco cardiovascular<sup>4-6</sup>.

Desde a introdução do termo "síndrome X" por Gerald Reaven, uma série de anormalidades clínicas e fisiopatológicas foi associada ao espectro da síndrome, sendo, atualmente, a nomenclatura síndrome metabólica a mais utilizada<sup>4,7</sup>. Desse modo, além dos componentes clássicos, como a hipertensão arterial, a dislipidemia e os transtornos do metabolismo da glicose, foram incluídos os estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios, a disfunção endotelial, a microalbuminúria, a doença hepática gordurosa não-alcoólica, a hiperuricemia e a síndrome dos ovários policísticos<sup>8</sup>.

Como conseqüência, existe, na atualidade, uma multiplicidade de critérios diagnósticos de síndrome metabólica, preconizados por diferentes entidades científicas, o que evidencia a falta de conhecimento pleno de sua etiopatogenia. Nos últimos anos, diversos autores têm questionado, inclusive, o fato de que o alardeado risco cardiovascular atribuído à síndrome metabólica poderia ser atribuído a cada um de seus componentes isoladamente<sup>9,10</sup>. Não obstante, vale lembrar que a síndrome metabólica é cotejada por uma série de alterações hemodinâmicas, cardíacas e renais, além de hipertensão arterial e transtornos metabólicos, eventos que aumentam tanto o risco cardiovascular quanto o renal.

Assim, a identificação dessa síndrome pode permitir a implementação de medidas que favoreçam tanto a prevenção primária quanto secundária de nefropatias.

Devido a sua praticidade, os critérios diagnósticos de síndrome metabólica preconizados pelo *National Cholesterol Education Program's-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) são os mais utilizados. Esses critérios incluem a combinação de pelo menos três dos seguintes elementos: obesidade abdominal, ou seja, circunferência da cintura maior que 102cm no sexo masculino e maior que 88cm no sexo feminino; níveis de triglicérides  $\geq 150\text{mg/dL}$ ; níveis de HDL-colesterol  $< 40\text{mg/dL}$ , em homens e  $< 50\text{mg/dL}$ , em mulheres; pressão arterial sistólica  $\geq 130\text{mmHg}$  ou pressão arterial diastólica  $\geq 85\text{mmHg}$ ; glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg/dL}$ <sup>7</sup>. Posteriormente, a *American Diabetes Association* propôs mudança no ponto de corte da glicemia de jejum de  $110\text{mg/dL}$  para  $100\text{mg/dL}$ , modificação essa incorporada aos critérios do NCEP<sup>11</sup>.

Mais recentemente, a *International Diabetes Federation* propôs que a presença da obesidade abdominal fosse critério indispensável para o diagnóstico da síndrome metabólica e que seus valores de referência deveriam ser adequados às diferenças étnicas entre os indivíduos. Para a população brasileira, foram sugeridos como valores limítrofes da circunferência da cintura 80cm para o sexo feminino e 90cm para o sexo masculino<sup>8</sup>.

### SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE NEFROPATIA

O conceito de síndrome metabólica foi inicialmente relacionado à doença cardiovascular aterosclerótica. No entanto, devido à estreita relação entre doença renal e

aumento do risco cardiovascular, não é surpreendente a observação de que a obesidade central, que freqüentemente se associa a síndrome metabólica, constitui um fator de risco para nefropatia, à semelhança do que ocorre para doenças cardiovasculares<sup>12-14</sup>.

Estudos transversais têm mostrado estreita relação entre a síndrome metabólica e a prevalência de doença renal crônica, sendo descrita relação direta entre o número de componentes da síndrome metabólica e risco de desenvolvimento de doença renal crônica<sup>12,15</sup>. No entanto, esses estudos apresentam algumas falhas metodológicas, como, por exemplo, a inclusão de pacientes diabéticos.

Com base na hipótese da existência de associação positiva entre síndrome metabólica e doença renal crônica em pacientes com função renal normal, independente do diagnóstico de *diabetes mellitus* e de hipertensão arterial, recentemente Kurella *et al* avaliaram o risco de desenvolvimento de doença renal crônica em participantes do estudo ARIC. Nesse estudo, 10.096 indivíduos norte-americanos não portadores de *diabetes mellitus* foram acompanhados por nove anos. Ao final do período de observação, os resultados mostraram, pela primeira vez, que o diagnóstico de síndrome metabólica se associou de modo independente com risco de desenvolvimento de doença renal crônica<sup>14</sup>.

Recentemente, uma publicação do grupo Kaiser Permanente mostrou, com muita propriedade, a forte associação entre obesidade e, presumivelmente, entre síndrome metabólica e doença renal crônica. Nesse estudo, mais de 300.000 pacientes foram acompanhados por cerca de 20 anos e, ao final desse período, 1.471 indivíduos desenvolveram doença renal crônica. A análise dos resultados mostrou associação positiva e altamente significativa entre índice de massa corporal e incidência de doença renal crônica<sup>16</sup>. Esses achados têm sido confirmados em diferentes populações como iranianos<sup>17</sup>, chineses<sup>18</sup>, japoneses<sup>19</sup> e outras populações do sudeste asiático<sup>20</sup>.

A indução de nefropatia pela síndrome metabólica pode ser explicada, em parte, pela associação desta com *diabetes mellitus* e com hipertensão arterial, duas das principais causas de doença renal crônica. No entanto, a relação entre síndrome metabólica e doença renal crônica persiste, mesmo quando excluídos *diabetes mellitus* e hipertensão arterial, evidenciando a participação de mecanismos específicos de lesão renal associada à obesidade, tais como hiperfiltração glomerular<sup>13</sup>, hipertrofia glomerular<sup>13,21</sup>, lesão podocitária<sup>22</sup> e, em casos extremos, glomerulosclerose segmentar e focal<sup>23</sup>.

Vale, no entanto, ressaltar que, até recentemente, a relação entre obesidade e nefropatia era controversa. Em 1974, foi aventada a hipótese de que a obesidade poderia ser causa de doença renal crônica com base na associação de obesidade mórbida com proteinúria, glomerulomegalia e glomerulosclerose segmentar e focal<sup>24</sup>. Contudo, essa possibilidade foi contestada por diversos pesquisadores, que, àquela época, consideravam a presença de proteinúria em obesos uma manifestação rara, relacionada à glomerulosclerose segmentar e focal idiopática, ou à presença de nefropatia diabética<sup>25</sup>.

Essa concepção só foi modificada em 2001, quando foi publicada uma extensa revisão, envolvendo 6.618 biópsias renais realizadas entre 1986 e 2000. Nesse estudo, os autores observaram aumento de 10 vezes na incidência de glomerulopatia associada à obesidade, em biópsias do ano 2000, quando comparadas àquelas do ano 1986. Essa glomerulopatia manifesta-se por glomerulosclerose segmentar e focal, aumento do volume glomerular e fusão podocitária. Vale lembrar que essa condição é diferente da glomerulosclerose segmentar e focal idiopática, pois, embora se manifeste por proteinúria maciça, cursa com menor incidência de síndrome nefrótica e evolui de modo indolente<sup>23</sup>.

Mais recentemente, alguns estudos epidemiológicos e experimentais têm mostrado que, mesmo em situações de menor gravidade, a obesidade e a síndrome metabólica causam dano renal, em geral expresso por aumento da filtração glomerular e por microalbuminúria<sup>12-14,26</sup>. Além de induzir lesão renal, a obesidade central pode acelerar a perda funcional renal em portadores de glomerulopatia. Em estudo realizado em pacientes com diagnóstico de nefropatia por IgA, por exemplo, observou-se que indivíduos com índice de massa corporal superior a 25kg/m<sup>2</sup> apresentavam maior probabilidade de desenvolver lesões histológicas complexas, hipertensão arterial e progressão para falência funcional renal quando comparados ao grupo controle não-obeso<sup>27</sup>.

Do mesmo modo, pacientes com proteinúria que apresentaram perda de apenas 4,1% do peso corporal após a realização de dieta hipocalórica e normoprotéica apresentaram 31% de redução na proteinúria, quando comparados a um grupo controle mantido em dieta sem restrições<sup>28</sup>.

Recentemente, alguns autores têm demonstrado que a obesidade pode causar doença renal crônica em pacientes com redução da massa renal. Nesse sentido, Praga *et al* estudaram 73 indivíduos previamente uninefrectomizados, acompanhados por um período que variou de 18 a 35 anos após a nefrectomia. Os autores observaram que 92% dos pacientes que eram obesos, ao tempo da nefrectomia, desenvolveram proteinúria e comprometimento da filtração glomerular, ao passo que, entre os indivíduos não-obesos, apenas 11% apresentaram proteinúria ao final do seguimento<sup>29</sup>.

Portanto, com base nas evidências atuais, podemos admitir que a obesidade e, possivelmente, a síndrome metabólica constituam fatores de risco independente para lesão glomerular, bem como para a progressão de glomerulopatias preexistentes.

## MECANISMOS DA LESÃO RENAL NA SÍNDROME METABÓLICA

Os mecanismos da lesão renal no paciente portador de síndrome metabólica podem ser divididos, didaticamente, em diretos e indiretos. Os mecanismos indiretos são representados pela estreita associação da síndrome metabólica com *diabetes mellitus* e com hipertensão arterial, ambas consideradas importantes causas de doença

renal crônica. Os mecanismos diretos incluem alterações da hemodinâmica renal além de fatores inflamatórios e metabólicos que serão discutidos neste capítulo.

## FATORES HEMODINÂMICOS

Indivíduos obesos apresentam aumento das necessidades metabólicas basais, com acúmulo de produtos do metabolismo celular. Como conseqüência, a obesidade acompanha-se de alterações hemodinâmicas caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo regional, do débito cardíaco e da pressão arterial<sup>30</sup>. Parte do aumento do débito cardíaco ocorre em resposta à maior demanda metabólica do tecido adiposo, porém uma porção significativa é destinada a órgãos não-adiposos, como coração e, sobretudo, rins, que, por sua vez, apresentam hipertrofia compensatória e vasodilatação arteriolar, secundária à maior demanda metabólica<sup>31</sup>.

A vasodilatação da arteríola aferente aumenta o fluxo sanguíneo renal e causa hiperfiltração glomerular. Como conseqüência, ocorre aumento da reabsorção tubular proximal de sódio por meio de ativação do *feedback* da mácula densa. De acordo com essa hipótese, a maior reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron reduziria sua oferta ao túbulo distal. Esse evento estimularia a mácula densa a ampliar a vasodilatação aferente e a secretar renina, o que culminaria em maior expansão do volume extracelular e vasoconstrição da arteríola eferente. Desse modo, ocorreria balanço positivo de sódio associado a maior estresse glomerular<sup>32-34</sup>.

A expressão clínica da hiperfiltração glomerular nos obesos é a presença de microalbuminúria e, por vezes, de proteinúria nefrótica<sup>35</sup>, ambas passíveis de atenuação pelo controle rigoroso da hipertensão arterial e pela perda de peso<sup>34</sup>. Essas alterações têm sido confirmadas em humanos e em animais. Em um estudo realizado em cães obesos, observamos elevação significativa do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular em relação ao período basal. Além disso, os animais apresentavam balanço positivo de sódio, hipertensão arterial<sup>36</sup> e microalbuminúria (dados não publicados).

Em outro estudo realizado nesse mesmo modelo, nove semanas após a indução da obesidade, os autores observaram expansão da cápsula de Bowman e aumento da matriz mesangial. A essas alterações associaram-se maior expressão de TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor-beta* 1) glomerular e aumento dos níveis de glicosaminoglicanos na membrana basal tubular<sup>21,37</sup>. Esses achados podem ser entendidos como conseqüência de proliferação e/ou de crescimento celular iniciados por um mecanismo hemodinâmico, todavia essa afirmação ainda necessita de confirmação em estudos elaborados especificamente para esse fim.

Conforme citado, na população de obesos, a hiperfiltração glomerular manifestada por microalbuminúria e pelo aumento da depuração da creatinina pode ser atenuada pela perda de peso<sup>34</sup>. Em concordância, dados obtidos em nosso serviço, em 37 pacientes não-diabéticos portadores de síndrome metabólica, mostraram que

a maioria apresentava aumento da depuração de creatinina e da excreção urinária de albumina<sup>38</sup>, alterações essas revertidas em 90% daqueles que lograram perda de 5% ou mais do peso corporal (dados não publicados).

Portanto, as alterações glomerulares relacionadas à obesidade surgem precocemente e caracterizam-se por vasodilatação pré-glomerular, hipertensão e hiperfiltração glomerulares, aumento da reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron e maior secreção de renina secundária à estimulação da mácula densa. Vale lembrar ainda que, em casos de obesidade grave e de maior duração, o quadro pode manifestar-se sob a forma de glomerulopatia associada à obesidade e de doença renal crônica<sup>23</sup>.

## FATORES INFLAMATÓRIOS

Mediadores inflamatórios que se originam do tecido adiposo visceral caracterizam a síndrome metabólica como um estado de inflamação crônica<sup>39,40</sup>. Nesse sentido, mesmo quando feita a correção para fatores de risco cardiovascular, a síndrome nefrótica associa-se à ativação de vias inflamatórias, com expressivo aumento dos valores plasmáticos da proteína C-reativa e de outros marcadores de inflamação<sup>39-42</sup>.

Em concordância, camundongos portadores de obesidade induzida por dieta apresentam acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, que se associam à maior expressão de marcadores inflamatórios como células CD38 e de citocinas como RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), quando comparados ao grupo controle não-obeso<sup>43,44</sup>.

Do mesmo modo, em um estudo realizado na Finlândia, em pares de gêmeos univitelinos, os autores documentaram aumento de TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ), de leptina e de CD38 associado à redução de adiponectina e de PPAR $\gamma$  nos gêmeos obesos, quando comparados ao grupo controle não-obeso. Além disso, nos gêmeos obesos, foi observada correlação positiva entre redução da sensibilidade à insulina e aumento de marcadores inflamatórios, achado indicativo da interação entre inflamação e resistência insulínica<sup>45</sup>.

Em indivíduos obesos e portadores de síndrome metabólica, fatores inflamatórios, bem como fatores de crescimento produzidos pelo tecido adiposo visceral, estão potencialmente envolvidos na indução de lesão renal. Essas substâncias, conhecidas como adipocitocinas, são representadas especialmente pela leptina, pelo TNF- $\alpha$ , pelo PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*), pelas interleucinas-1 $\alpha$  e 6, pela resistina e pelo fator inibidor da migração dos macrófagos, todos carreadores de ações inflamatórias, pró-trombóticas e promotoras de resistência insulínica<sup>46,47</sup>. Por outro lado, os adipócitos também secretam a adiponectina que possui propriedades antiinflamatórias e sensibilizadoras das ações da insulina.

Dentre as citocinas, a leptina parece exercer papel fundamental na síndrome metabólica. Produzida pelas células adiposas, a leptina atravessa a barreira hemato-



encefálica e age em receptores hipotalâmicos, estimulando o sistema nervoso simpático e a termogênese e causando saciedade<sup>48</sup>. Infusão de leptina em doses suficientes para elevar os níveis plasmáticos para valores comparáveis aos observados na obesidade causa elevação significativa da pressão arterial<sup>49</sup>. Outra evidência do papel da leptina na estimulação simpática e na gênese de hipertensão arterial foi a observação de que camundongos que apresentam deficiência de leptina não apresentam hipertensão arterial, apesar de serem obesos<sup>50</sup>.

Nos últimos anos, alguns autores têm demonstrado que a leptina pode estar envolvida em mecanismos de lesão renal de modo independente de sua relação com a gênese da hipertensão arterial. A leptina aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas como o TGF- $\beta$ , facilitando a proliferação e a esclerose glomerular<sup>51</sup>. Por outro lado, a interação da leptina com os *peroxisome proliferators activator receptors* (PPARs), especialmente o PPAR $\gamma$ , contribui para a redistribuição de gordura para o tecido adiposo subcutâneo e reduz seu acúmulo na região central do abdome e em órgãos não-adiposos como fígado e rins<sup>52</sup>. Desse modo, a leptina exerceria efeitos protetores, ao reduzir o acúmulo central de gordura, aliados a ações deletérias aos rins, por meio do estímulo a fatores de crescimento.

Na síndrome nefrótica, esse paradoxo pode, em parte, ser explicado por observações experimentais de Mark *et al*, que sugeriram a existência de resistência seletiva às ações da leptina no sistema nervoso central. De acordo com essa hipótese, haveria dissociação dos efeitos simpaticotônicos e anoréticos da leptina, de tal modo que animais obesos seriam sensíveis à estimulação do sistema nervoso simpático, tornando-se hipertensos; mas seriam resistentes aos efeitos anoréticos e manteriam o acúmulo central de gordura<sup>53</sup>.

Além da leptina, as interleucinas-1 e 6, o TNF- $\alpha$ , a resistina e diversas outras citocinas podem associar-se tanto à lesão vascular quanto à lesão renal em pacientes com síndrome metabólica. Nesse sentido, o emagrecimento associa-se à redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias e à elevação da adiponectina circulante. Exercício físico e perda de peso melhoram a função endotelial e previnem *diabetes mellitus*, ao mesmo tempo que reduzem marcadores inflamatórios como proteína C-reativa e TNF- $\alpha$ , indicando claramente o efeito pró-inflamatório dos adipócitos<sup>46</sup>.

Outra citocina potencialmente envolvida na lesão renal de pacientes com síndrome metabólica é o PAI-1. Esse fator, produzido principalmente no fígado e nas células endoteliais vasculares, tem como função principal inibir a ação tecidual do ativador do plasminogênio, responsável pela conversão do plasminogênio em plasmina, que inicia o processo de fibrinólise. Dessa forma, indivíduos com adiposidade central, que exibem aumento na produção de PAI-1 pelos adipócitos, apresentam aumento da atividade pró-trombótica, hipercoagulabilidade sangüínea e lesão tecidual<sup>54,55</sup>.

Em estudo realizado em indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 2, em sua maioria obesos, os portadores de

nefropatia apresentavam níveis plasmáticos de PAI-1 mais elevados do que os diabéticos sem nefropatia. Além disso, a excreção urinária de albumina, em portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, apresentou correlação positiva e independente com a concentração de PAI-1, todavia são necessárias mais evidências acerca do papel do PAI-1 na gênese da lesão renal em portadores da síndrome metabólica<sup>56,57</sup>.

Por outro lado, a adiponectina, citocina que apresenta altas concentrações plasmáticas, possui propriedades antiinflamatórias, antiaterogênicas e sensibilizadoras das ações da insulina. Além disso, a adiponectina parece apresentar ações protetoras vasculares, uma vez que modula o processo inflamatório vascular e inibe a sinalização para o fator NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B) atenuando assim o processo de aterosclerose. Em indivíduos portadores de síndrome metabólica, os níveis de adiponectina estão reduzidos e, teoricamente, poderiam contribuir para o dano renal, não existindo, contudo, dados consistentes que favoreçam essa associação<sup>58</sup>.

Portanto, as evidências disponíveis sinalizam para o papel da inflamação no desencadeamento da lesão renal, de modo independente ou em associação com alterações hemodinâmicas relacionadas à obesidade central<sup>59</sup>.

## FATORES METABÓLICOS

Além dos fatores hemodinâmicos e inflamatórios, a lesão renal relacionada à obesidade é também influenciada por transtornos metabólicos e hormonais, sobretudo pela hiperinsulinemia, conseqüente à resistência insulínica, e pela dislipidemia.

Além dos efeitos clássicos relacionados ao metabolismo da glicose, a insulina exerce ação vasodilatadora da arteríola aferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento em células mesangiais. Essas células, quando tratadas com insulina, aumentam a síntese protéica, com alteração do colágeno intersticial e da membrana basal e posterior fibrose renal<sup>60</sup>.

A insulina também promove proliferação celular e aumenta a produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e do TGF- $\beta$ 1. O IGF-1, por sua vez, promove proliferação de vasos renais e de células mesangiais, além de reduzir a atividade da enzima metaloproteinase-2 responsável pela degradação da matriz extracelular. Como conseqüência, ocorre expansão mesangial e fibrose renal<sup>61</sup>. Paralelamente, o TGF- $\beta$ 1, secretado pelas células epiteliais tubulares, é responsável pela maior expressão do gene do colágeno tipo IV, que se acumula na matriz extracelular, levando à hipertrofia e à fibrose renais<sup>60,62,63</sup>.

Ademais, a insulina poderia ampliar o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre as arteríolas renais, além de estimular a produção de endotelina-1, causando, assim, vasoconstrição, proliferação das células mesangiais e retenção de sódio e água<sup>64-66</sup>. Essas observações têm sido confirmadas em portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 e de hipertensão arterial com microalbuminúria, sugerindo participação da endotelina-1 na gênese da lesão renal<sup>67,68</sup>.

Dentro dos fatores metabólicos, a dislipidemia também tem sido relacionada à agressão renal, e seu tratamento pode, muitas vezes, atenuar lesões renais em obesos portadores da síndrome metabólica. Em um estudo envolvendo portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, foi observada correlação entre os níveis plasmáticos de lipídios e de marcadores inflamatórios com o ritmo de filtração glomerular. Indivíduos com ritmo de filtração glomerular menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> apresentavam maior concentração de triglicérides, menor concentração de HDL-colesterol e aumento dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, tais como o receptor do TNF tipo 2, quando comparados com os indivíduos com ritmo de filtração glomerular normal<sup>69</sup>. Confirmando esses dados, uma metanálise de 30 estudos prospectivos controlados mostrou que a redução dos níveis de lipídios plasmáticos, por meio do uso de agentes hipolipemiantes, pode preservar o ritmo de filtração glomerular e reduzir a proteinúria em pacientes com doença renal preexistente<sup>70</sup>.

Dessa forma, a elevação dos níveis de triglicérides e a redução dos níveis de HDL-colesterol parecem estar relacionadas com o aumento do risco de disfunção renal e o tratamento dessas anormalidades pode reduzir a incidência da doença renal incipiente<sup>71,72</sup>.

Apesar das evidências favoráveis à associação entre dislipidemia e lesão renal, os mecanismos do dano renal não estão completamente elucidados. Vários estudos apontam a ação lipotóxica dos ácidos graxos livres como um dos mecanismos da lesão renal em indivíduos obesos com síndrome metabólica. De acordo com essa hipótese, o acúmulo excessivo de lipídios em tecidos não-adiposos, como o tecido renal, atuaria bloqueando as vias de sinalização celular, causando disfunção das células ou induzindo sua apoptose, com conseqüente lesão renal<sup>69,71</sup>. No entanto, essas observações ainda não estão consubstanciadas.

Em resumo, o acúmulo de gordura na região visceral aumentaria a demanda metabólica e produziria mediadores inflamatórios que levariam à hiperfiltração glomerular. Em paralelo, as alterações metabólicas associadas à síndrome metabólica, sobretudo a hiperinsulinemia e a dislipidemia, contribuiriam para a intensificação da lesão renal e, conseqüentemente, para o desenvolvimento

de doença renal crônica. Vale, no entanto, lembrar que nenhum fator parece agir isoladamente, existindo estreita correlação entre as alterações hemodinâmicas, inflamatórias e metabólicas (Fig. 41.1).

## CONCLUSÃO

Em portadores de síndrome metabólica, as alterações funcionais renais são precoces e caracterizadas por aumento do fluxo plasmático renal, hiperfiltração glomerular e aumento da reabsorção tubular de sódio. Aliados aos mecanismos hemodinâmicos, a resistência insulínica, o estado inflamatório crônico e a lipotoxicidade também parecem estar envolvidos no dano renal associado à obesidade e à síndrome metabólica. O entendimento dos mecanismos de indução e de progressão da lesão renal associada a essa síndrome pode facilitar a implantação de medidas de prevenção primária da doença renal crônica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouvêa Ferreira SR *et al.* Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res* 2002; 10: 1203-1206.
2. Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G *et al.* Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 6: 1046-1053.
3. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 741-760.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37: 1595-1607.
5. Nishina M, Kikuchi T, Yamazaki H *et al.* Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res* 2003; 26: 281-288.
6. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A *et al.* Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004; 44: 127-133.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.

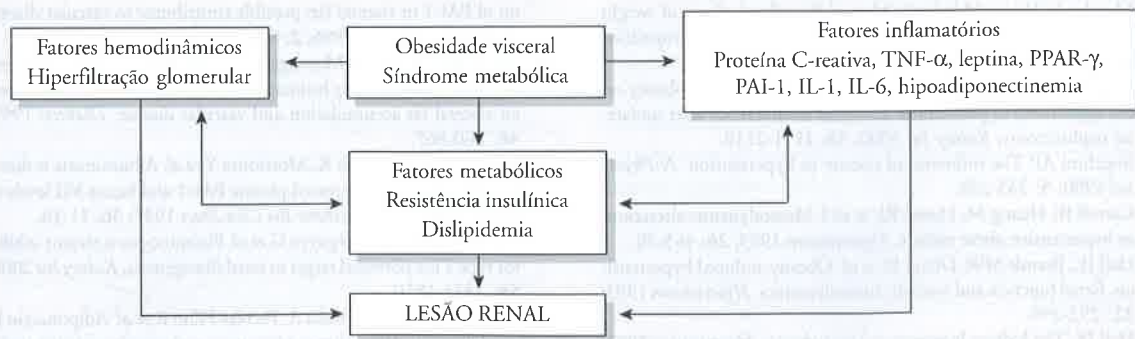


Figura 41.1 – Mecanismos da lesão renal na síndrome metabólica.

9. Greenland P. Critical questions about the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 3675-3676.
10. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S5-S10.
12. Chen J, Muntner P, Hamm LL *et al*. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetics US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 469-477.
13. Hall JE, Kuo JJ, Silva AA *et al*. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 195-200.
14. Kurella M, LO JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.
15. Chen J, Muntner P, Hamm LL *et al*. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
16. Hsu C, Mcculloch CE, Iribarren C *et al*. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144: 21-28, 2006.
17. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 976-983.
18. Chen J, Gu D, Chen CS *et al*. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1100-1106.
19. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M *et al*. Metabolic syndrome and CKD in general Japanese population: The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 383-391.
20. Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwiri S *et al*. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int* 2007; 71: 693-700.
21. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK *et al*. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211-1217.
22. Nagase M, Yoshida S, Shibata S *et al*. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3438-3446.
23. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al*. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
24. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL *et al*. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
25. Dornfeld LP. Obesity. In Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*, 3<sup>rd</sup> ed. Williams and Wilkins Ed: Baltimore, 1995, pp 1128 -1135.
26. Franciosi M, Pellegrini F, Sacco M *et al*. Identifying patients at risk for microalbuminuria via interaction of the components of the metabolic syndrome: a cross-sectional analytic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 984-991.
27. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A *et al*. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-727.
28. Morales E, Valero MA, León M *et al*. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-327.
29. Praga M, Hernández E, Herrero JC *et al*. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118.
30. Rocchini AP. The influence of obesity in hypertension. *N Physiol Sci* 1990; 5: 245-249.
31. Carroll JE, Huang M, Hester RL *et al*. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension* 1995; 26: 465-70.
32. Hall JE, Brands MW, Dixon W *et al*. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22: 292-299.
33. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633.
34. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A *et al*. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-F822.
35. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* 1985; 40: 235-237.
36. De Paula RB, Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43: 1-7.
37. Dwyer TM, Banks SA, Alonso-Galicia M *et al*. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int* 2000; 58: 721-729.
38. Ezequiel DG, Machado RC, Leão SF *et al*. O rim na síndrome metabólica (abstract). *Arg Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(Suppl): S487.
39. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM *et al*. Elevated C reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
40. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2007; 116: 33-35.
41. Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N *et al*. Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 577-586.
42. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M *et al*. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 237-245.
43. Weisberg SP, McCann D, Desai M *et al*. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
44. Wu H, Ghosh S, Perrard XD *et al*. T-Cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 1029-1038.
45. Pietiläinen KH, Kannisto K, Korsheninnikova E *et al*. Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor- $\alpha$  and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2776-2778.
46. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200.
47. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800.
48. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr *et al*. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
49. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 419-414.
50. Mark AL, Shaffer RA, Correia ML *et al*. Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin deficient ob/ob mice and agouti yellow mice. *J Hypertens* 1999; 17: 1949-1953.
51. Wolf G, Hamann A, Han DC *et al*. Leptin stimulates proliferation and TGF- $\beta$  expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860-872.
52. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Ann Rev Med* 2002; 53: 319-336.
53. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K *et al*. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1245-1250.
54. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M *et al*. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-803.
55. Alessi MC, Peiretti F, Morange P *et al*. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860-867.
56. Hirano T, Kashiwazaki K, Morimoto Y *et al*. Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36: 11-18.
57. Rerolle JP, Hertig A, Nguyen G *et al*. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000; 58: 1841-1850.
58. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoito-Filho R *et al*. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004; 65: 274-281.
59. Lavaud S, Poirier B, Mandet C *et al*. Inflammation is probably not



- a prerequisite for renal interstitial fibrosis in normoglycemic obese rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F683-F694.
60. Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 1994; 46: 613-620.
  61. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006; 26: 232-244.
  62. Guler HP, Eckardt KU, Zapf J *et al*. Insulin-like growth factor-1 increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 101-106.
  63. Baumann U, Eisenhauer T, Hartmann H. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 204-209.
  64. Kohan DE. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 493-510.
  65. Marsen TA, Schramek H, Dunn MJ. Renal actions of endothelin: linking cellular signaling pathways to kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 336-344.
  66. Anderson PW, Zhang XY, Tian J *et al*. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNA in mesangial cells. *Kidney Int* 1996; 50: 745-753.
  67. Lee YJ, Shin SJ, Tsai JH. Increased urinary endothelin-1-like immunoreactivity excretion in NIDDM patients with albuminuria. *Diabetes Care* 1994; 17: 263-266.
  68. De Mattia G, Cassone-Faldetta M, Bellini C *et al*. Role of plasma and urinary endothelin-1 in early diabetic and hypertensive nephropathy. *Am J Hypertens* 1998; 11: 983-988.
  69. Lin J, Hu FB, Rimm EB *et al*. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. *Kidney Int* 2006; 69: 336-342.
  70. Muntner P, Coresh J, Smith J *et al*. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301.
  71. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269.
  72. Tonelli M, Moye L, Sacks FM *et al*. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: effects of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-1613.



## DOENÇA RENAL CRÔNICA PÓS-TRANSPLANTE

Marcus Gomes Bastos  
Hélady Sanders Pinheiro  
Luiz Felipe Gonçalves



### INTRODUÇÃO

Os grandes avanços nas técnicas cirúrgicas, manejo clínico e farmacologia no transplante observados nos últimos 50 anos estabeleceram o transplante renal como a melhor opção terapêutica para os pacientes com falência funcional renal. Segundo o censo da SBN de 2006, neste ano havia 73.605 pacientes em terapia dialítica e 32.650 (44%) em lista de espera para transplante renal<sup>1</sup>. Nesse mesmo ano, foram realizados 3.281 transplantes renais e 116 transplantes conjugados de rim e pâncreas (Registro Brasileiro de Transplantes de 2006)<sup>2</sup>. Uma parcela considerável desse sucesso deve-se aos resultados favoráveis alcançados em curto prazo, decorrentes do melhor manejo das complicações cirúrgicas pós-cirúrgicas imediatas e da prevenção dos episódios de rejeição aguda nos primeiros 12 meses do tratamento, hoje inferiores a 10%<sup>3</sup>. Contudo, evidências recentes demonstram que os resultados do transplante renal a longo prazo não melhoraram significativamente quando comparados ao observado acerca de duas décadas. Estudos prévios que projetaram uma meia-vida de 13,8 anos para os transplantes com doadores falecidos realizados entre 1988 e 1996 não se confirmaram, e as análises recentes abrangendo o mesmo período demonstraram sobrevida real mais modesta, de cerca de oito anos<sup>4</sup>. Esses dados sobre sobrevida do enxerto a longo prazo são mais preocupantes quando se considera que os transplantes com doador falecido, realizados entre 1995 e 2000, evidenciaram tendência para pior sobrevida de pacientes, pois existe uma associação direta entre disfunção crônica do enxerto e aumento da mortalidade cardiovascular, e a perda do enxerto apresenta um impacto desfavorável na sobrevida dos pacientes<sup>5</sup>.

Não existe uma explicação única para os resultados a longo prazo ainda inadequados observados no transplante renal. As possíveis explicações são o uso de enxertos de qualidade variada, a ocorrência de nefropatia pelo vírus BK/polioma, pouco comum antes do uso mais disseminado dos imunossuppressores mais potentes, imunossupressão inadequada e recuperação incompleta da função renal após os episódios de rejeição no primeiro ano pós-transplante<sup>3,5,6</sup>. Contudo, outros fatores, incluindo doença cardiovascular, infecções e neoplasias, também contribuem para diminuir a sobrevida do paciente e a funcionalidade do transplante renal.

A classificação da doença renal crônica pelo grupo de especialistas que compuseram o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*, recentemente referendada pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, levou em consideração a filtração glomerular e não a etiologia das doenças renais, permitindo assim a inclusão dos pacientes transplantados renais na classificação da doença renal crônica (Tabela 42.1)<sup>7</sup>. Embora se reconheça que existam diferenças importantes entre os receptores de transplante renal e os pacientes com doenças nos rins nativos, a inclusão dos receptores de transplante renal juntamente com os outros pacientes portadores de doença renal crônica tem sido considerada um passo importante para se alcançar melhores desfechos clínicos nos pacientes transplantados.

### DOENÇA RENAL CRÔNICA NO TRANSPLANTE RENAL

A doença renal crônica como um tema de relevância nos receptores de transplante renal é recente e assumiu interesse clínico a partir da publicação do K/DOQI em

Tabela 42.1 – Estágios da doença renal crônica e plano de ação para os pacientes transplantados (+T) ou com rins nativos (-T)<sup>7</sup>.

Estágio da DRC	Definição	Planejamento clínico	
		DRC em rins nativos (-T)	DRC em rins transplantados (+T)
1	Lesão renal ou pós-T com FG normal ou ↑ ( $\geq 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )	Diagnóstico e tratamento das condições co-mórbidas Diminuir a progressão Reduzir os riscos das DCV	Diagnóstico e tratamento das condições co-mórbidas Diminuir a progressão Reduzir os riscos das DCV
2	Lesão renal ou pós-T com ↓ leve da FG ( $60\text{-}89\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )	Estimar a progressão	Estimar a progressão
3	↓ Moderada da FG ( $30\text{-}59\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )	Avaliar e tratar as complicações	Avaliar e tratar as complicações da DRC pré e pós-T Manejar os problemas específicos do T
4	↓ Grave da FG ( $15\text{-}29\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )	Preparar para TRS	Em caso de progressão da DRC, preparar para TRS
5	Falência funcional renal FG $< 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Iniciar TRS em caso de uremia	Iniciar TRS em caso de uremia

DRC = doença renal crônica; T = transplante; FG = filtração glomerular; DCV = doença cardiovascular; TRS = terapia renal substitutiva.

2002<sup>8</sup>. Contudo, é importante destacar que nem todos os centros transplantadores têm aplicado as diretrizes propostas pelo K/DOQI, e isso fica mais evidente naqueles centros em que os pacientes são acompanhados por médicos não-nefrologistas.

Por definição, é portador de doença renal crônica todo indivíduo que, por um período  $\geq 3$  meses, apresentar albuminúria (ou um outro marcador de lesão da estrutura renal, como, por exemplo, alteração de imagem ou histológica) e/ou filtração glomerular<sup>8</sup>  $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . A extrapolação dessa definição, bem como da proposta de estagiamento da doença renal crônica para o transplante renal refletem o reconhecimento da comunidade nefrológica de considerar os receptores de transplante renal um subgrupo único de pacientes com doença renal crônica cuja apresentação, progressão e implicações podem variar daquela observada nos pacientes com essa doença não-transplantados.

Após o transplante, os receptores de transplante renal passam a apresentar um nível superior de filtração glomerular, comparativamente aos demais pacientes com falência funcional renal que se beneficiam do tratamento dialítico. A maioria desses pacientes recuperam a filtração glomerular de modo a colocá-los no estágio 2 ou 3 da doença renal crônica, mesmo no período imediato que se segue ao transplante; expressiva porcentagem de pacientes iniciam o funcionamento do transplante com filtração glomerular estimada ao redor de  $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Embora a taxa de progressão da doença renal crônica tenha sido relatada ser de  $-1,4$  a  $-2,4\text{mL}/\text{min}$  por ano, alguns pacientes perdem a função renal mais rapidamente (5 a  $20\text{mL}/\text{min}$  por ano), enquanto outros mantêm a filtração glomerular estável<sup>9-11</sup>. A velocidade de perda funcional não parece associar-se com filtração glomerular basal do rim transplantado. Finalmente, é importante destacar que as taxas de morbimortalidade aumentam de maneira considerável quando o paciente

evolui dos estágios mais iniciais para os mais avançados da doença renal crônica nos rins transplantados<sup>9,12</sup>. Por exemplo, comparativamente aos pacientes no estágio 3 da doença renal crônica em rins nativos, as taxas de mortalidade são maiores nos receptores de transplante renal com o mesmo nível de função renal<sup>9</sup>. Esses dados sugerem que, apesar da menor taxa de queda funcional ao longo do tempo, os receptores de transplante renal apresentam diferenças importantes nas taxas de morbimortalidade, comparativamente aos pacientes com doença renal crônica não-transplantados.

Em 2006, durante a conferência de consenso do KDIGO sobre cuidados com os receptores de transplante renal, foi recomendado que todos os transplantados renais sejam considerados portadores de doença renal crônica, independentemente do nível de filtração glomerular ou da presença de marcadores de lesão do parênquima renal. Na ocasião, foi proposto acrescentar o sinal “+” seguido da letra “T” ao estágio para melhor identificar a doença renal crônica do transplante<sup>7</sup> (Tabela 42.1). Dentre as adequações propostas pelo KDIGO, destacam-se: primeiro, estimar a progressão da doença renal crônica (originalmente recomendada nos pacientes no estágio  $\geq 2$  da doença) e avaliar e tratar suas complicações (originalmente recomendada nos pacientes não-transplantados a partir do estágio  $\geq 3$  da doença) em todos os receptores de transplante renal (doença renal crônica estágios 1 + T a 5 + T). O racional para essa modificação baseia-se na observação de o receptores de transplante renal carregar o fardo da doença renal crônica presente antes do transplante (anemia, hiperparatireoidismo, doença cardiovascular) e, conseqüentemente, essas complicações deveriam ser consideradas mesmo se a filtração glomerular se mantiver relativamente normal. Segundo, o preparo para terapia renal substitutiva (originalmente recomendada naqueles com doença renal crônica estágio  $\geq 4$ ) deveria ser aplicado somente

aos receptores de transplante renal com doença renal crônica estágio 4 + T e com evidências de declínio progressivo da filtração glomerular. Essa modificação foi necessária devido à constatação, já mencionada anteriormente, de que a velocidade de progressão da doença renal crônica em receptores de transplante renal pode diferir daquela observada em pacientes com doença renal crônica em rins nativos e que pacientes transplantados podem manter uma filtração glomerular baixa e estável por muitos anos<sup>7,13</sup>.

A despeito de algumas críticas, incluir os receptores de transplante renal como portadores de doença renal crônica traz várias vantagens. O reconhecimento da doença renal crônica no transplante pode facilitar a implementação de estratégias terapêuticas para retardar a perda de função do enxerto e para prevenir, mais efetivamente, as complicações da doença renal crônica e as co-morbidades cardiovasculares. Facilita também a comunicação entre os profissionais e pode promover melhor continuidade no tratamento do paciente a longo prazo<sup>7,12,13</sup>.

Embora o KDIGO recomende que todos os receptores de transplante renal sejam considerados portadores de doença renal crônica, é importante observar que existem diferenças entre a doença que acomete os rins nativos e a que compromete os rins transplantados. Por exemplo, na população geral há predomínio dos estágios 1, 2 e 3 da doença renal crônica, enquanto no transplante renal há um maior número de pacientes nos estágios mais avançados (3 + T e 4 + T)<sup>12,13</sup> (Tabela 42.2). Em dados de dois centros brasileiros de transplante observamos predomínio dos estágios 2 + T e 3 + T. No serviço de transplante renal da Universidade Federal de Juiz de Fora, em 86 pacientes com mais de um ano pós-transplante, 21% estavam no estágio 2 + T e 69% no estágio 3 + T<sup>14</sup>. Avaliando um número maior de pacientes no total de 670, do serviço de transplante renal da Universidade Federal de São Paulo, também foi encontrado 53,4% e 35,8% nos estágios 2 + T e 3 + T, respectivamente<sup>15</sup>.

Diferente do que acontece com os rins nativos, a prática mais disseminada de biópsias em receptores de transplante renal mostra que a filtração glomerular pro-

vê uma avaliação incompleta da saúde do enxerto renal<sup>13,16</sup>. Medidas da atividade imune provavelmente seriam mais fidedignas, porém ainda não foram identificados quais parâmetros imunológicos seriam inequivocamente preditores da sobrevivência do enxerto e, portanto, não são disponíveis. Há indícios ainda de que a estimativa da função renal usando as fórmulas do estudo MDRD ou de Cockcroft-Gault, como recomendado pela definição da doença renal crônica<sup>7,8</sup>, traga resultados menos precisos na população transplantada e que, portanto, os pacientes possam estar erroneamente classificados em relação aos estágios da doença renal crônica<sup>17,18</sup>. Porém, a medida da filtração glomerular ainda é o parâmetro mais comumente utilizado para avaliar o desempenho do enxerto e sem dúvida é a mais prática.

O dano crônico ao enxerto é multifatorial, complexo e envolve fatores do doador, causas imunes e não-imunes<sup>19</sup>. A importância de cada fator muda de acordo com o tempo de pós-transplante. A fase inicial, que compreende o primeiro ano pós-transplante, é dominada pelos eventos imunes, e na fase tardia a importância das causas não-imunes, como nefrotoxicidade pelos inibidores da calcineurina, hipertensão arterial e proteinúria, é maior<sup>20</sup>. Com o uso dos novos imunossuppressores, a partir do começo dos anos 1990, os eventos imunes precoces foram tornando-se cada vez menos frequentes e talvez menos importantes. Associado a isso, o uso de doadores de critério estendido tem mostrado a necessidade de maior ênfase nos fatores não-imunes. Não há, porém, estudos que tenham avaliado a importância, de forma específica e isolada, desses fatores na população de receptores de transplante renal.

As complicações da doença renal crônica são altamente prevalentes em receptores de transplante renal e, semelhante ao que ocorre na dos rins nativos a prevalência aumenta com a piora funcional renal<sup>12,13,21</sup>. Em estudo de um único centro, a média de complicações aumentou de 1,1 no estágio 1 + T para 2,7 no estágio 5 + T<sup>12</sup>. As características das complicações metabólicas e da doença cardiovascular podem ser influenciadas, de forma ainda não bem definida, por fatores específicos do transplante renal, como o uso de imunossuppressores, que, por exemplo, causam dislipidemia, anemia,

Tabela 42.2 -- Prevalência de doença renal crônica nos estágios 1 a 5 em populações transplantadas e não-transplantadas.

Estágio da doença renal crônica	Não-transplantados* (N = 230.000) (%)	Transplantados USRDS** (N = 81.000) (%)	Transplantados UFJF <sup>δ</sup> (N = 86) (%)	Transplantados UNIFESP <sup>γ</sup> (N = 670) (%)
1	30	5	0	5,3
2	27	21	21,5	53,4
3	39	42	69	35,8
4	2	17	9,5	5,3
5	< 2	15	0	0

\* Pacientes com doença renal crônica não-transplantados (estágios 1 a 4 do estudo NAHNES III).

\*\* Pacientes transplantados renais no banco de dados USRDS (1998).

<sup>δ</sup> Pacientes transplantados renais na UFJF<sup>14</sup>.

<sup>γ</sup> Pacientes transplantados renais na UNIFESP<sup>15</sup>.



diabetes; pela presença de infecções peculiares, por exemplo, citomegalovírus, e pela preexistência de doença renal crônica antes do transplante. Outra consideração importante é que, a despeito da presença de um enxerto funcionando, e de menores taxas de progressão da doença renal crônica, o receptor de transplante renal continua sob alto risco de doença cardiovascular e de morte prematura, pois de fato apresenta maior mortalidade quando comparado ao paciente com doença renal crônica em rins nativos<sup>13,22</sup>.

A anemia, definida como hemoglobina < 11g/dL, é encontrada em 9 a 15% da população de receptores de transplante renal, estando presente em cerca de 1% no estágio 1 + T, aumentando progressivamente para 30 a 50% no estágio 5 + T, porém os estudos não mostram relação entre níveis inadequados de reserva de ferro e redução da filtração glomerular<sup>12,15</sup>. O uso de imunossuppressores, como azatioprina, micofenolato, inibidores da calcineurina e rapamicina, pode contribuir, juntamente com a perda da filtração glomerular, de forma efetiva para a ocorrência da anemia. A hipertensão arterial é extremamente prevalente, variando de 47%<sup>14</sup> a 86%<sup>12,15</sup>, e também aumenta progressivamente nos estágios mais avançados da doença renal crônica em receptores de transplante renal, atingindo no estágio 5 + T de 68 a 100% dos pacientes<sup>12,15,23</sup>. A dislipidemia não apresenta correlação com os estágios da doença renal crônica do transplante, mas é prevalente em 40 a 70% dos indivíduos. Corticosteróides, ciclosporina e rapamicina são drogas imunossupressoras que causam dislipidemia e são potenciais explicações para esse perfil. As alterações do metabolismo ósseo – hipocalcemia, hiperfosfatemia, níveis elevados de paratormônio e acidoze metabólica têm prevalências que aumentam progressivamente nos estágios mais avançados da doença renal crônica em receptores de transplante renal. Uma das grandes preocupações nesses pacientes é a desnutrição, pois é um fator de risco para infecções e morte, nos estudos não-brasileiros, varia de 14% no estágio 1 + T a 33-58,7% nos estágio 5 + T<sup>12,21</sup>.

De modo geral, a despeito das diferenças entre a doença renal crônica dos rins nativos e a do transplante renal, recomenda-se que os mesmos princípios do tratamento sejam aplicados nessa população particular<sup>7,8</sup>. Porém, ainda não se sabe se o benefício e a eficiência dessas medidas é semelhante em termos de aumentar a sobrevivência do enxerto e reduzir a morbimortalidade cardiovascular<sup>13</sup>. Há, por outro lado, algumas diferenças nas recomendações. Como mencionado previamente, recomenda-se que a estimativa de progressão da doença renal crônica, originalmente sugerida nos estágios  $\geq 2$ , e a avaliação das complicações relacionadas a ela, recomendada para estágios  $\geq 3$ , sejam implementadas em todos os receptores de transplante renal. A razão para essa modificação é porque todos os pacientes transplantados renais já apresentavam a doença renal crônica e, potencialmente, suas complicações previamente ao transplante<sup>13</sup>.

Embora o espectro das complicações da doença renal crônica em receptores de transplante renal se assemelhe àquele observado nos rins nativos, é importante focalizar as intercorrências específicas do transplante renal que varia de acordo com o tempo pós-transplante e as características individuais de cada paciente. Para se alcançar esse equilíbrio, é mister que o profissional tenha conhecimento abrangente nas duas áreas. Como as intercorrências imunológicas e infecciosas são mais frequentes no primeiro ano pós-transplante, as recomendações de manejo da doença renal crônica em receptores de transplante renal parecem ser mais apropriadas após esse tempo.

Em estudo realizado em 86 receptores de transplante renal no Serviço de Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora observamos que as medidas recomendadas para tratamento da doença renal crônica eram efetivamente implementadas e de forma mais efetiva, quando comparada à população de pacientes com doença renal crônica de rins nativos. Notadamente, havia melhor controle da pressão arterial, mais uso de eritropoetina, de reposição de cálcio, de quelantes de fósforo e mais uso de estatinas. Por outro lado, o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina e de reposição de bicarbonato era inferior nos pacientes transplantados renais<sup>14</sup>. Contrariamente, um grande estudo avaliando 9.500 pacientes do Reino Unido encontrou que a maior parte dos pacientes transplantados renais com doença renal crônica tinham tratamento ineficiente das suas complicações<sup>21</sup>.

Semelhantemente ao recomendado para os pacientes com doença renal crônica em rins nativos, preconiza-se manter a pressão arterial < 130 x 80mmHg, e naqueles com proteinúria > 1g, < 125 x 75mmHg. A proteinúria deveria ser mantida < 1g por dia ou ser reduzida em cerca de 60%. Apesar de não existirem estudos randomizados que comprovem o benefício dessas metas em relação a retardar a progressão da doença renal crônica no paciente transplantado, há vários indícios de associação deles com melhor sobrevivência do enxerto<sup>13,23,24</sup>. As medicações de eleição são os bloqueadores do sistema renina-angiotensina, mesmo ainda sem embasamento por estudos, respeitada a tolerância clínica, pelo seu potencial benefício.

No tratamento da anemia, objetivam-se níveis de hemoglobina maiores ou iguais a 11g/dL. Não existem estudos que tenham determinado o limite superior dos níveis de hemoglobina nos receptores de transplante renal, mas a tendência é adotarem-se as recentes recomendações do K/DOQI para doença renal crônica em rins nativos, como hemoglobina entre 11 e 12g/dL. A avaliação e a correção das reservas de ferro pelas dosagens de ferro sérico (maior que 60µg/dL), saturação da transferrina (manter entre 20 e 50%) e de ferritina (manter entre 100 e 500ng/mL) são necessárias para se garantir uma boa resposta hematopoética. É importante atentar que a ferritina é uma proteína de fase aguda e, nesse grupo particular de pacientes, pode-se mantê-la elevada como reflexo da resposta imune ao enxerto e



não ser reflexo das reservas de ferro. A reposição de eritropoetina é necessária nos pacientes que não atingem a meta de hemoglobina com reservas de ferro dentro da normalidade ou após a correção. Devem ser utilizadas as mesmas doses usadas na doença renal crônica de rins nativos, há, porém, relatos de maior resistência à eritropoetina nos receptores de transplante renal com essa doença<sup>25</sup>. Avaliando o risco de eventos imunológicos, a adequação de dose ou a troca dos imunossuppressores relacionados à anemia, citados acima, deve também ser considerada.

Os receptores de transplante renal com doença renal crônica, semelhante aos outros pacientes com doença renal crônica, devem ser tratados como portadores de insuficiência coronariana. Os objetivos do tratamento são LDL-colesterol < 100mg/dL e triglicérides < 500mg/dL. Deve-se iniciar com as mudanças do estilo de vida com reavaliação em três meses. Caso não se alcancem as metas, a terapia medicamentosa deve ser iniciada. A hipertrigliceridemia isolada pode ser tratada com fibratos ou ácido nicotínico e a hipercolesterolemia com estatinas. Não há indícios que apontem para uma estatina específica, devendo a decisão basear-se no acesso e na potência da droga. Devido à relação com algumas drogas imunossupressoras, a adequação ou troca dessas drogas pode ser também considerada<sup>26</sup>.

Para o tratamento da doença óssea e da acidose metabólica, seguimos as mesmas recomendações da doença renal crônica em rins nativos<sup>27</sup>.

Em suma, devemos considerar a doença renal crônica do transplante renal como uma forma particular, não só porque esses pacientes têm um único rim, mas porque estão sob terapia imunossupressora e têm mais co-morbidade do que os pacientes não-transplantados.

### DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRANSPLANTADOS DE OUTROS ÓRGÃOS SÓLIDOS QUE NÃO O RIM

A incidência de doença renal crônica após o transplante de outros órgãos sólidos que não o rim é relativamente alta devido principalmente aos procedimentos envolvidos e às características desses pacientes. Entretanto, com o desenvolvimento da imunossupressão após a década de 1980 e o conseqüente aumento na sobrevida desses pacientes, cresceu a maior facilidade do diagnóstico da doença renal crônica a partir da nova definição, ficou evidente que o comprometimento funcional renal é mais freqüente do que anteriormente se pensava nessas populações. Independente do tipo de transplante, observa-se redução na filtração glomerular em torno de 30 a 50% nos primeiros seis meses, com posterior estabilização ou continuidade de perda de função renal de forma mais lenta<sup>28</sup>. Neste capítulo serão abordados os aspectos epidemiológicos, etiológicos e o manejo desses pacientes.

A incidência de doença renal crônica em transplantados de órgãos sólidos, com exceção do rim, tem sido relatada com amplas variações, de 10 a 83%<sup>29,30</sup>. Tal

variabilidade decorre de diferentes critérios para definir doença renal crônica, assim como depende também do tipo de órgão transplantado e do tempo de seguimento. As conseqüências dessa perda de função renal também é motivo de controvérsias na literatura<sup>31</sup>. Em 2003, Ojo *et al* publicaram um estudo em que analisaram uma coorte de cerca de 70.000 transplantados de órgãos sólidos que não o rim, analisando a incidência de doença renal crônica, seus fatores de risco e sua associação com a mortalidade. Os dados iniciais já mostravam que 23,8% dos pacientes transplantaram com filtração glomerular < 60mL/min e, após um tempo mediano de acompanhamento de 36 meses, a incidência de doença renal crônica com filtração glomerular  $\leq$  29mL/min foi de 16,5%, sendo que 28,9% deles necessitaram de terapia renal substitutiva<sup>32</sup>. A incidência cumulativa de doença renal crônica, com filtração glomerular  $\leq$  29mL/min (estágio 3 + T), em cinco anos variou de 6,9% em transplantados de coração-pulmão a 21,3% em transplantados de intestino, com incidência de 10,9% em transplantados cardíacos e 18,1% em transplantes de fígado. Os pacientes que desenvolveram doença renal crônica apresentaram risco relativo de mortalidade de 4,5. Os principais fatores de risco encontrados foram: idade avançada, raça não-caucasiana e sexo feminino do receptor, função renal pré-transplante, insuficiência renal aguda no pós-operatório e presença de diabete, hipertensão ou hepatite C. Em relação aos inibidores de calcineurina, observou-se que 11,6% dos pacientes que não utilizaram esses imunossuppressores tiveram menor risco relativo de doença renal crônica (RR = 0,87,  $p < 0,001$ ). Houve aumento do risco de doença renal crônica naqueles que utilizaram ciclosporina, quando comparados aos que receberam tacrolimus (RR = 1,25,  $p < 0,001$ ). Esses dados são confirmados por estudos posteriores que demonstraram incidência de doença renal crônica em estágio 5, em transplantados cardíacos após 10 anos de acompanhamento<sup>33</sup>. Estudos posteriores que analisam a incidência cumulativa de doença renal crônica após 10 anos de acompanhamento de transplantados hepáticos mostram incidências de 56,77% para o estágio 3 + T e de 8,73% para os estágios 4 + T e 5 + T<sup>34</sup>.

O primeiro aspecto a ser considerado na avaliação diagnóstica é a possibilidade de doença renal preexistente. Muitos pacientes submetidos a transplantes de coração, pulmão, fígado ou intestino têm doença renal crônica não diagnosticada anterior ao transplante. Segundo os dados de Ojo *et al* 23,8% dos pacientes em sua coorte já tinham filtração glomerular < 60mL/min<sup>32</sup>. Essas alterações podem estar associadas às falhas dos outros órgãos (insuficiência cardíaca, síndrome hepatorenal) ou à presença de outras co-morbidades que predisõem à doença renal, como diabetes e hipertensão. O diagnóstico diferencial deve incluir todas as causas de doença renal crônica, mas levando em consideração o contexto de doenças em outros órgãos e as co-morbidades e complicações mais prevalentes nessas situações, as principais causas são apresentadas na quadro 42.1.

Quadro 42.1 – Principais causas de doença renal crônica em transplantados de órgãos sólidos.

Nefropatia diabética  
Nefrosclerose hipertensiva  
Nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina  
Glomerulonefrites associadas à hepatite C  
Amiloidose  
Nefropatia por analgésicos  
Nefropatia por poliomavírus  
Mieloma múltiplo  
Microangiopatia trombótica  
Nefropatia isquêmica  
Neoplasia

Outro aspecto importante que deve ser considerado nessa avaliação são os principais fatores de risco associados com redução da função renal em transplantados de outros órgãos sólidos, a saber: idade avançada, sexo feminino, presença de co-morbidades (hipertensão arterial, diabetes, hepatite C), imunossupressão com inibidores de calcineurina, infecção por poliovírus ou citomegalovírus, insuficiência renal pré-transplante ou insuficiência renal aguda nos primeiros seis meses pós-transplante. Entretanto, a causa mais frequentemente associada à doença renal crônica é a nefropatia crônica secundária ao uso de inibidores de calcineurina.

É importante ressaltar que, em face da alta prevalência de doença renal crônica nesses pacientes e sua clara associação com o aumento de morbimortalidade, a avaliação da função renal e da presença de doença renal deveria ser realizada no acompanhamento pré-operatório. Nesse sentido, essa avaliação deve ter como primeira preocupação estabelecer a probabilidade que aquele paciente tem de conservar a função renal adequada no pós-operatório imediato e avaliar seus riscos de desenvolvimento de doença renal crônica a longo prazo, com progressão para insuficiência renal e necessidade de terapia renal substitutiva. Essa situação encontra-se de forma aumentada desde 2002, com a adoção do escore de MELD (*model for end-stage liver disease*), para a alocação de fígados para transplante, em que a presença de insuficiência renal aumenta a pontuação. Assim, mais transplantes combinados de fígado e rim têm sido realizados nos Estados Unidos da América, conforme verificado em estudo recente<sup>35</sup>. É importante determinar a função renal antes do transplante, levando em consideração a freqüente possibilidade de episódios de disfunções renais agudas e a dificuldade de avaliação adequada da filtração glomerular por meio da creatinina sérica em pacientes com insuficiência cardíaca ou hepática avançadas. Mesmo assim, considera-se mais prático a estimativa da filtração glomerular por meio da creatinina e de algumas fórmulas como a do estudo MDRD. Recentemente, foi publicado um relatório de grupo de especialistas para revisar os dados de função renal pós-MELD em transplantados hepáticos e avaliar seus impactos na lista de espera e nos desfechos desses transplantados<sup>36</sup>. As recomendações desse grupo são de incluir

na avaliação inicial de todos os candidatos a transplante hepático os seguintes exames: creatinina sérica, exame de urina e proteinúria de 24 horas. Nos casos em que a creatinina for maior que 0,8mg/dL e/ou houver anormalidade na sedimentoscopia urinária (cilindrúria, leucocitúria, hematuria) e/ou proteinúria, deve ser realizada avaliação adicional. Essa avaliação deveria incluir: a medida de filtração glomerular por marcadores radioisotópicos como o Cr<sup>51</sup> EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) ou I<sup>125</sup> iotalamato, creatina e eletrólitos urinários para calcular a excreção fracionada de sódio, exame de imagem do aparelho urinário (ultra-sonografia ou tomografia computadorizada), medida do fluxo renal (*eco-Doppler*) e outros exames, de acordo com a situação particular do paciente. Na dependência dessa avaliação inicial, pode haver a indicação de outros exames e a necessidade de biópsia renal pode ser considerada. A biópsia estaria indicada para a avaliação de causas de doença renal primária ou se a causa da doença renal e seu grau de reversibilidade são incertos. Em resumo, essa avaliação pré-transplante deve avaliar a presença de doença renal antes do transplante, sua reserva funcional e a possibilidade de indicação de transplante duplo do órgão em falência e do rim. A melhor abordagem para a realização de biópsia renal em pacientes hepatopatas com coagulopatia é a via transjugular. Alguns autores sugerem o critério de mais de 40% de esclerose glomerular global ou mais de 30% de fibrose intersticial na biópsia para indicar transplante duplo de rim e fígado<sup>37</sup>. Uma análise do UNOS (*United Network of Organ Sharing*) demonstra melhor sobrevida em cinco anos de pacientes com creatinina superior a 2mg/dL naqueles que receberam transplantes duplos de fígado/rim, quando comparados aos que receberam transplante isolado de fígado (62% × 50%)<sup>38</sup>.

No caso dos pacientes já transplantados em que é detectada alteração da função renal, os objetivos da avaliação nefrológica são avaliar a etiologia da doença renal, seu grau de comprometimento funcional, as características de sua progressão e as medidas indicadas para seu tratamento ou controle. Evidentemente, essas diretrizes não são diferentes daquelas já utilizadas no manejo de pacientes com doença renal crônica não-transplantados, concentrando-se no controle adequado de diabetes, dislipidemias e hipertensão arterial quando presentes, medidas para reduzir a proteinúria, tratamento da anemia e prevenção das complicações da doença renal crônica. Medidas mais específicas para essa situação de transplantados seriam a minimização dos riscos de alterações hemodinâmicas no período perioperatório, especialmente hipotensão, e de nefrotoxicidade pós-transplante, incluindo, nesse aspecto, o uso judicioso de antibióticos (evitando aqueles com potencial nefrotóxico) e evitar o uso de anti-inflamatórios não-esteróides. Em relação ao tratamento da hipertensão arterial, a escolha preferencial recai sobre os inibidores da enzima da conversão da angiotensina ou os bloqueadores do receptor de angiotensina pelo seu efeito antiproteinúrico<sup>39</sup>, mas pode ser considerado também o uso de blo-

queadores de canais de cálcio pelos seus efeitos hemodinâmicos, reduzindo a vasoconstrição na arteríola aferente glomerular e seu conseqüente efeito na filtração glomerular<sup>40</sup>. Outro foco importante de atenção é na adequação do esquema imunossupressor. Embora os inibidores de calcineurina permaneçam como agentes fundamentais na indução da imunossupressão de órgãos sólidos, vários estudos recentes vêm sendo desenvolvidos com a proposição de esquemas de imunossupressão que evitem ou minimizem o uso desses agentes devido a seus riscos de nefrotoxicidade. Assim, o emprego de novas preparações imunossupressoras como novos anticorpos monoclonais antilinfocitários ou proteínas de fusão como a CTLA4-imunoglobulina tem aparecido como alternativas para evitar ou minimizar o uso de inibidores de calcineurina e poderão ser considerados na escolha do esquema imunossupressor em candidatos a transplante com risco aumentado de desenvolver doença renal crônica. Mesmo aqueles pacientes que utilizaram os inibidores de calcineurina na fase inicial do transplante podem, ao longo do tempo, ter reduzido suas dosagens com segurança, mantendo o controle da resposta imune com doses maiores de ácido micofenólico ou de sirolimus<sup>41</sup>. Alguns estudos sugerem menor potencial nefrotóxico em pacientes em uso de tacrolimus em comparação com a ciclosporina. Lucey *et al* em estudo retrospectivo comparam os resultados de 1.065 transplantados hepáticos acompanhados por 36 meses recebendo ciclosporina ou tacrolimus. Embora não tenha ocorrido diferenças significativas na sobrevida de pacientes e enxertos nos dois grupos de inibidores de calcineurina, o grupo que recebeu tacrolimus teve melhor função renal ao longo do acompanhamento<sup>42</sup>. Assim, o uso de tacrolimus poderia ser o inibidor de calcineurina de escolha para aqueles pacientes com maior risco de doença renal crônica, ou mesmo ser considerada a conversão de ciclosporina para tacrolimus em alguns casos em que ocorreu piora da função renal após o transplante. Para os pacientes que evoluem para doença renal crônica estágio 5 + T com necessidade de terapia renal substitutiva, o tratamento com melhores resultados é o transplante renal<sup>43</sup>.

## SUMÁRIO

A recente incorporação da definição e estagiamento da doença renal crônica propostos pelo K/DOQI e referendada pelo KDIGO na transplantação de órgãos representa uma estratégia potencial excitante para melhorar os resultados a longo prazo no transplante de órgãos sólidos. Essa estratégia tem permitido constatar que a doença renal crônica pós-transplante é freqüente, potencialmente grave e necessita ser tratada com os mesmos cuidados com os quais se manejam os pacientes não-transplantados. É importante reconhecer que o paciente transplantado renal continua sendo um portador de doença renal crônica e, por isso, deveriam ser monitorizados regularmente, desde os primeiros dias do pós-transplante, para as principais complicações e co-

morbidades observadas na doença, bem como para as alterações da função renal. Da mesma maneira, para se otimizar os resultados clínicos a longo prazo nos transplantados de outros órgãos sólidos que não o rim, é recomendado rastrear a doença renal crônica na fase de preparo do paciente para transplante, bem como a qualquer tempo no pós-transplante. A ocorrência de doença renal crônica nesses pacientes é um multiplicador de complicações, sendo as doenças cardiovasculares as mais freqüentes e as principais causas de morte.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS *et al*. Resultador do censo de diálise da SBN, 2007. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 197-202.
2. Estatística em transplante, gráficos em 2006. Disponível em <http://www.abro.org.br/professionias/profissionais.asp> [acessado em dezembro de 2007].
3. Méier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.
4. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA *et al*. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.
5. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4: 1289-1295.
6. Mannon RB. Polyomavirus nephropathy: what have we learned? *Transplantation* 2004; 77: 1313-1318.
7. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y *et al*. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1):S1-S266.
9. Djarnali A, Kendzioriski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64: 1800-1807.
10. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS *et al*. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2387-2394.
11. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S *et al*. Long-term determination of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005; 5: 1405-1414.
12. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-269.
13. Gill JS. Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 2821-2826.
14. Sanders H, Alves AM, Silva CR *et al*. Prevalência de doença renal crônica em pacientes transplantados renais (abstract). *J Bras Nefrol* 2004; 26(Supl 2): 95.
15. Samaan F, Requião-Moura LR, de Sandes TV *et al*. Prevalência e progressão da doença renal crônica em pacientes transplantados renais (abstract). *J Bras Nefrol* 2006; 28(Supl 3): 231.
16. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant* 2003; 3: 1560-1565.
17. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H *et al*. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1306-1311.
18. Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant* 2005; 19: 259-268.

19. Woo YM, Pereira BJJ, Gill JS. Chronic kidney progression in native and transplant kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 607-611.
20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-2333.
21. Ansell D, Udayaraj UP, Steemkamp R *et al.* Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007; 7: 1167-1176.
22. Kukla A, Adulla M, Pascual J *et al.* CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 693-700.
23. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM *et al.* Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 187-193.
24. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J *et al.* Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 439-444.
25. 2006 NKF-K/DOQI clinical practice recommendations for anemia in CKD in transplant recipients. [http://www.umdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=nkf\\_doqi/71276](http://www.umdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=nkf_doqi/71276).
26. Kasiske B, Cosio FG, Beto J *et al.* Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 7): 13-53.
27. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1-S201.
28. Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of non-renal solid organs transplants. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1136-1144.
29. Myers BD, Ross J, Newton L *et al.* Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699-705.
30. McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55: 121-128.
31. Van Buren DH, Burke JF, Lewis RM. Renal function in patients receiving long-term cyclosporine therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(8 Suppl): S17-S22.
32. Ojo AO, Held PJ, Port FK *et al.* Chronic renal failure of transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-940.
33. Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 289-300.
34. Riordan AO, Wong V, McCormick PA *et al.* Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2630-2636.
35. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Renal function outcomes following liver transplantation and combined liver-kidney transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 507-514.
36. Davis CL, Feng S, Sung R *et al.* Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007; 7: 1702-1709.
37. Pichler R, Dittrich MO, Anderson AE *et al.* Prediction of benefit from simultaneous liver-kidney transplantation versus liver-alone transplantation. Potential role for native kidney biopsy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795A.
38. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M *et al.* Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64: 1760-1765.
39. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 58-63.
40. Fassi A, Sangalli F, Colombi F *et al.* Beneficial effects of calcium channel blockade on acute glomerular hemodynamic changes induced by cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 267-275.
41. Bestetti R, Theodoropoulos TA, Burdmann EA *et al.* Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus-induced renal recovery in heart transplant recipients in the midterm follow-up. *Transplantation* 2006; 81: 692-696.
42. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R *et al.* A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant* 2005; 5: 1111-1119.
43. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB *et al.* End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 72: 1934-1939.



## USO DE HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Rodrigo de Oliveira Schmitz

Carla Wood Schmitz



### INTRODUÇÃO

A heparina de baixo peso molecular é um inibidor indireto da trombina produzido pela despolimerização da heparina não-fracionada. Possui um mecanismo de anticoagulação semelhante a esta, porém diferindo no seu peso molecular (2.000-9.000 contra uma mistura de polissacarídeos variando de 2.000-25.000 dáltons), o que lhe confere uma farmacocinética mais previsível com maior biodisponibilidade, meia-vida prolongada, ausência de necessidade de acompanhamento laboratorial em pacientes com função renal e hepática preservada e menor reatividade contra plaquetas<sup>1</sup>.

O fato de as heparinas de baixo peso molecular possuírem um efeito quase que específico no fator Xa, com uma menor influência nas atividades dos fatores IX e XI, é o motivo de interferirem pouco sobre métodos corriqueiros para avaliar a anticoagulação como o tempo de tromboplastina parcial ativada. No entanto, sua atividade pode ser monitorizada pela capacidade do plasma dos usuários em inibir o fator Xa; o exame que corresponde a essa capacidade é conhecido como atividade anti-Xa.

Existem três tipos de heparina de baixo peso molecular aprovadas para o uso clínico nos Estados Unidos: dalteparina, enoxaparina e tinzaparina. Essas preparações são indicadas no tratamento e profilaxia da trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar e para profilaxia de complicações isquêmicas relacionadas à angina instável e ao infarto do miocárdio sem onda Q. Nenhuma delas possui indicação específica ou tem seu uso aprovado para anticoagulação em hemodiálise. Cada heparina de baixo peso molecular difere das demais quanto ao peso molecular, características de farmacocinética e de atividade anti-Xa e, dessa forma, os

resultados de estudos não podem ser intercambiáveis. No Brasil, utilizamos principalmente a enoxaparina, cujas características serão discutidas com mais detalhes.

O uso de heparina de baixo peso molecular em portadores de doença renal crônica deve ser avaliado em duas principais circunstâncias: anticoagulação intradialítica e uso profilático ou terapêutico em doenças tromboembólicas.

### ANTICOAGULAÇÃO COM HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR NA TERAPIA DIALÍTICA

#### FARMACOCINÉTICA

A enoxaparina possui um peso molecular médio de 4.500 dáltons, seu pico de ação ocorre 3 a 5 horas após sua administração subcutânea e possui duração aproximada de 12 horas. É metabolizada no fígado em fragmentos, com peso molecular ainda menor e com pouca atividade, não se liga às proteínas e sua excreção é urinária<sup>2</sup>. Entretanto, pelo fato de as heparinas de baixo peso molecular serem principalmente depuradas pelos rins, vários estudos já demonstraram um aumento da meia-vida dessas medicações quando há redução do ritmo de filtração glomerular. Os valores obtidos de meia-vida da droga podem ser de 1,36 a 2,77 vezes maior em portadores de doença renal crônica, quando comparados a pacientes saudáveis e dependendo do tipo dessa heparina<sup>3</sup>.

Vários estudos já avaliaram o uso de enoxaparina em pacientes em hemodiálise com resultados divergentes, enquanto alguns referem diminuição da necessidade de transfusão em pacientes que receberam heparina de baixo peso molecular, outros demonstraram um au-

mento da frequência de episódios de sangramento de menor significância (por exemplo, sangramento pelo acesso).

O tratamento hemodialítico em si tem pouca ou nenhuma influência sobre a farmacocinética das heparinas de baixo peso molecular<sup>2</sup>. As membranas de baixa permeabilidade não modificam a atividade do fator anti-Xa e as membranas de alta permeabilidade poderiam eliminar um pouco dessa heparina<sup>3</sup>.

Guillet *et al* avaliaram a farmacocinética da enoxaparina durante 48 horas após dose única da medicação na posologia de 60UI/kg por via intravenosa em 30 pacientes em hemodiálise crônica<sup>3</sup>. O estudo demonstrou que, após a administração da heparina de baixo peso molecular, o nível de atividade de fator Xa foi acima de 1,2UI/mL nas primeiras 2 horas de hemodiálise e manteve-se entre 0,4 e 1,2UI/mL durante a terceira e quarta hora. Após o término da sessão, a atividade do fator anti-Xa continuou acima de 0,4UI/mL por até 10 horas, persistindo acima de 0,1UI/mL por até 24 horas. A atividade do fator anti-Xa, geralmente considerada suficiente para anticoagulação de sistema extracorpóreo, deve ser superior a 0,4-0,5UI/mL e a necessária para o tratamento de trombose venosa é de 0,3-0,7UI/mL. A dose utilizada nesse estudo foi bem inferior à recomendada pelo fabricante (100UI/kg, tendo em vista que cada 1mg de enoxaparina possui 100UI de fator anti-Xa). Esse estudo concluiu que pacientes que recebem enoxaparina na dose de 60UI/kg obtêm uma anticoagulação eficiente durante o tratamento dialítico, porém, pela persistência do efeito anticoagulante, é inconveniente principalmente nos pacientes que possam necessitar de procedimentos invasivos após hemodiálise. O estudo também verificou que a atividade do fator anti-Xa estava muito baixa ou ausente após 24-48 horas da administração, sugerindo que nessa forma de administração, não ocorre acúmulo da droga. Os autores desse estudo também sugerem, conforme encontrado em uma série de simulações computadorizadas baseadas em parâmetros de farmacocinética populacional, que a administração de enoxaparina na posologia de 1.000UI de ataque, seguida de 1.000UI/h nas 2 horas iniciais do tratamento hemodialítico, poderia diminuir o risco de sangramento nesses pacientes.

Hainer *et al* avaliaram o uso de uma heparina de baixo peso molecular mais moderna, chamada tinzaparina, administrada por via subcutânea e intravenosa em 12 pacientes em terapia hemodialítica. Os autores utilizaram a medicação na posologia de 75UI/kg por duas semanas, sendo que a via subcutânea era utilizada nos dias sem tratamento hemodialítico, e a intravenosa, como anticoagulação do sistema extracorpóreo<sup>4</sup>. A média máxima do fator anti-Xa obtido foi de 0,33UI/mL após 4 horas da administração por via subcutânea e de 1,33UI/mL após 0,25 hora da administração por via intravenosa. As meias-vidas dos fatores anti-Xa foram, respectivamente, de 3,89 e 2,31 horas. A atividade do fator anti-Xa retornou ao basal após 24 horas da administração, independente da via. Os autores observaram

redução em 28% da depuração dessa heparina de baixo peso molecular em relação à população saudável. Todos os pacientes concluíram a sessão dialítica sem necessidade de anticoagulação adicional, um apresentou pequena quantidade de coágulos no dialisador e um outro evoluiu com pequeno sangramento no acesso. O autor conclui que a tinzaparina 75UI/kg por via subcutânea nos dias interdialíticos e por via intravenosa nos dias dialíticos é bem tolerada e que o risco de overdose é improvável. Esse resultado vem a confirmar que cada heparina de baixo peso molecular tem suas peculiaridades e que os resultados dos estudos não devem ser considerados efeito de classe.

## RISCO/BENEFÍCIOS

Vários parecem ser os motivos para se desejar utilizar a heparina de baixo peso molecular como anticoagulante na hemodiálise crônica. Dentre os clássicos, podemos citar a possibilidade de administração em dose única na forma de bolo no início da hemodiálise, menor risco de plaquetopenia, menor risco de osteoporose. Entretanto, com o uso mais disseminado, outros benefícios têm sido observados. A maioria desses ainda necessita de comprovação em estudos clínicos prospectivos bem conduzidos e com número significativo de pacientes.

Arici *et al* verificaram em um estudo que os pacientes que receberam a heparina de baixo peso molecular parnaparina por três semanas evoluíram com menor queda da pressão arterial média e com menor aumento de óxido nítrico durante os episódios de hipotensão do que aqueles que estavam em uso de heparina não-fracionada<sup>5</sup>.

Deuber *et al* demonstraram que a troca de heparina não-fracionada por uma heparina de baixo peso molecular não especificada, em posologia suficiente para manter o fator anti-Xa entre 0,4 e 1,0UI/mL, reduziu o nível de colesterol total e triglicérides de forma significativa em cinco pacientes dislipidêmicos e que o retorno à heparina não-fracionada foi acompanhado de uma elevação expressiva desses dois elementos. Os autores utilizam como explicação para esse benefício o menor efeito que as heparinas de baixo peso molecular possuem sobre as lipases quando comparadas as heparinas não-fracionadas<sup>6</sup>.

Uma metanálise publicada em 2004 avaliou 17 estudos randomizados comparando heparina não-fracionada e heparina de baixo peso molecular nos seguintes aspectos: sangramento e trombose extra corpórea<sup>7</sup>. Quanto ao risco de sangramentos, uma vez que os episódios de sangramentos maiores foram muito pequenos, os autores somaram os eventos de sangramentos menores (sangramento pelo acesso, epistaxe) aos maiores, obtendo assim um desfecho clínico um pouco menos relevante. À luz dessa análise, as heparinas de baixo peso molecular não mostraram maior segurança ou benefício em relação aos riscos de sangramento e de trombose do sistema extracorpóreo. Além disso, o estudo não avaliou cada tipo de heparina de baixo peso molecular em separado, sendo esse tipo de generalização imprecisa

so, conforme explicitado acima. A enoxaparina, droga mais utilizada no Brasil, foi utilizada em apenas dois dos 17 estudos. Os autores fazem ressalvas ainda quanto à interpretação das conclusões pela grande heterogeneidade estatística e extenso intervalo de confiança dos resultados.

Outro ponto fundamental a ser considerado em relação ao uso de heparina de baixo peso molecular cronicamente na hemodiálise é o custo, já que o gasto com drogas em uso por esse grupo de pacientes é crescente. Se fizermos um cálculo utilizando como parâmetro um paciente de 70kg que realiza hemodiálise por 4 horas três vezes na semana, utilizando como esquema de anticoagulação com heparina não-fractionada a dose de ataque de 50UI/kg seguido de uma infusão de 1.000UI/h<sup>1</sup>, serão utilizados no total 7.500UI de heparina não-fractionada por sessão, o que resultaria em um custo total de R\$15,30 por procedimento (preço médio de 5.000UI de heparina não-fractionada no Estado de Santa Catarina R\$10,20)<sup>8</sup>. Se fizermos o mesmo cálculo com a enoxaparina utilizando uma dose única de 60UI/kg<sup>3</sup> (1mg enoxaparina = 100UI), vamos precisar de 42mg, com a ampola de 40mg custando em média R\$37,45<sup>8</sup>, correspondendo, portanto, atualmente, a mais do que o dobro do custo da heparina não-fractionada por procedimento.

#### USO DE HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO CLÍNICO

Apesar de haver poucos estudos em populações de portadores de doença renal crônica, na população sem essa doença, as heparinas de baixo peso molecular mostraram-se superiores às heparinas não-fractionadas no tratamento do infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST e angina instável<sup>9</sup>, assim como na prevenção de trombose venosa profunda em pacientes de alto risco<sup>10</sup>.

Collet *et al* compararam o uso de heparina de baixo peso molecular sozinha ou associada a um inibidor de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), com o uso de heparina não-fractionada sozinha ou associada a um inibidor da GPIIb/IIIa em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de segmento ST em um estudo observacional prospectivo não-randomizado<sup>11</sup>. O estudo observou que aqueles pacientes que tinham disfunção renal moderada a grave, embora classicamente correspondam a uma população de altíssimo risco de eventos isquêmicos, foram tratados com um esquema antitrombótico menos agressivo e submetidos a um número significativamente menor de procedimentos terapêuticos. O estudo conclui que as complicações hemorrágicas são mais frequentes e o prognóstico aparentemente pior (a diferença não foi estatisticamente significativa) naqueles pacientes tratados com heparina não-fractionada em comparação aos que utilizaram heparina de baixo peso molecular de maneira geral. No entanto, seria impróprio generalizar essa conclusão para

pacientes com diversos graus de alteração que, conforme descrito, utilizaram menor grau de anticoagulação. A combinação de heparina de baixo peso molecular com GPIIb/IIIa parece ser mais bem tolerada (menor incidência de sangramento) do que heparina não-fractionada e GPIIb/IIIa; entretanto, a mortalidade no primeiro grupo foi aparentemente maior do que no segundo. Os autores avaliam esse último resultado como consequência do pequeno número de pacientes. O estudo não descreve o tipo de heparina de baixo peso molecular utilizada, bem como sua posologia.

A redução empírica da dose de heparina de baixo peso molecular na população de portadores de doença renal crônica com síndrome coronariana aguda também parece inadequada, uma vez que baixos níveis de anti-Xa, inferiores a 0,5UI/mL, em pacientes tratados com enoxaparina, estão independentemente associados à mortalidade precoce<sup>12</sup>.

Uma metanálise publicada em 2006 comparou os níveis de anti-Xa e risco de eventos maiores de sangramentos em pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular com *clearance* de creatinina menor ou igual a 30mL/min *versus* maior do que 30mL/min utilizando doses terapêuticas ajustadas por peso, doses ajustadas empiricamente e doses profiláticas<sup>13</sup>. A metanálise constou de 12 estudos e a grande vantagem é que cada heparina de baixo peso molecular foi avaliada separadamente (enoxaparina, tinzaparina, dalteparina). Os resultados mostraram que quando a enoxaparina é utilizada na dose-padrão (1mg/kg 12/12 horas), em pacientes com *clearance* de creatinina menor ou igual a 30mL/min, quando comparados àqueles com *clearance* maior que 30mL/min, os níveis de anti-Xa são maiores e o risco de sangramento é aumentado em duas a três vezes. O estudo não conseguiu concluir definitivamente se a enoxaparina utilizada em dose ajustada empiricamente não está associada a um risco de sangramento aumentado. O risco de níveis de anti-Xa excessivamente elevado é maior em pacientes que utilizaram doses terapêuticas; entretanto, o uso de múltiplas doses profiláticas também foi associado ao acúmulo, sugerindo que o acompanhamento laboratorial ou a redução de dose é necessária em pacientes com insuficiência renal grave. Eventos maiores de sangramento ocorreram em 5,4% dos pacientes com *clearance* de creatinina menor ou igual a 30mL/min e em 2% daqueles maior que 30mL/min. Dados sobre o uso de tinzaparina em doença renal crônica são escassos. Não houve correlação entre *clearance* de creatinina e nível de anti-Xa, assim como nenhum aumento estatisticamente significativo nos níveis de anti-Xa após 10 dias de uso de doses terapêuticas de tinzaparina em idosos com *clearance* de creatinina médio de 42mL/min. Os estudos disponíveis avaliando dalteparina também são poucos, o único disponível verificou não haver diferença nos níveis de anti-Xa em pacientes com doença renal crônica, quando comparados àqueles sem a doença após cinco a seis doses de dalteparina. O estudo conclui que a função renal deve ser avaliada em todos os pacientes que necessitem utilizar doses terapêu-

ricas de enoxaparina e que a dose seja reduzida ou o nível de anti-Xa seja monitorizado naqueles com *clearance* de creatinina menor ou igual a 30mL/min. Doses profiláticas de enoxaparina devem ser utilizadas com cuidado em pacientes com disfunção renal grave, sendo que a redução empírica da dose parece prudente. Informações sobre a tinzaparina e dalteparina em doença renal crônica são limitadas, impedindo conclusões sobre o uso dessas medicações em pacientes com insuficiência renal grave.

## COMPLICAÇÕES

O fato de as heparinas de baixo peso molecular terem sua eliminação reduzida em pacientes com disfunção renal grave coloca essa população em risco de sangramento quando a medicação não é utilizada com o cuidado necessário. Nenhum estudo randomizado prospectivo demonstrou que essas possam ser utilizadas de forma mais segura do que as não-fracionadas em pacientes dialíticos com risco de sangramento.

A evidência de que a heparina de baixo peso molecular causa menos sangramento microvascular do que a não-fracionada foi demonstrada somente em estudos experimentais e ainda não foi confirmada em humanos.

Farooq *et al* descreveram uma série de intercorrências em 10 pacientes<sup>14</sup>. Desses, cinco estavam em hemodiálise crônica e um em CAPD; os outros apresentaram ritmo de filtração glomerular estimado entre 5 a 33mL/min. As heparinas de baixo peso molecular relacionadas às intercorrências foram a enoxaparina (seis pacientes), a tinzaparina (três pacientes) e a dalteparina (um paciente). Os locais de sangramento foram: retroperitônio (um paciente), sangramento espontâneo de tecido mole (três pacientes), gastrointestinal (dois pacientes), cateter de diálise e fístula (dois pacientes), derrame pericárdico hemorrágico (um paciente) e intracraniano (um paciente). Três pacientes faleceram apesar de ressuscitação agressiva, incluindo transfusão sangüínea e protamina.

Uma das opções terapêuticas disponíveis para reverter o sangramento ocasionado por heparina de baixo peso molecular é a protamina. No entanto, nesses casos, ao contrário da heparina não-fracionada, a protamina confere apenas reversão parcial do efeito anticoagulante ocasionado pelo agente. Parece que a habilidade da protamina em reverter a anticoagulação da heparina de baixo peso molecular possa estar relacionada à estrutura dessa droga, principalmente no que se refere ao grau de sulfatação. Crowther *et al* demonstraram que a relação entre a reversão do efeito anticoagulante da heparina de baixo peso molecular não está exclusivamente relacionada à ligação protamina-heparina de baixo peso molecular ou seu tamanho, mas sim à densidade dos resíduos de sulfato dessa heparina em questão<sup>15</sup>. Os autores verificaram que quanto maior o conteúdo de sulfato na heparina de baixo peso molecular maior a capacidade de neutralização pela protamina. Dentre as heparinas de baixo peso molecular testadas, a

enoxaparina foi a que possuía menor quantidade de sulfato, seguida da fraxiparina, clivarparina, dalteparina, tinzaparina e SSLMWH (heparina de baixo peso molecular supersulfonada) (Tabela 43.1).

Tabela 43.1 – Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)<sup>15</sup>,

HBPM	Neutralização anti-Xa (%)	Total de sulfato (%)
Enoxaparina	54,2	32,3 ± 0,2
Fraxiparina	57,7	34,7 ± 0,7
Clivarina	51,4	34,8 ± 0,2
Dalteparina	74	36,8 ± 0,1
Tinzaparina	85,7	39,0 9 ± 0,1
SSLMWH	100	41,9 ± 1,1

Uma possível alternativa, que ainda necessita de maior investigação, para reversão do efeito anticoagulante da heparina de baixo peso molecular é o fator VIIa recombinante conforme relatado por Ng *et al*<sup>16</sup>.

## POSOLOGIA RECOMENDADA DE ENOXAPARINA PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA<sup>2</sup>

**Clearance de creatinina > 30mL/min** – segundo o fabricante não há necessidade de ajuste da posologia, entretanto deve-se ficar atento a possíveis sangramentos.

**Clearance de creatinina < 30mL/min exceto dialíticos:**

- Profilaxia de trombose venosa profunda em cirurgia abdominal, quadril, joelho ou em pacientes clínicos com indicação: 30mg por via subcutânea uma vez ao dia.
- Tratamento de trombose venosa profunda: 1mg/kg/dia uma vez ao dia.
- Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST – inicialmente 30mg, por via intravenosa em dose única se o paciente tiver menos de 75 anos de idade (caso o paciente possua mais de 75 anos, não administrar a dose por via intravenosa). A primeira dose por via subcutânea é administrada ao mesmo tempo da intravenosa na posologia de 1mg/kg. A dose de manutenção é de 1mg/kg uma vez ao dia por via subcutânea.
- Angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST: 1mg/kg/dia por via subcutânea.
- Pacientes dialíticos: a medicação ainda não foi aprovada pelo FDA para pacientes em diálise. Entretanto, se utilizada, deve ser em posologia reduzida e com acompanhamento do fator anti-Xa.
- Hemodiálise: dose suplementar não é necessária.
- Diálise peritoneal: remoção de quantidades significativas da droga é improvável.

## CONCLUSÃO

Embora o uso das heparinas de baixo peso molecular em pacientes com disfunção renal durante a terapia dialítica ou como tratamento seja tentador pela comodida-



de posológica e por dispensar o acompanhamento do tempo de trombina parcial ativada, ainda faltam estudos clínicos prospectivos e com número adequado de pacientes que comprovem sua segurança e benefícios potenciais, motivo pelo qual a classe não foi aprovada pelo FDA até o momento para essa finalidade. A reversão apenas parcial do efeito anticoagulante pelo antídoto protamina é um fator de risco adicional ao uso nessa condição. Especial atenção deve ser dada aos pacientes em hemodiálise em ambiente de terapia intensiva, em que períodos prolongados de anticoagulação por aumento da meia-vida das drogas devem ser evitados, por potenciais desfechos catastróficos, assim como necessidade de procedimento invasivos a qualquer momento. Cada uma das heparinas de baixo peso molecular tem farmacocinética própria na disfunção renal e é provável que os novos agentes em estudo reduzam significativamente o risco de eventos adversos e confirme potenciais efeitos benéficos por não sofrerem acúmulo, o que ainda está por ser demonstrado. O uso desses agentes na disfunção renal grave se realizado deve ser feito com cautela, redução empírica da dose e acompanhamento do nível de atividade anti-Xa, o que ainda não é universalmente disponível.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sonawane S, Kasbekar N, Berns JS. The safety of heparins in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19: 305-310.
2. *UpToDate*. [Online] Enoxaparina: drug information. [acessado em 15 de novembro de 2007.] [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). v15.3.
3. Guillet B, Simon N, Sampol J. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48hs after bolus administration as an anticoagulant in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2348-2353.
4. Hainer JW, Sherrard DJ, Barret SK *et al*. Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 531-538.
5. Arici M, Altun B, Dinler O *et al*. Hemodialysis hypotension and nitric oxide production: comparison of heparin and parnaparin. *Blood Purif* 2002; 20: 145-149.
6. Deuber H, Schulz W *et al*. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int* 1991; 40: 496-500.
7. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192-3206.
8. CR Consulta Remédios. [Online] [acessado em: 15 de novembro de 2007.] [www.consultaremedios.com.br](http://www.consultaremedios.com.br).
9. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V *et al*. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
10. Geerts WH, Jay RM, Code KI *et al*. A comparison of low dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335: 701-707.
11. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G *et al*. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcome. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005; 26: 2285-2293.
12. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML *et al*. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004; 110: 392-398.
13. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-684.
14. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T *et al*. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 531-537.
15. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT *et al*. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 116: 178-186.
16. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003; 82: 257-258.

# UTILIZAÇÃO DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS E INSULINA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Miguel Moyses Neto  
Marcio Dantas  
Gloria Maria M. Paccola



## INTRODUÇÃO

O diabetes é uma doença grave, debilitante e que requer tratamento cuidadoso e contínuo. Sua presença causa o aparecimento de outras doenças e/ou agrava as coexistentes, aumentando a morbimortalidade. A sempre crescente prevalência do diabetes, uma das principais causas de insuficiência renal crônica, explicaria o aumento do número de problemas renais nos tempos atuais.

A nefropatia diabética caracteriza-se pelo aparecimento, em pacientes diabéticos, de albuminúria, com taxas progressivamente maiores, associadas à elevação da pressão arterial e declínio contínuo do ritmo de filtração glomerular, que em muitos casos progride até atingir insuficiência renal terminal. As anormalidades morfológicas também são progressivas e consistem em aumento da espessura tanto da membrana basal glomerular quanto tubular, expansão mesangial, perda e fusão dos processos podais dos podócitos, atrofia tubular, fibrose intersticial e arteriosclerose.

Os pacientes que evoluem para insuficiência renal crônica podem ser classificados conforme tabela 44.1.

A nefropatia diabética pode ocorrer tanto no tipo 1 quanto no 2. Independente da classificação, essa doença é uma das causas mais frequentes de insuficiência renal terminal. De fato, no momento é a causa isolada mais comum de insuficiência renal terminal em todo o mundo, estando presente em 30 e 40% da população que necessita de tratamento dialítico. Atualmente, está bem estabelecida a associação entre nefropatia diabética e risco crescente de doença cardiovascular. A nefropatia diabética é reconhecida como um fator de risco

Tabela 44.1 – Classificação da doença renal crônica<sup>1</sup>.

Estágios	Ritmo de filtração glomerular (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Descrição
1	≥ 90	Nefropatia com ritmo de filtração glomerular normal
2	60-89	Insuficiência renal leve
3	30-59	Insuficiência renal moderada
4	15-29	Insuficiência renal grave
5	< 15 ou diálise	Insuficiência renal terminal

independente para complicações cardiovasculares, além de apresentarem maiores taxas de neuropatia, de dislipidemias, piores controles glicêmicos, resistência à insulina mais acentuada e hipertrofia e disfunção ventricular esquerda mais graves em comparação com indivíduos diabéticos com excreção urinária de albumina na faixa de normalidade.

Por muitos anos permaneceu a opinião de que o tratamento do diabetes tinha como objetivo minimizar os sintomas da doença e evitar as complicações agudas, mas, após estudos multicêntricos amplos feitos com portadores de diabetes tipo 1<sup>2</sup> e tipo 2<sup>3,4</sup>, tornou-se claro que o controle intensivo desses pacientes também reduz o risco do aparecimento das complicações crônicas e lentificam sua evolução quando já presentes<sup>5</sup>. O ótimo controle reduz em até 59% a incidência de microalbuminúria e em até 84% sua progressão para macroalbuminúria. A importância do controle intensivo em pacientes com doença renal terminal ainda é foco de controvérsias, talvez pela complexidade do quadro que dificulta a avaliação dos resultados dos diversos trabalhos<sup>6</sup>.

Os pacientes diabéticos devem ser regularmente avaliados para a identificação precoce da nefropatia diabética por meio da avaliação anual de microalbuminúria e creatinina sérica. Os testes positivos para microalbuminúria devem ser repetidos ao menos duas vezes no período de 3 meses para se assegurar que o resultado é consistente. A terapia intensiva com insulina reverte parcialmente a hipertrofia glomerular e a hiperfiltração e, ao menos nos pacientes com diabetes tipo 1, essa abordagem pode retardar o desenvolvimento da microalbuminúria<sup>2,7</sup>. A estratégia de tratamento inclui mudanças no estilo de vida, uso de drogas antidiabéticas orais e/ou insulina para o melhor controle da glicemia (tendo como objetivo a manutenção da hemoglobina  $A_{1c} < 7\%$ ) e controle adequado da pressão arterial<sup>8</sup>.

A redução da pressão arterial resulta em benefício significativo na nefropatia diabética<sup>9</sup>. Obviamente que medidas gerais como a interrupção do tabagismo e o controle da dislipidemia devem também ser introduzidas quando for o caso. A partir da constatação da presença de microalbuminúria, inibidores do sistema renina-angiotensina devem ser iniciados até atingir a maior dose possível. A pressão arterial deve ser reduzida para níveis inferiores a 130 x 80mmHg. Entretanto, na presença de proteinúria entre 1 e 2 g/24h, níveis inferiores a 120 x 75mmHg devem ser buscados. Quase todos os pacientes necessitam mais de uma droga anti-hipertensiva para atingir essas metas pressóricas<sup>10</sup>.

Apesar de não confirmado, a restrição da ingestão de proteína pode ser benéfica e é razoável mantê-la entre 0,8 e 1g/kg de peso corpóreo/dia<sup>11</sup>.

Pacientes com diabetes tipo 1 com insuficiência renal crônica farão uso de insulina assim como aqueles com diabetes tipo 2 poderão usá-la associada ou não a várias classes de antidiabéticos orais. Alguns desses pacientes podem apresentar-se em vários estágios de insuficiência renal, e essas drogas serão administradas com limitações ou contra-indicadas, dependendo dos diferentes estágios de insuficiência renal.

## UTILIZAÇÃO DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS

No tratamento do diabetes tipo 2, a orientação alimentar adequada e os exercícios físicos têm um papel preponderante. As mudanças no estilo de vida permanecem como o alicerce de todo tratamento bem-sucedido, mas com grande frequência temos que utilizar os antidiabéticos orais. Temos à disposição as medicações que aumentam a secreção de insulina (secretagogos), as que diminuem a resistência a ela (sensibilizadores de insulina) e as que diminuem a absorção de alimentos.

### Secretagogos

São três as classes dos secretagogos e todos eles requerem células pancreáticas funcionantes: 1. sulfoniluréias; 2. não-sulfoniluréias (meglitinidas ou glinidas); 3. incretinas.

### Sulfoniluréias

Têm sido utilizadas como droga principal no tratamento do diabetes tipo 2 há muitos anos. Agem primariamente por estímulo da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas.

Das chamadas sulfoniluréias de primeira geração (acetohexamida, clorpropamida, tolazamida e tolbutamida), só temos no Brasil a clorpropamida. Esses agentes estão associados com episódios de hipoglicemias graves e prolongadas em pacientes com insuficiência renal devido ao acúmulo de metabolitos ativos da droga.

A clorpropamida é cada vez menos utilizada nos Estados Unidos e também no Brasil. É a sulfoniluréia com maior tempo de ação, chegando até a 72 horas<sup>12</sup>. Sua meia-vida está em torno de 25 a 60 horas (média de 33 horas), 50% é eliminada na urina em 24 horas como droga pura ou como metabolitos. Como uma porcentagem significativa da droga é excretada pelos rins sem alteração, e os metabolitos têm atividade hipoglicêmica, quando a função renal está diminuída pode haver acúmulo da droga com potencialização do seu efeito hipoglicêmico<sup>12</sup>. Assim, pacientes com insuficiência renal têm tendência ao acúmulo dessas drogas e a sua utilização deve ser evitada nesses pacientes.

As sulfoniluréias de segunda geração e existentes no Brasil incluem glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida. A meia-vida dessas drogas com o uso crônico varia de 7 a 14 horas, com duração de seu efeito de até 24 horas<sup>13</sup>.

Essas sulfoniluréias são metabolizadas pelo fígado, dando lugar a metabolitos ativos (glipizida), parcialmente ativos (glibenclamida, glimeripirida) e inativos (gliclazida), que são excretados em quantidade mais ou menos significativas por via renal.

A glibenclamida é uma droga muito utilizada no Brasil. Ela sofre metabolismo hepático importante, liberando metabolitos que são excretados tanto por via urinária quanto biliar. Aproximadamente 50% da dose ingerida aparece nas fezes, e o restante excretado como metabolitos na urina<sup>12,13</sup>. O *clearance* da glibenclamida não se correlaciona com o nível de função renal e parece que não se acumula em pacientes com disfunção renal<sup>14</sup>. Entretanto, um ou mais metabolitos que têm atividade hipoglicêmica acumulam-se no paciente com insuficiência renal<sup>14-16</sup> e, provavelmente, contribuem para os episódios de hipoglicemia nesses pacientes. Vários relatos observam esse efeito hipoglicemiante com o uso da droga em pacientes com insuficiência renal terminal<sup>17-19</sup>. Portanto, convém evitar a utilização da glibenclamida em pacientes com insuficiência renal, especialmente nos estágios 3, 4 e 5.

A gliclazida é metabolizada em larga escala pelo fígado em sete metabolitos inativos. Após uma dose oral, 60 a 70% é excretado pela urina, enquanto 10 a 20% pelas fezes, com meia-vida de 10 horas<sup>12</sup>. Aparentemente, não se acumula em pacientes com insuficiência renal<sup>12</sup>. Pode ser utilizada na insuficiência renal nos estágios 1, 2 e 3 e com cuidado nos estágios 4 e 5.

A glimepirida também é metabolizada pelo fígado, com dois metabolitos, um dos quais parece ser ativo farmacologicamente, como foi demonstrado em animais. A meia-vida é em torno de 5 a 8 horas e 60% da dose aparece na urina, com o restante sendo excretado pelas fezes<sup>13</sup>. Não se acumula em pacientes com insuficiência renal, mas a excreção urinária dos seus metabolitos está reduzida. Tem sido relatada hipoglicemia prolongada em alguns pacientes com insuficiência renal com o uso da droga; portanto, pode ser utilizada cautelosamente na insuficiência renal nos estágios 1, 2 e 3 e doses reduzidas nos pacientes com ritmo de filtração glomerular mais baixa<sup>18-20</sup>.

A glipizida é metabolizada pelo fígado em vários metabolitos inativos. Menos de 10% de uma dose é excretada inalterada pela urina. O *clearance* de glipizida e sua meia-vida, em torno de 2 a 4 horas em indivíduos normais, não são afetados pela insuficiência renal e, portanto, não há necessidade do reajuste de dose quando há queda do ritmo de filtração glomerular<sup>21</sup>. Vários dos metabolitos da glipizida acumulam-se na insuficiência renal, mas não parecem aumentar o risco de hipoglicemia<sup>21</sup>. Devido a sua farmacocinética favorável, a glipizida provavelmente é a sulfoniluréia mais indicada em pacientes com insuficiência renal avançada<sup>20,22</sup>. Entretanto, a hipoglicemia permanece um risco com a glipizida, mas um risco bem menor se comparado à glibenclamida ou glimepirida<sup>13</sup>.

Não há muitos estudos com relação ao uso das sulfoniluréias em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Poucas drogas têm sido estudadas mais extensivamente e os dados são provenientes de pequenos grupos de indivíduos. Entretanto, é razoável afirmar que a insuficiência renal diminui o *clearance* das sulfoniluréias prolongando sua ação e aumentando o risco de hipoglicemia. Esse fato é provavelmente de pouca importância com drogas como glipizida, gliclazida e glimepirida, devido à meia-vida mais curta e cujos metabolitos teriam pouca ação hipoglicêmica. Ao contrário, drogas como a clorpropamida e a glibenclamida têm maior possibilidade de provocar hipoglicemia devido a seu acúmulo e dos seus metabolitos ativos. De qualquer forma, na insuficiência renal nos estágios 3, 4 e 5 as sulfoniluréias devem ser administradas com precaução e, dependendo da droga, contra-indicada quando o ritmo de filtração glomerular estiver muito alterado<sup>12,13,23,24</sup>. Alguns autores preconizam a utilização dessas drogas somente em pacientes com insuficiência renal crônica que checam regularmente sua glicemia, orientando-os a diminuir as doses quando a glicemia estiver abaixo dos parâmetros de segurança orientados pelo médico<sup>20</sup>. Uma outra pergunta que sempre se faz é quando se deve suspender as sulfoniluréias e iniciar a insulina? A glibenclamida, a glipizida, a glimepirida (sulfoniluréias de segunda geração) podem ser usadas com cautela até o estágio 2 da insuficiência renal crônica. A mudança para a terapêutica insulínica será orientada pelo nível de controle e a evolução para estágios mais avançados (3, 4 e 5), sendo a insuficiência renal grave

(*clearance* < 15mL/min) contra-indicação absoluta das sulfoniluréias<sup>20</sup>. Manuais de diabetes identificam como limites para a mudança terapêutica para insulina glicemia maior que 180mg/dL ou níveis de creatinina acima de 3mg/dL.

Deve-se lembrar que a ação dessas drogas é potencializada quando os indivíduos estão usando concomitante de álcool, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, sulfonamidas, anti-inflamatórios não-hormonais, inibidores da enzima conversora, alopurinol<sup>23</sup>.

### Secretagogos não-sulfoniluréias (glinidas)

São assim chamados porque, apesar de estimularem a secreção de insulina também pelos canais de potássio dependentes de ATP nas células pancreáticas, são quimicamente diferentes das sulfoniluréias<sup>25</sup>.

São duas as glinidas disponíveis no Brasil: repaglinida (Prandin<sup>®</sup>) e nateglinida (Starlix<sup>®</sup>). Essas drogas têm também um tempo mais curto para iniciar a ação e duração, comparado-as às sulfoniluréias, e devem ser administradas pouco tempo antes das refeições<sup>13,20,23</sup>.

A repaglinida é rapidamente absorvida após ingestão por via oral e, portanto, deve ser tomada 15 minutos antes das refeições. Metabolizada primariamente pelo fígado, com meia-vida de 0,6 a 1,5 hora, é excretada pela bile e fezes<sup>20,25</sup>. A meia-vida está um pouco aumentada em pacientes com insuficiência renal e naqueles submetidos a diálise<sup>20,26,27</sup>. Geralmente, a redução da dose não é necessária em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, como pode haver acúmulo de metabolitos ativos nessa condição, especialmente quando o ritmo de filtração glomerular está muito rebaixado, tem sido associada com o desenvolvimento de hipoglicemia<sup>28,29</sup> e, portanto, deve ser utilizada com cuidado nesses pacientes.

A nateglinida é derivada da fenilalanina. Sua absorção por via oral é rápida e sua meia-vida de 1,4 hora. Sua indicação principal é para controlar as glicemias pós-prandiais e administra-se na dose de 60 a 120mg antes de cada refeição. Em pacientes com insuficiência renal estágios 3 e 4 há necessidade da redução da dose<sup>23</sup>. Aproximadamente 15% da nateglinida é excretada intacta pela urina. Do restante, 80% é excretado pela urina e 20% pelas fezes após serem transformadas pelo fígado em metabolitos pouco ativos. Em pacientes com insuficiência renal crônica avançada há acúmulo de metabolitos ativos que podem aumentar o risco de hipoglicemia<sup>29</sup>.

Essas drogas são menos potentes que as sulfoniluréias, mas pelas suas características citadas anteriormente apresentam menor risco de hipoglicemia, podendo ser usadas em pacientes renais crônicos com diabetes leve e especialmente naqueles com hiperglicemia pós-prandial. Entretanto, devem ser usadas com cuidado e contra-indicadas para pacientes com insuficiência renal crônica grave<sup>22</sup>.

### Incretinas

São a classe mais nova de agentes hipoglicemiantes. Na presença de glicose ou outros nutrientes, o intestino



libera peptídeos que aumentam a secreção de insulina, diminuem o glucagon e aumentam o esvaziamento gástrico (efeito incretina). São dois os peptídeos (incretinas) recentemente reconhecidos: GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) e GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). As incretinas são rapidamente inativadas pela enzima dipeptilpeptidase IV (DPP4)<sup>30,31</sup>.

O efeito incretina parece estar diminuído no diabetes tipo 2, sendo nesse passo fisiológico que irão agir as mais recentes drogas colocadas no mercado para o tratamento dessa síndrome.

A primeira delas (ainda não disponível no Brasil) é a exenatide. É análogo do receptor de GLP-1 resistente à degradação da enzima DPP4. Essa droga é usada por via subcutânea, duas vezes ao dia 1 hora antes das refeições. Seu efeito hipoglicemiante é fraco, mas é a única que induz à perda ponderal. A contra-indicação para pacientes com *clearance* menor que 30mL/min (insuficiência renal grave a terminal, estágios 4 e 5) deve-se à sua excreção predominantemente renal<sup>23</sup>.

A sitagliptina (Januvia<sup>®</sup>), disponível atualmente no Brasil, é um inibidor da enzima DPP4. Seu uso é por via oral, uma vez ao dia, e pelo seu próprio mecanismo de ação e um efeito hipoglicemiante leve apresenta baixo risco de causar hipoglicemia. Sua excreção é renal, praticamente sem modificações na estrutura e por isso deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal crônica nos estágios 3 a 5<sup>22</sup>.

A vildagliptina (Galvus<sup>®</sup>) também é uma droga inibidora da enzima DPP4. Está disponível no Brasil na apresentação de 100mg isolada ou em associação com a metformina de 850 ou 500mg. Assim como a sitagliptina, é usada em dose única pela manhã<sup>22</sup>.

## SENSIBILIZADORES DE INSULINA

### Biguanidas

Em 1996, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da metformina, sendo essa a única biguanida disponível nos Estados Unidos e no Brasil. Essa droga promove principalmente a inibição da neoglicogênese hepática, interferindo com a oxidação mitocondrial. De maneira mais discreta, aumenta a utilização de glicose pelos tecidos dependentes de insulina, reduzindo assim a resistência insulínica<sup>13,23</sup>. A metformina é um dos mais eficazes antidiabéticos orais, seguro e bem tolerado. A metformina não é ligada a proteínas e é eliminada sem alteração pelos rins por ultrafiltração glomerular e secreção tubular, com meia-vida que varia de 1,5 a 8,7 horas<sup>13,20,32</sup>. O uso da metformina com ajuste de dosagem em pacientes com insuficiência renal tem sido descrito<sup>33</sup>. Entretanto, como sua eliminação está reduzida nesses casos, acumulando-se no plasma, é contra-indicada nesses pacientes devido a um efeito colateral raro, porém fatal, que é a acidose láctica. O acúmulo da droga com a insuficiência renal aumenta o risco dessa complicação, cuja mortalidade gira em torno de 30 a 50%<sup>13,20,32</sup>. O quadro clínico da acidose láctica inicia-se com a sensação de mal-estar, mialgia, dispnéia e dor abdominal. Nos casos mais graves, aparece hipotermia,

hipotensão e bradicardia que evoluem até um estado comatoso<sup>13</sup>. Fatores de risco adicionais podem aumentar ainda mais o risco de acidose láctica, como insuficiência cardíaca congestiva, idade avançada, uso de álcool, administração de contraste radiográfico<sup>34</sup>. Têm sido relatados vários casos de indução de acidose láctica induzida por metformina devido à cirurgia ou nefropatia pelos contrastes radiográficos. Como consequência, tem sido recomendado que a metformina deva ser suspensa dois a três dias antes de qualquer cirurgia ou antes da administração de contraste radiográfico. O reinício da droga deverá ser feito após a comprovação de que a função renal não foi alterada ou tenha sido normalizada.

Devido ao risco de acidose láctica, a metformina não deve ser utilizada em pacientes com creatinina sérica = 1,5mg/dL ou *clearance* de creatinina < 60mL/min. A hemodiálise é eficaz para a retirada de metformina da circulação sanguínea<sup>13,20,23</sup>.

### Tiazolidinedionas (glitazonas)

Esse grupo de drogas, como a rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>) e pioglitazona (Actos<sup>®</sup>), diminui os níveis da glicemia melhorando a resistência à insulina no diabetes tipo 2. Por meio da sua ligação com receptores de transcrição nucleares elas se envolvem no metabolismo da glicose e dos lipídios. Essas drogas aumentam a utilização periférica de glicose induzida pela insulina. Elas também permitem redução dos níveis dos triglicérides e melhoram a hipertensão juntamente com a diminuição da resistência a insulina<sup>13,20</sup>.

Ambas são quase que totalmente metabolizadas pelo fígado, cada uma dando origem a vários metabolitos.

A rosiglitazona tem meia-vida em torno de 3 a 4 horas, dando origem a dois metabolitos que não têm atividade biológica e menos que 1% da droga aparece na urina. A pioglitazona tem uma meia-vida de 3 a 7 horas, seis metabolitos, dos quais somente três apresentam atividade. Essas drogas não se acumulam em pacientes com insuficiência renal crônica nem nos seus metabolitos<sup>35-37</sup>.

A pioglitazona e a rosiglitazona não necessitam de reajuste de dosagem nos pacientes com insuficiência renal, embora não haja muitos dados disponíveis para pacientes com *clearances* menores que 30mL/min. A hemodiálise não afeta a farmacocinética dessas drogas. Portanto, não há necessidade de redução das suas dosagens nesses pacientes<sup>13</sup>. A rosiglitazona não deve ser utilizada em hepatopatia grave<sup>23</sup>.

Os efeitos colaterais mais importantes para o nefrologista na utilização dessas drogas incluem o edema e a insuficiência cardíaca congestiva<sup>38,39</sup>. A fisiopatologia desse edema é provavelmente multifatorial e pode estar relacionada a retenção de sódio e água, alteração da permeabilidade vascular e aumento da atividade do sistema nervoso simpático. A insulina e as glitazonas podem agir sinergicamente para produzir vasodilatação, levando à reabsorção de sódio e conseqüente formação de edema. Portanto, as glitazonas devem ser evitadas em pacientes com insuficiência cardíaca classes 3 e 4, para evitar piora do quadro<sup>38,39</sup>.

Em metanálise recente, reunindo dados de 42 estudos<sup>40</sup>, associou-se a rosaglitazona a um aumento de risco cardiovascular. Ainda não está claro se esse achado significa um efeito de classe da droga e se será novamente identificado em outros estudos mais específicos para a evolução das doenças cardiovasculares<sup>41</sup>.

#### INIBIDORES DA $\alpha$ -GLICOSIDASE

Esses inibidores como a acarbose (Glucobay<sup>®</sup>) e o miglitol (não disponível no Brasil) interferem com a digestão dos oligossacarídeos para monossacarídeos e, portanto, diminuem a absorção de glicose. Eles agem essencialmente diminuindo a hiperglicemia pós-prandial. A acarbose, a mais conhecida do grupo, é metabolizada quase que completamente no intestino. Menos de 2% da dose ingerida aparece como droga ativa ou metabólito na urina em 13 metabólitos, com pelo menos um apresentando atividade biológica<sup>13,20</sup>. Um terço desses metabólitos é absorvido e eliminado por excreção renal. A meia-vida da eliminação é em torno de 2 horas. Em pacientes com função renal reduzida (*clearances* < 25mL/min), os níveis plasmáticos da droga e seus metabólitos podem aumentar várias vezes, mas o significado clínico é desconhecido<sup>13</sup>. Os efeitos colaterais gastrintestinais (dor abdominal, flatulência, diarreia e elevação das en-

zimas hepáticas) são os maiores limitantes do uso dessa droga, mesmo quando minimizados no início com baixas doses e aumentos lentos. Embora não existam dados clínicos em estudos a longo prazo em pacientes com insuficiência renal crônica, é razoável pensar que pode haver acúmulo da droga e especialmente dos seus metabólitos, provocando alta incidência de anormalidades hepáticas. O uso da acarbose é, portanto, limitado no tratamento do paciente diabético com insuficiência renal crônica e está contra-indicado em pacientes com insuficiência renal nos estágios 4 e 5<sup>13,20,22</sup>.

O miglitol (não disponível no Brasil), diferentemente da acarbose, é completamente absorvido, não-metabolizado e eliminado intacto pelos rins, acumula-se com meia-vida podendo prolongar-se de 50 a 110 horas, sendo contra-indicado em todos os estágios de insuficiência renal<sup>13,20,23</sup>.

O maior efeito colateral dessas drogas é a elevação das enzimas hepáticas e icterícia, que são reversíveis com a suspensão da droga.

A tabela 44.2 mostra as drogas orais mais comumente utilizadas e o exenatide, que é administrado de forma subcutânea. O quadro 44.1 mostra as drogas orais e sua utilização nos diferentes estágios da insuficiência renal crônica e suas respectivas restrições.

Tabela 44.2 – Drogas de ingestão por via oral para o tratamento do diabetes.

	Nome comercial (mg)	Apresentação (mg)	Dose de início (mg)	Dose máxima (horas)	Duração do efeito
<b>Secretagogos</b>					
<i>Sulfoniluréias</i>					
Clorpropamida	Diabinese	250	125	500	24-48
Glibenclamida	Daonil	5	2,5-5	15	12-24
Gliclazida	Diamicron	80	40	320	10-15
Gliclazida MR	Diamicron MR	30	30	120	12-24
Glimepirida	Amaryl	1, 2 e 4	1	8	24
Glipizida	Minidiab	5	2,5-5	20	12-24
<i>Secretagogos de ação rápida (glinidas)</i>					
Repaglinida	Prandim	0,5, 1,0 e 2,0	1,5	4-16	8
Nateglinida	Starlix	120	60-120	360	12-24
<i>Incretinas</i>					
Exenatide (por via subcutânea)	Não disponível no Brasil	Solução de 250mcg/mL	5mcg, SC, 2 vezes ao dia	10mcg, SC, 2 vezes ao dia	2,4 (meia-vida)
Sitagliptina	Januvia	25, 50, 100	25, 50	100	12 (meia-vida)
Vildagliptina	Galvus	100	50, 100	100	3 (meia-vida)
<b>Sensibilizadores de insulina</b>					
<i>Biguanidas</i>					
Metformina	Glifage, Glucoformin	500, 850, 1.000	1.700-2.500	3.000	8-12
<i>Glitazonas</i>					
Pioglitazona	Actos	15, 30	15-30	45	24
Rosiglitazona	Avandia	4, 8	4	8	24
<i>Inibidores da <math>\alpha</math>-glucosidase</i>					
Acarbose	Glucobay	50, 100	150	300	8

Quadro 44.1 – Uso dos agentes hipoglicemiantes na insuficiência renal crônica.

Classe	Droga	Presença de hipoglicemia	IRC estágio 3	IRC estágio 4	IRC estágio 5	Observação
<b>Secretagogos de insulina</b>						
Sulfoniluréias primeira geração	Clorpropamida*	Sim	Evitar	Evitar	Evitar	
Sulfoniluréias segunda geração	Glibenclamida	Sim	Evitar	Evitar	Evitar	
	Gliclazida	Sim	Pode usar	Pode usar com restrições	Evitar	
	Glipizida	Sim – risco baixo	Pode usar	Pode usar	Pode usar sem reajustes	Sulfoniluréia mais adequada, titular com doses iniciais mínimas
	Glimepirida	Sim – risco baixo	Pode usar	Pode usar	Usar com cuidado	Titular com doses iniciais mínimas
Secretagogos não-sulfoniluréias glinidas	Repaglinida	Sim – risco baixo	Pode usar	Pode usar	Sem dados	Glinida mais indicada, titular com doses iniciais mínimas
	Nateglinida	Sim	Usar com cuidado	Usar com cuidado	Evitar	
Incretinas	Exenatide	Sim – risco baixo	Pode usar	Não indicado	Não indicado	Sem aprovação para monoterapia
	Sitagliptina	Sim – risco baixo	Iniciar com 50mg	Reduzir para 25mg	Reduzir para 25mg	
	Vildagliptina**	Sim	Pode usar	Evitar	Evitar	
<b>Sensibilizadores de insulina</b>						
Biguanidas	Metformina	Não	Evitar	Evitar	Evitar	Risco de acidose láctica
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona	Não	Pode usar sem redução da dose	Pode usar sem redução da dose	Pode usar sem redução da dose	Risco de aumento de eventos cardiovasculares
	Pioglitazona	Não	Pode usar sem redução da dose	Pode usar sem redução da dose	Pode usar sem redução da dose	
<b>Inibidores da <math>\alpha</math>-glicosidase</b>						
	Acarbose	Não	Pode usar	Evitar	Evitar	

\* Evitar em todos os estágios.

\*\* Dados ainda recentes e sujeitos a confirmação pela literatura.

## INSULINA

A insulina é um dos tratamentos mais eficazes para diabetes. A necessidade da injeção, o aumento de peso e a ocorrência de hipoglicemias dificultam seu uso<sup>42</sup>.

Diferentemente da insulina secretada de maneira endógena, que é substancialmente metabolizada pelo fígado, a insulina exógena é principalmente eliminada pelos rins. A insulina é livremente filtrada pelos rins através dos glomérulos, posteriormente bastante reabsorvida no túbulo proximal. Essa reabsorção é feita através da membrana apical das células tubulares proximais, degradadas enzimaticamente para peptídeos de vários tamanhos, que são então reabsorvidos. Há também captação e metabolização da insulina maior do que o ritmo de filtração glomerular<sup>43</sup>.

A medida que a insuficiência renal evolui, aumenta a captação peritubular de insulina. Esse aumento compensa a diminuição da sua degradação ou metabolização até que o ritmo de filtração glomerular diminua para menos do que 20mL/min, após o que o *clearance* de insulina diminui, a sua meia-vida aumenta, diminuindo a necessidade pelo organismo<sup>44-47</sup>. Com a diminuição do *clearance* e do catabolismo da insulina, os efeitos metabólicos das preparações de ação curta ou longa persistem por mais tempo e o potencial para hipoglicemia sintomática aumenta. Independentemente do fato de que os pacientes com diabetes tipo 2 mantêm a capacidade de secretar insulina endógena, a redução das necessidades de insulina parecem ser similares para ambos os tipos de diabetes, tipos 1 e 2<sup>46</sup>.



Existem atualmente várias formulações de insulinas que podem ser classificadas em quatro tipos principais: 1. análogos de ação ultra-rápida; 2. insulina rápida; 3. insulina de ação intermediária; 4. análogos de ação longa, além das pré-misturas.

As preparações do tipo 1 existentes em nosso mercado são as insulinas lispro (Humalog®) e aspart (Novorapid®). Começam a agir em 5 a 15 minutos, têm um pico de ação em 1 a 2 horas e duração de ação de 3 a 4 horas. O interessante dessas preparações é a tentativa de imitar a produção fisiológica da insulina que se faz rapidamente após as refeições, podendo ser usada também imediatamente após a alimentação naqueles pacientes com padrões alimentares imprevisíveis. Esses análogos são associados a episódios menos frequentes de hipoglicemia e são as de escolha para os pacientes com insuficiência renal crônica.

As preparações do tipo 2 são usadas há muito tempo para o controle nas refeições, mas com o advento das anteriores perderam um pouco seu lugar pois têm um início de ação mais demorado (15 a 30 minutos), pico mais arrastado (2 a 4 horas) com uma duração de ação de 4 a 6 horas. Temos no mercado várias insulinas desse tipo (R). As de origem animal (porco ou mistas porco e boi) praticamente caíram em desuso com a disponibilidade crescente das insulinas humanas obtidas por modificação de DNA de bactérias. O horário da aplicação deve ser 30 a 45 minutos antes das refeições, e mesmo assim seu efeito pós-prandial é menos previsível em comparação com as insulinas ultra-rápidas.

As insulinas tipo 3, também conhecidas por NPH (*Neutral Protamine Hagedor*) ou N, como o próprio nome diz, tem ação intermediária. Começa a agir em 2 a 4 horas, faz pico em 5 a 7 horas e tem ação de 10 a 20 horas, com uma grande variação entre os pacientes. Comumente é usada como insulina basal em duas doses diárias, mas o uso de uma dose noturna (*bed time*) está bem indicado para aqueles pacientes que apresentam hiperglicemia matinal. Ela também é a escolhida para pacientes que usam corticosteróides, procurando fazer coincidir seu pico de ação com o uso desse medicamento<sup>22</sup>.

A insulina tipo 4 (glargina) tem modificações em seu conteúdo de aminoácidos, reduzindo sua solubilidade por via subcutânea, levando a formações de microprecipitados que permitem sua liberação lenta e constante, não apresentando picos acentuados em 24 horas. Esses análogos não podem ser misturados com outras insulinas e estão menos associados a hipoglicemias do que a N. Outro análogo de ação prolongada é a insulina detemir. Essa insulina, assim que alcança a via subcutânea, liga-se à albumina e é então distribuída lentamente aos tecidos, se dissocia. Assim como a glargina, tem pico menos acentuado, mas ação mais curta e não deve ser usada em pacientes com síndrome nefrótica<sup>22</sup>.

As pré-misturas (N e R em diferentes proporções), embora úteis em pacientes muito estáveis, tornam mais difíceis as adaptações, não sendo adequadas para a utilização em pacientes com insuficiência renal crônica de acordo com nosso ponto de vista.

A farmacocinética dos vários tipos de preparações de insulina não tem sido muito bem estudada em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal e, portanto, não há diretrizes absolutas para definir os ajustes apropriados para os diversos tipos de insulina baseado nos níveis do ritmo de filtração glomerular<sup>3</sup>.

Rave *et al*<sup>45</sup> relataram diminuição do *clearance* de 30 a 40% de ambas as insulinas, regular e lispro, em pacientes com nefropatia (ritmo de filtração glomerular médio de 54mL/min), comparado a pacientes sem nefropatia. A despeito disso, os picos de ação e os efeitos metabólicos eram mais reduzidos nos pacientes com doença renal, sugerindo que maiores doses de insulina regular seriam necessárias para conseguir efeitos metabólicos similares com os pacientes que não apresentavam nefropatia. De qualquer forma, eles observaram que a insulina lispro manteve uma farmacodinâmica similar quando avaliados os efeitos no metabolismo da glicose nos pacientes com ou sem nefropatia<sup>13</sup>.

Portanto, é importante monitorizar os níveis da glicemia regularmente nos pacientes com perda gradual da filtração e alterar as doses de insulina para evitar episódios de hipoglicemia. De maneira geral, tem sido recomendado que quando o ritmo de filtração glomerular cai para intervalos entre 10 e 50mL/min, a dose de insulina deve ser reduzida para pelo menos 25%, e quando ele cai abaixo de 10mL/min, para 50% da dose prévia<sup>13,20,48</sup>.

Assim que o paciente inicia diálise, eles frequentemente necessitam de menor quantidade porque a resistência periférica à insulina melhora com o início da terapia renal substitutiva<sup>49</sup>.

## UTILIZAÇÃO DOS HIPOGLICEMIANTES NOS PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Os benefícios do controle intensivo da glicemia em pacientes em terapia renal substitutiva não estão muito bem documentados. Embora um controle glicêmico adequado não possa mais interferir na evolução da nefropatia, ele pode diminuir a progressão da retinopatia, da neuropatia e das doenças cardiovasculares<sup>23,50,51</sup>.

## HEMODIÁLISE

Nos pacientes em diálise, há vários relatos do uso de antidiabéticos orais associados com hipoglicemia, especialmente a clorpropamida, cuja meia-vida pode prolongar-se até 200 horas nesses casos<sup>52</sup>. Devido a esse fato, a tendência é a suspensão desses agentes por via oral e a substituição pela insulina. Não há muitos relatos dos efeitos colaterais de outras sulfonilurías. Entretanto, 28% dos diabéticos em hemodiálise nos Estados Unidos usam hipoglicemiantes por via oral, a maior parte deles com alguns tipos de sulfonilurías de ação rápida e com as glitazonas<sup>23,53</sup>. Entretanto, na maioria dos pacientes, a insulina é a terapia mais adequada.

As insulinas de ação rápida podem ser usadas com tranquilidade, pois são metabolizadas prontamente. As



de ação prolongada também podem ser usadas, porém em doses baixas, devido ao risco de hipoglicemia. Deve-se tomar cuidado com a alimentação dos pacientes que, nesses dias, tendem a modificar os hábitos deixando de fazer refeições ou ingerindo menos. Se os pacientes estiverem fazendo as refeições adequadamente e se os banhos utilizados contêm glicose, a dose basal de insulina não deve ser modificada. Porém, em sessões nas quais o paciente não toma o café da manhã ou cujos banhos não contenham glicose, há necessidade do ajuste das doses de insulina e dos secretagogos<sup>22</sup>.

## DIÁLISE PERITONEAL

O controle glicêmico do paciente em diálise peritoneal vai depender da quantidade de glicose no líquido da diálise e do programa utilizado. Para o paciente em diálise ambulatorial contínua, deve-se usar uma insulina basal de ação longa e ultra-rápida antes das refeições, semelhante aos que estão em hemodiálise. Esses pacientes precisam de mais insulina devido ao conteúdo de glicose no líquido dialítico. Nos pacientes em programas intermitentes em que a absorção de glicose flutua, deve-se procurar uma insulina cujo tempo de ação se aproxime do tempo de duração do tratamento. Por exemplo, a insulina N pode ser usada em duas doses, sendo a dose maior dada no *bed time*, quando for feito um ciclo noturno, e uma dose menor aplicada pela manhã para acompanhar a absorção mais lenta das trocas durante o período diurno<sup>22</sup>. Existe a possibilidade do uso da insulina intraperitoneal, mas os custos ultrapassam os benefícios, além de aumentar o risco para o aparecimento de peritonite<sup>54</sup>.

Em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de insulina, houve diminuição de 21% na sua dosagem quando foi associada a administração de rosiglitazona nos pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua<sup>55</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Kidney Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2): S1-S266.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al*. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
6. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 10<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2003, pp 1538-1540.
7. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167.
8. Kahn R, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Boston 2005, pp 925-928.
9. Hovind P, Rossing P, Tarnow L *et al*. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60: 277-283.
10. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
11. Pedrini MT, Levey AS, Lau J *et al*. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-632.
12. Harrower ADB. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 111-119.
13. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease 2004. *Semin Dial* 2004; 5: 365-370.
14. Pearson JG, Antal EJ, Raehl CL *et al*. Pharmacokinetic disposition of 14 C-glyburide in patients of varying renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 318-324.
15. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 1989; 321: 1231-1245.
16. Jonsson A, Rydberg T, Sterner G *et al*. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 429-435.
17. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CMC. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 500-505.
18. Holstein A, Plaschke A, Hammer C *et al*. Characteristics and time course of severe glimepiride versus glibenclamide induced hypoglycemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 91-97.
19. Holstein A, Egbert EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 405-414.
20. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl 4): 73-85.
21. Balant L, Zahnd G, Gorgia A *et al*. Pharmacokinetics of glipizide in man: influence of renal insufficiency. *Diabetologia* 1973; 9: 331-338.
22. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 865-879.
23. Alcázar R, Albarrán OG, Honorato J *et al*. Practical management of oral antidiabetics in patients with renal disease. *Nefrología* 2006; 26: 538-558.
24. Yale JF. Oral hypoglycemic agents and renal disease: new agents new concepts. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 1): S7-S10.
25. Dornhorst A. Insulinotropic metiglinide analogues. *Lancet* 2001; 358: 1709-1716.
26. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V *et al*. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 7-15.
27. Schumaker S, Abbasi I, Weise D *et al*. Single and multiple dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 147-152.
28. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K *et al*. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 90-95.
29. Nagai T, Imamura M, Iizuka K *et al*. Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 191-194.
30. Drucker DJ, Nauck MA. The Incretin system: glucagon like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.

31. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 159-165.
32. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 15: 63: 929-938.
33. Lalau JD, Vermersch A, Hary L *et al.* Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 329-332.
34. Bailey CJ, Turner RC. Metformin *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
35. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L *et al.* The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 368-374.
36. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK *et al.* Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 252-259.
37. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK *et al.* Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end stage renal disease. *J Int Med Res* 2002; 30: 391-399.
38. Hollenberg NK. Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 8A):111S-115S.
39. Nesto RW, Bell D, Bonow RO *et al.* Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-2948.
40. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
41. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
42. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T *et al.* Resistance to insulin therapy among patients and providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2673-2679.
43. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351-357.
44. Rubenstein AH, Mako ME, Horwitz DL. Insulin and the kidney. *Nephron* 1975; 15: 306-326.
45. Rave K, Heise T, Pflutzner A *et al.* Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 886-890.
46. Biesenbach G, Rami A, Schmekal B *et al.* Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 an insulin-treated type 2 diabetic patients 2003. *Diabet Med* 2003; 20: 642-645.
47. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61: 377-382.
48. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME *et al.* (eds). *Drug Prescribing In Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults*, 4<sup>th</sup> ed. American College of Physicians: Philadelphia, 1999.
49. Foss MC, Gouveia LM, Moyses Neto M *et al.* Effect of hemodialysis on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73: 48-53.
50. McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566-575.
51. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL *et al.* A1c and survival in maintenance Hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1049-1055.
52. Rothfield EI, Crews AH Jr, Ribot S *et al.* Severe hypoglycemia. Results of renal retention of chlorpropamide. *Arch Int Med* 1965; 115: 468-469.
53. Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK *et al.* Medication prescribing pattern in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1842-1848.
54. Quellhorst E. Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1): S92-S96.
55. Wong TY, Szeto CC, Chow KM *et al.* Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 713-719.

## VITAMINA D (CALCIDIOL) – ASPECTOS ATUAIS E SUA IMPORTÂNCIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Itamar Thomé Vieira  
Vanda Jorgetti  
Itamar de Oliveira Vieira



### INTRODUÇÃO

A descoberta da vitamina D por McCollum e Davis em 1913 e seu uso na profilaxia e tratamento do raquitismo foram marcos importantes na história da medicina.

A primeira síntese, dessa vitamina, ocorreu em 1969, e sua forma ativa, o calcitriol, foi isolado e identificado em 1971 por Holick *et al*<sup>1</sup>. Anormalidades no eixo paratormônio-calcitriol são freqüentes nos pacientes com doença renal crônica, determinando alterações do metabolismo mineral e ósseo<sup>2</sup>.

Nos últimos anos, tem-se dado especial atenção à hipovitaminose D, tanto na população em geral como nos pacientes com doença renal crônica e transplantados renais<sup>3-11</sup>. Essa deficiência é avaliada pelos níveis séricos de 25(OH) vitamina D ou calcidiol. Vale lembrar que a diminuição desse metabolito também pode desencadear ou agravar os distúrbios do metabolismo mineral na doença renal crônica<sup>12,13</sup>.

Apesar das recomendações do K/DOQI<sup>14</sup>, são poucos os estudos que avaliaram periodicamente os níveis séricos de calcidiol nos diferentes estágios da doença renal crônica.

Os receptores de vitamina D estão presentes na maioria das células do organismo, e muitas delas transformam o calcidiol em calcitriol. Esses novos conhecimentos, a respeito do metabolismo e mecanismo de ação dos metabolitos da vitamina D, foram fundamentais para a compreensão de suas funções, que não as ligadas ao metabolismo mineral. Assim, os níveis séricos e os distúrbios no metabolismo da vitamina D foram associados a determinadas neoplasias, doenças auto-imunes,

cardiovasculares, entre outras<sup>15-17</sup>. Portanto, uma revisão sobre o papel dessa vitamina na saúde dos indivíduos é relevante.

### FONTES, METABOLISMO E AVALIAÇÃO DA VITAMINA D

As principais formas de vitamina D são: a D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e a D<sub>2</sub> (ergocalciferol). Poucos alimentos são fontes naturais de vitamina D, dentre eles vale lembrar os peixes, como o salmão e a sardinha, como também os cogumelos secos ao sol, óleo de fígado de bacalhau, gema do ovo. Nos Estados Unidos, acrescenta-se essa vitamina em alimentos como, leite, suco de laranja, pães e iogurtes. Na Europa, essa suplementação ocorre principalmente na margarina e cereais<sup>17,18</sup>. A vitamina D é lipossolúvel e quando proveniente da dieta é absorvida no intestino delgado incorporada aos quilomícrons.

Estima-se que 90 a 95% das exigências de vitamina D no organismo são provenientes da exposição à luz solar, o restante é obtido da dieta. A radiação ultravioleta B (comprimento de onda 290-315nm) é absorvida pelo 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D<sub>3</sub>), presente nas membranas plasmáticas de queratinócitos epidérmicos e fibroblastos da derme, formando a pré-vitamina D<sub>3</sub>, após clivagem de um anel entre os carbonos-9 e 10<sup>1,18</sup>.

A pré-vitamina D<sub>3</sub> é instável e rapidamente convertida em vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), processo que é termossensível. O colecalfiferol é ejetado da membrana plasmática para o espaço extracelular, alcançando o leito capilar. O excesso de exposição à radiação ultravioleta

ta B não causa superprodução, com conseqüente intoxicação por essa vitamina, pois os metabolitos sofrem fotólise e transformam-se em produtos biologicamente inativos<sup>1,15-18</sup>.

A vitamina D<sub>3</sub> formada pela radiação ultravioleta B, assim como a proveniente da dieta são transportadas no sangue ligadas à proteína de ligação da vitamina D. No fígado, sofrem hidroxilação no carbono-25, pela enzima citocromo P450-25-hidroxilase [25(OH)ase] da vitamina D (CYP27A1), formando o calcidiol<sup>18</sup>.

Vale ressaltar o que já foi dito anteriormente, ou seja, a determinação dos níveis séricos de 25(OH)D refletem os estoques de adequação nutricional da vitamina D, sendo utilizada para sua monitorização clínica<sup>19</sup>.

A principal limitação na síntese do calcidiol é a disponibilidade de seus substratos. A retroalimentação hepática de 25(OH)D parece possuir um pequeno efeito sobre a 25(OH)ase. Os níveis de cálcio e fósforo não influenciam a atividade dessa enzima. Provavelmente o aumento na produção do calcitriol e sua ação no fígado aumentariam a destruição do calcidiol<sup>17</sup>.

Uma vez formado, o calcidiol liga-se novamente à proteína de ligação da vitamina D, e esse complexo une-se à megalina na membrana plasmática da célula tubular renal, sendo internalizado. Na célula tubular renal, o calcidiol é liberado e nas mitocôndrias sofre a ação da citocromo P450-monooxigenase, 25(OH)D-1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), que converte esse metabolito em sua forma biologicamente ativa ou calcitriol. Uma vez formado, o calcitriol também é transportado na corrente sanguínea unido à proteína de ligação da vitamina D, sendo que a albumina também participa desse transporte<sup>1,17,18</sup>.

A atividade da 1-alfa-hidroxilase é estimulada por fatores como hipocalcemia, aumento dos níveis de paratormônio e hipofosfatemia. A atuação do fósforo nesse mecanismo provavelmente é indireta, pois hormônios recentemente descobertos inibem a produção de calcitriol. Esses hormônios são conhecidos como fosfatoninas e são o *fibroblast growth factor 23* (FGF23), *frizzled-related protein 4* (FRP-4) e *matrix extracellular phosphoglycoprotein* (MEPE)<sup>17,20,21</sup>.

O gene Klotho também regula a produção renal de calcitriol. Camundongos, nos quais esse gene não se exprime, têm níveis elevados de calcitriol, hipercalcemia, hiperfosfatemia e níveis reduzidos de paratormônio. Além disso, desenvolvem calcificações ectópicas e morte precoce<sup>22</sup>. O calcitriol, *per se*, induz a expressão da enzima 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase, que cataboliza tanto o calcidiol como o calcitriol em ácido calcitrólico. Esse ácido é biologicamente inativo e é o mecanismo de controle para evitar a superprodução dos dois metabolitos. Outros hormônios também regulam a produção de calcitriol, como a prolactina, o estrógeno, o hormônio do crescimento e o cortisol<sup>17</sup>.

O calcidiol tem meia-vida de três semanas<sup>17</sup>, sua concentração é determinada, habitualmente, empregando-se radioimunoensaio e de quimioluminescência. Apesar de as técnicas de cromatografia líquida de alto desempenho e a espectrometria de massa acoplada com

cromatografia líquida (LC-MS) serem consideradas como padrão-ouro, elas utilizam equipamentos caros e são utilizáveis principalmente em grandes laboratórios. Em 1999, foi publicado o primeiro estudo comparando vários métodos utilizados na dosagem do calcidiol. Analisando-se uma mesma amostra, os níveis séricos médios de calcidiol são menores quando se emprega cromatografia líquida de alto desempenho, comparando-se com as técnicas inicialmente empregadas na sua avaliação<sup>23</sup>.

Binkley *et al*, comparando os métodos de cromatografia líquida de alto desempenho, radioimunoensaio e quimioluminescência, encontraram variações tanto entre métodos, quanto com laboratórios diferentes. Quando a técnica de radioimunoensaio era realizada em laboratório experiente, os resultados eram comparáveis aos obtidos com cromatografia líquida de alto desempenho<sup>24</sup>. Ainda mais, Hollis e Horst, em 2007, concluíram que o emprego de técnicas por radioimunoensaio ou quimioluminescência apresentava elevada acurácia, quando realizadas por profissional experiente<sup>19</sup>.

## FUNÇÕES DA VITAMINA D

O calcidiol, sendo substrato do calcitriol, influencia sua produção e conseqüentemente suas ações, sejam elas sistêmicas ou locais. Porém, o calcidiol tem papéis fisiológicos independentes do calcitriol. Quando se comparam os dois metabolitos, em termos de afinidade pelo receptor de vitamina D, a do calcitriol é 2.400 vezes mais intensa que do calcidiol<sup>25</sup>. Visto que a concentração plasmática do calcidiol em relação ao calcitriol é de 1.000:1, assim, teoricamente, é improvável que o calcidiol desempenhasse alguma ação fisiológica. No entanto, Qaw *et al* e Taskapan *et al*, mostraram que o calcidiol era menos efetivo por um fator de somente 500 vezes, sugerindo que esse metabolito tenha efeitos fisiológicos independentes do calcitriol<sup>26,27</sup>.

Alguns autores relataram correlação inversa entre os níveis séricos de calcidiol e paratormônio, especialmente em pacientes em diálise, independentemente dos níveis de calcitriol. Ghazali *et al*, estudando pacientes em diálise, mostraram que níveis reduzidos de calcidiol eram um fator de risco para a secreção anormal de paratormônio, bem como para o desenvolvimento de zonas de Looser (sinal de osteomalacia). Essas associações foram independentes do calcitriol<sup>28</sup>.

Uma importante função fisiológica conhecida do calcitriol é manter os níveis de cálcio e fósforo dentro da normalidade para sustentar o metabolismo mineral e ósseo<sup>1,16-18</sup>. Ele age semelhante a um hormônio, interagindo com o receptor de vitamina D presente nos intestinos, rins, paratireóides e ossos<sup>15,29</sup>. Essas ações são conhecidas como esqueléticas da vitamina D. Outras ações, não-esqueléticas, têm sido bastante estudadas nos últimos anos e apresentam relação mais direta com a produção extra-renal do calcitriol.

A produção extra-renal de calcitriol também é dependente dos níveis séricos de calcidiol; foi detectada na próstata, cólon, mama, ovário, células  $\beta$  pancreáticas, queratinócitos da pele, monócitos, linfócitos, pi-



tuitária e células da paratireóide. Sua formação desempenha funções celulares específicas nesses tecidos citados, exercendo controle direto ou indireto sobre mais de 200 genes, responsáveis pela regulação de proliferação celular, diferenciação, apoptose, angiogênese e imunomodulação<sup>5,17,30</sup>.

O calcitriol reduz a proliferação de células normais e cancerígenas, atuando na sua diferenciação final. Indivíduos que vivem em latitudes mais elevadas têm riscos aumentados de desenvolver linfoma de Hodgkin, neoplasias de cólon, próstata, ovário, mama, quando comparados com os que vivem em latitudes menores. Estudos epidemiológicos prospectivos e retrospectivos demonstram que pacientes com níveis de 25(OH)D menores que 20ng/mL têm risco de 30 a 50% maior de desenvolver câncer de cólon, mama e próstata, bem como maior mortalidade<sup>17,18,31</sup>. O fato de morar em latitudes maiores também aumenta os riscos para outras doenças, como, por exemplo, diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doença de Crohn.

Indivíduos que residem abaixo da latitude 35° reduzem o risco de esclerose múltipla em 50% nos primeiros 10 anos de suas vidas. Observações semelhantes foram verificadas para artrite reumatóide e osteoartrite<sup>32</sup>. Vários estudos sugerem que a suplementação com vitamina D, em crianças, reduz o risco de desenvolver diabetes tipo 1. Maior ingestão de vitamina D durante a gestação reduz a formação de anticorpos contra ilhotas pancreáticas nos descendentes<sup>18</sup>.

Em relação a doenças cardiovasculares, alguns estudos demonstram maior incidência de hipertensão arterial entre os indivíduos que vivem em latitudes elevadas. A deficiência de vitamina D associa-se com insuficiência cardíaca congestiva e maiores níveis de proteína C-reativa e interleucina-10. Outras doenças parecem associar-se à deficiência de vitamina D, como a esquizofrenia e mesmo a depressão<sup>33</sup>.

## CAUSAS DE HIPOVITAMINOSE D

A concentração sérica de calcidiol varia conforme a região geográfica (latitude)<sup>34</sup>, sendo mais elevada nos indivíduos que vivem próximos da linha do Equador. Nas latitudes acima de 37° para o Norte ou Sul, a luz do sol é insuficiente para promover a síntese adequada de calcidiol no período do inverno<sup>35,36</sup>. Em relação à época do ano, os níveis séricos são mais elevados no verão em relação ao inverno e início da primavera.

Outros fatores que contribuem para a deficiência de vitamina D são o tipo de vestuário utilizado, uso de protetor solar e permanência em locais fechados. Protetor solar, com fator de proteção oito, reduz a produção de vitamina D em mais de 95%<sup>18,37</sup>.

Entre os fatores biológicos que influenciam a síntese e biodisponibilidade da vitamina D vale citar a pigmentação da pele, uso de medicações (por exemplo: anticonvulsivantes, rifampicina, anti-retrovirais, corticóides e colestiramina), conteúdo corpóreo de gordura, absorção inadequada de gorduras e idade. O aumento da pigmentação cutânea pode reduzir a produção de

vitamina D em até 99,9%. Alguns estudos mostraram que o conteúdo corpóreo de gordura e o índice de massa corpórea correlacionam-se inversamente com os níveis séricos de calcidiol e diretamente com o paratormônio. Nos idosos, vários fatores contribuem com a deficiência da vitamina D, dentre eles vale citar desnutrição, redução da absorção intestinal e menor síntese de vitamina D<sub>3</sub> na pele. Um indivíduo de 70 anos de idade comparado a um de 20, sintetiza quatro vezes menos vitamina D<sup>17,18,35,38-42</sup>.

Outras causas de deficiência de vitamina D são: crianças alimentadas unicamente com leite materno, devido ao baixo conteúdo de vitamina D no leite materno; insuficiência hepática que não só favorece má absorção de vitamina D, como também reduz a produção de calcidiol; síndrome nefrótica, que favorece as perdas do calcidiol ligada à proteína de ligação da vitamina D. Vale lembrar que determinadas doenças hereditárias associam-se à deficiência de calcidiol. Dentre elas citamos: raquitismos dependentes de vitamina D (tipos 1, 2 e 3), raquitismos hipofosfatêmicos autossômico dominante e ligado ao X, além de uma doença adquirida conhecida como osteomalacia induzida por tumor<sup>17,18,44-48</sup>.

## INSUFICIÊNCIA/DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Como já descrevemos anteriormente, a insuficiência/deficiência (hipovitaminose) de vitamina D é um problema de saúde mundial, comprovado em vários estudos<sup>3,5,6</sup>. Embora não haja consenso a respeito dos níveis séricos adequados de 25(OH)D, acredita-se que estamos diante de carência quando a concentração do metabolito for baixa a ponto de desencadear hiperparatireoidismo secundário<sup>49</sup>.

Na década de 1990, Malabanan, Veronikis e Holick descreveram que níveis de calcidiol abaixo de 50nmol/L (20ng/mL) são suficientes para gerar um aumento no paratormônio e perda de massa óssea. Assim, sugeriu que a deficiência de vitamina D fosse definida como um nível de 25(OH)D menor que 20ng/mL<sup>50</sup>. Segundo Dawson-Hughes *et al*, 25(OH)D de 21 a 29ng/mL é considerado indicação de insuficiência relativa de vitamina D; de 20 a 11ng/mL, deficiência moderada; e nível abaixo de 10ng/mL; deficiência grave. O nível acima de 30ng/mL é adequado para a vitamina D<sup>51</sup>. De acordo com o K/DOQI, níveis de 16-30ng/mL são considerados de insuficiência e abaixo de 16ng/mL como de deficiência de 25(OH)D. Intoxicação de vitamina D é observada quando os níveis séricos de 25(OH)D estão acima de 150ng/mL<sup>7,14,15,17</sup>.

## ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NA POPULAÇÃO GERAL

Os níveis de calcidiol apresentam-se constantes ao longo dos anos, mais baixos nos indivíduos dos países escandinavos e mais elevados naqueles que vivem próximo do Equador. No restante da Europa, têm-se encon-

trado nítida variação sazonal, com níveis mais baixos no outono/inverno, chegando a ser encontrada no inverno prevalência de hipovitaminose D, próxima de 40% em adultos jovens europeus<sup>34</sup>. Vários estudos, em diferentes países, têm descrito a prevalência de hipovitaminose D<sup>18,48,52-54</sup>.

Existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D na América do Sul. Em Buenos Aires (34°S), encontrou-se em mulheres entre 40 e 90 anos níveis séricos médios de calcidiol de 21,2 ± 7,4ng/mL no inverno e 25,2 ± 8,4ng/mL no verão. Dessas mulheres, 71% apresentavam níveis de 25(OH)D inferiores a 20ng/mL no inverno e 27% no verão<sup>55</sup>.

O Brasil, apesar de estar situado em uma região de boa insolação (latitude aproximadamente de 10°N a 35°S), em alguns grupos populacionais, especialmente os idosos e outros devido aos hábitos atuais de vida (transporte, atividades laborais, pouco lazer ao ar livre etc.) em que os indivíduos tem limitado contato com a luz solar, têm sido relatada hipovitaminose D, em alguns estudos, tais como de Saraiva *et al*, em São Paulo, estudando 117 pacientes institucionalizados (125 mulheres e 52 homens) e 243 idosos ambulatoriais (168 mulheres e 75 homens). Eles encontraram em 71,2% do grupo institucionalizado e em 43,8% do ambulatorial valores de calcidiol menores que o recomendado, de 20ng/mL, sendo que nas mulheres os valores foram mais baixos que nos homens. O hiperparatireoidismo secundário estava presente em 61,7% dos pacientes institucionalizados e em 54% dos ambulatoriais<sup>4</sup>. Bandeira *et al* encontraram em mulheres menopausadas, estudadas em Recife, 8% das pacientes com 25(OH)D abaixo de 15ng/mL, 24% abaixo de 20ng/mL e 43% abaixo de 25ng/mL<sup>3</sup>. Essas prevalências são similares às encontradas nos Estados Unidos, mas maiores do que em estudos realizados no Canadá e em países escandinavos<sup>34,53</sup>. Recentemente, no Congresso Americano de Nefrologia, Unger *et al* apresentaram trabalho que evidenciava hipovitaminose D inesperada em brasileiros saudáveis após o inverno. Em 431 voluntários saudáveis (84 homens e 347 mulheres, 29% não-brancos, com idade média de 44,3 ± 12,7 anos), o valor sérico médio da 25(OH)D foi de 21,9ng/mL (6-64,3ng/mL), sendo que 18% apresentavam valores inferiores a 15ng/mL, e 75,7%, inferiores a 30ng/mL. Foi encontrada correlação negativa com a idade e os níveis de paratormônio, tendo sido chamada a atenção para essa alta prevalência em um país tropical, estudando-se indivíduos saudáveis e relativamente jovens<sup>56</sup>.

#### ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal foi um fator de risco importante para a deficiência de calcidiol em uma população de pacientes hospitalizados na Nova Inglaterra – Estados Unidos. Gonzalez *et al* encontraram elevada prevalência de níveis subnormais de calcidiol tanto em pacientes com doença renal crônica estágios 3-5, em tratamento con-

servador, como naqueles em diálise. Níveis abaixo de 30ng/mL estavam presentes em 86% dos pacientes em tratamento conservador, sendo que 42% desses apresentavam insuficiência, 42% deficiência moderada e 2% deficiência grave. A concentração de calcidiol não se correlacionou com a função renal, idade, gênero, raça ou níveis de cálcio e fósforo. Os autores encontraram correlações inversas entre os níveis de calcidiol com os níveis de paratormônio, calcitriol e albumina sérica. Nos pacientes em diálise, 97% apresentaram níveis de calcidiol abaixo dos normais, 17% deles tinham insuficiência, 66% deficiência moderada e 14% deficiência grave. Nesse grupo, não se encontrou correlação do calcidiol com a idade, paratormônio, cálcio, fósforo ou albumina<sup>12</sup>.

Em levantamento recente, LaClair *et al* estudaram as concentrações de calcidiol em pacientes de doze regiões diferentes dos Estados Unidos. Os autores detectaram alta prevalência de insuficiência e deficiência dessa vitamina nos pacientes em tratamento conservador, independente da área geográfica. Análises multivariadas evidenciaram correlações diretas do calcidiol com cálcio, calcitriol, e inversas com o paratormônio, especialmente durante o inverno e final do verão<sup>8</sup>. Recentemente, Abdellatif *et al* mostraram no Congresso Americano de Nefrologia de 2007 um estudo no qual avaliaram 225 pacientes em tratamento conservador estágios 3-5, 210 pacientes em diálise e 40 indivíduos normais do sul dos Estados Unidos. Os resultados revelaram insuficiência e deficiência de calcidiol em todos os grupos estudados, sem que esse achado se correlacionasse com hábitos dietéticos, alterações metabólicas da doença renal crônica ou outros dados epidemiológicos que explicassem o encontrado<sup>57</sup>.

Taskapan *et al*<sup>27</sup> e Cheng e Coyne<sup>58</sup> escreveram artigo de revisão, no qual enfatizam a importância de se avaliar os níveis de calcidiol nos pacientes com doença renal crônica, seja pela elevada prevalência dessa deficiência, seja por suas conseqüências clínicas, ou mesmo por seu papel metabólico importante independente do calcitriol, contribuindo para melhorar a sobrevida dos pacientes em diálise.

Normalmente, após transplante renal bem-sucedido, a hiperplasia paratireoidiana regride, normalizando a secreção de paratormônio e os níveis de cálcio e fósforo<sup>59</sup>. Quando após o transplante o hiperparatireoidismo, persiste deve-se afastar a deficiência de calcidiol<sup>60</sup>.

Boudville e Hodsman, estudando 419 transplantados renais, canadenses e ingleses, constataram deficiência em 27,3% e insuficiência de calcidiol em 75,5% dos pacientes. Nesse estudo, os níveis de calcidiol correlacionaram-se com a albumina sérica, ritmo de filtração glomerular e níveis de paratormônio<sup>61</sup>. Querings *et al* relatam que, embora os níveis de calcitriol fossem normais nos pacientes com deficiência de calcidiol, essa deficiência poderia limitar a produção extra-renal de calcitriol, aumentando os riscos de desenvolver outras doenças crônicas. Eles constataram que pacientes transplantados, recebendo imunossupressão e usando prote-

tor solar ultravioleta, apresentavam 12,9ng/mL de calcidiol sérico, enquanto indivíduos da mesma idade, sem doença renal, sem protetor solar ultravioleta ou imunossupressores, exibiram 20ng/mL<sup>10</sup>.

Em relação à influência do calcidiol sobre o tecido ósseo, Ghazali *et al*, em 1999, estudando pacientes em diálise, concluíram que a deficiência desse metabolito era determinante da gravidade do hiperparatireoidismo e da presença de zonas de Looser's no tecido ósseo, independente dos níveis séricos de calcitriol<sup>28</sup>. Em 2003, o grupo de Cannata-Andia avaliaram os níveis séricos de calcidiol em 326 pacientes em diálise, recomendando que esses pacientes mantivessem níveis de calcidiol acima de 30ng/mL, durante todo o ano, para evitar hiperparatireoidismo secundário<sup>62</sup>.

Lomonte *et al* encontraram, em 85,7% de transplantados renais, níveis de calcidiol inferiores a 30ng/mL e que havia correlação direta com os níveis de paratormônio com estes achados, sugerindo que a deficiência de calcidiol era um fator de risco maior para o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário nessa população de pacientes<sup>63</sup>. Coen *et al*, estudando 104 transplantados renais, demonstraram que quando os níveis de calcidiol se encontravam abaixo de 20ng/mL ocorria defeito na mineralização óssea, e quando acima de 40ng/mL, redução na remodelação desse tecido<sup>64</sup>.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA HIPOVITAMINOSE D<sup>2,15,18,27,30</sup>

As recomendações em relação à ingestão diária de vitamina D variam conforme a faixa etária do indivíduo. Também se deve considerar a presença de fatores de risco como a intensidade e a assiduidade da exposição solar. Para a reposição, vale ressaltar que a vitamina D<sub>3</sub> é três vezes mais potente que a D<sub>2</sub>.

As crianças até 1 ano de idade e alimentação exclusiva com leite materno devem receber pelo menos 400UI de vitamina D<sub>3</sub>/dia, além de exposição adequada à luz solar. As doses de até 2.000UI são seguras nessa faixa etária. Pode-se também realizar a reposição na mãe gestante ou que está amamentando. Nesse caso, as doses recomendadas são de 1.000 até 4.000UI/dia de vitamina D<sub>3</sub> ou 50.000UI a cada duas a quatro semanas. Na deficiência de calcidiol, em crianças menores de 1 ano, essas devem receber vitamina D<sub>3</sub>, 200.000UI a cada três meses; ou 600.000UI de vitamina D por via intramuscular, com repetição da dose após 12 semanas; ou vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>, 1.000 a 2.000UI/dia, com suplementação de cálcio. Nas gestantes ou mulheres amamentando, a dose para o tratamento da deficiência de vitamina D deve ser de 50.000UI de vitamina D<sub>2</sub> a cada semana, durante oito semanas, com repetição do esquema caso os níveis de 25(OH)D estejam abaixo de 30ng/mL.

Nos indivíduos com 1 a 18 anos de idade, com exposição solar inadequada e pele negra, está indicado o uso de vitamina D<sub>3</sub> para a prevenção de hipovitaminose D, na dose de 400-1.000UI/dia, além de aumentar a exposição ao sol. Doses de vitamina D<sub>3</sub> até 2.000UI/

dia são seguras. Para o tratamento da deficiência, 50.000UI de vitamina D<sub>2</sub> por semana, durante oito semanas, com repetição do tratamento por mais oito semanas caso os níveis de 25(OH)D estejam abaixo de 30ng/mL.

Nos adultos com exposição solar ou suplementação de vitamina D inadequadas, a prevenção de deficiência de vitamina D pode ser feita com 800 a 1.000UI/dia de vitamina D<sub>3</sub>, ou 50.000UI de vitamina D<sub>2</sub> a cada duas a quatro semanas. O uso de câmaras de bronzeamento ou outra fonte de radiação ultravioleta B podem ser utilizados. Nos pacientes com deficiência de vitamina D, uma opção de tratamento é o uso de vitamina D<sub>2</sub>, 50.000UI/semana, durante oito semanas, com repetição do esquema por mais oito semanas no caso de manutenção dos níveis de 25(OH)D menores que 30ng/mL<sup>18</sup>.

Nos pacientes em qualquer estágio de doença renal crônica, deve ser feita a mensuração dos níveis de 25(OH)D, e esses devem ser mantidos acima de 30ng/mL, como recomendado no K/DOQI<sup>14</sup>. É um erro considerar que indivíduos em uso de análogos ativos da vitamina D têm estoques adequados de vitamina D. Os níveis de 25(OH)D são inversamente relacionados com o paratormônio. Nesses pacientes, deve ser feito um controle adequado dos níveis de fósforo com dieta adequada e uso de quelantes, caso necessário. Para a manutenção dos níveis de vitamina D e prevenção de deficiência de vitamina pode ser necessário o uso da D<sub>3</sub>, 1.000UI/dia, ou vitamina, 50.000UI a cada duas semanas, até atingir níveis de suficiência de 25(OH)D<sup>16</sup>.

A intoxicação pelo calcidiol é rara, mas pode ser consequência de ingestão inadvertida ou intencional. Doses de calcidiol superiores a 50.000UI/dia elevam os níveis séricos desse metabolito acima de 150ng/mL e estão associadas com hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Pacientes com doenças granulomatosas têm maior sensibilidade aos níveis de 25(OH)D acima de 30ng/mL, com maior risco de desenvolver hipercalcemia e hipercalcúria. Nesse grupo de pacientes, os níveis de 25(OH)D devem ser mantidos entre 20 e 30ng/mL.

## CONCLUSÕES

A comunidade nefrológica parecia ter esquecido a importância de se manter níveis adequados de calcidiol para a saúde geral e bem-estar do paciente com doença renal crônica.

Nessa revisão, relatamos os resultados dos mais recentes estudos que demonstram a necessidade da monitorizarão plasmática e adequação dos níveis séricos do calcidiol nos pacientes com doença renal crônica, seja na fase de tratamento conservador, seja em diálise e nos transplantados renais.

O calcidiol não somente contribui para a saúde esquelética, como também desempenha funções em praticamente todo o organismo. Dessa forma, sua concentração sérica deve ser mantida dentro dos valores preconizados.



Estudos que avaliem os níveis de calcidiol na população brasileira são necessários e urgentes. Pouco ou nada conhecemos sobre a prevalência de carência ou de insuficiência dessa vitamina em nosso meio.

## Agradecimento

Às acadêmicas de Medicina da Faculdade da Universidade Regional de Blumenau, Denise Engel e Fernanda Cabral, e para a Farmacêutica Rosana Custódio Castellain, da Associação Renal Vida, que ajudaram na realização deste capítulo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DeLuca HF. Overview of general physiologic and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**(6 Suppl): 1689S-1696S.
- Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 875-885.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P *et al.* Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; **50**: 640-646.
- Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR *et al.* Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundários em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; **51**: 437-442.
- Levis S, Gómez A, Jimenez C *et al.* Vitamin D deficiency and seasonal variation in adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 1557-1562.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D *et al.* Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2130-2135.
- Cannata-Andia JB, Alonso CG. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1875-1878.
- LaClair RE, Hellman RN, Karp SL *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the U.S. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 1026-1033.
- Levin A, Bakris GL, Molitch *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; **71**: 31-38.
- Querings K, Girndt M, Geisel J *et al.* 25-Hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 526-529.
- Sadlier DM, Magee CC. Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study. *Clin Transplant* 2007; **21**: 683-688.
- Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004; **4**: 503-510.
- Elder GV. Vitamin D levels, bone turnover and bone mineral density show seasonal variation in patients with chronic kidney disease stage 5. *Nephrology* 2007; **12**: 90-94.
- Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 1-201.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2062-2072.
- Dusso AS, Brown AS, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; **289**: 8-28.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research Washington, 2006, pp 129-136.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; **357**: 266-281.
- Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D: Where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; **103**: 473-476.
- Shimada T, Muto T, Urakawa I *et al.* Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; **143**: 3179-3182.
- Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004; **65**: 1-14.
- Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T *et al.* Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; **17**: 2393-2403.
- Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B *et al.* An International comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; **9**: 393-397.
- Binkley N, Krueger D, Cowgill CS *et al.* Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3152-3157.
- Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia? *Nephrology Dial Transplant* 1977; **12**: 16-18.
- Qaw F, Calverley MJ, Schroeder N *et al.* In vivo metabolism of the vitamin D analog, dihydroxycholesterol: evidence for formation of 1 alpha, 25 and 1 beta, 25-dihydroxycholesterol metabolites and studies of their biological activity. *J Biol Chem* 1993; **268**: 282-292.
- Taskapan H, Wei M, Oreopoulos DG. 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol* 2006; **38**: 323-329.
- Ghazali A, Fardellone P, Pruna A *et al.* Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; **55**: 2169-2177.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y *et al.* New insights into the mechanism of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003; **88**: 695-705.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; **89**: 552-572.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED *et al.* The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; **96**: 252-261.
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**(6 Suppl): 1717S-1720S.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G *et al.* Low vitamin D status: a contributing factor in pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 105-112.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and elderly. *Am J Med* 1992; **93**: 69-77.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**(6 Suppl): 1678S-1688S.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>; exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in humans skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 373-378.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**: 353-373.
- Clemens TL, Adams JC, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet* 1982; **1**: 74-76.
- Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; **2**: 1104-1105.
- Snijder MB, van Dam RM, Visser M *et al.* Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 4119-4123.
- Lo CW, Paris PW, Clemens TL *et al.* Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 1985; **42**: 644-649.
- Matsuoka LY, Ide L, Worstman J *et al.* Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **64**: 1165-1168.
- Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994; **41**: 290-296.



44. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE *et al.* Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992; 41: 161-165.
45. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M *et al.* Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialysed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-1027.
46. Bischoffj-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC *et al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
47. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
48. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI *et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
49. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C *et al.* Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-3090.
50. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
51. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF *et al.* Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.
52. Holick MF, Siris ES, Binkley M *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-3224.
53. Lips P, Hosking D, Lippuner K *et al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-254.
54. Gonzalez-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Miñarro A *et al.* Hypovitaminosis D: its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors. *Med Clin (Barcelona)*. 1999; 113: 641-645.
55. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D status in women living in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 1999; 59(5 Pt 1): 449-452.
56. Unger MD, Cuppari L, Magalhães MCT *et al.* Hypovitaminosis D in normal Brazilian adults after winter: an unexpected finding (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: PO760.
57. Abdellatif A, Hamdan Z, Tripathy C *et al.* Vitamin D deficiency/insufficiency (VDDI) in Southern USA. Is very common in CKD and Non-CKD populations (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 752A.
58. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 77-82.
59. Bonarek H, Merville R, Bnonarek M *et al.* Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56: 642-649.
60. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F *et al.* Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 436-442.
61. Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2621-2624.
62. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Mantín JL *et al.* Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl* 2003; 85: S44-S48.
63. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L *et al.* Are low plasma levels of 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol* 2005; 18: 96-101.
64. Coen G, Mantella D, Manni M *et al.* 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005; 68: 1840-1848.

**Litíase Renal**



## LITÍASE RENAL NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Érika Bevilaqua Rangel  
Samirah Abreu Gomes  
Ita Pfeferman Heilberg



### INTRODUÇÃO

A incidência de litíase na população geral vem crescendo, atingindo até 12% da população geral americana e com taxa de recorrência em torno de 50% em cinco anos e de 75% em 20 anos<sup>1,2</sup>.

### AVALIAÇÃO DO DOADOR COM LITÍASE RENAL

Na avaliação do doador renal com história progressiva de litíase renal, a anamnese deve incluir informações de história familiar de litíase renal, bem como de casamentos consanguíneos, para auxiliar na identificação de doenças de base, como cistinúria, hiperossalúria primária, acidose tubular renal primária e nefrocalcinose.

Os exames laboratoriais para investigação do doador renal com história progressiva de litíase renal devem incluir:

- a) exames séricos: creatinina, cálcio, fósforo, paratormônio, ácido úrico, potássio e gasometria venosa;
- b) sedimento urinário;
- c) pH urinário de jejum de 12 horas;
- c) urina de 24 horas: creatinina, cálcio, ácido úrico, citrato, oxalato, sódio, magnésio e cistina.

Além dos exames laboratoriais, a avaliação radiológica para investigação de litíase renal deve incluir a radiografia simples de abdome para a detecção de cálculos radiopacos, ultra-sonografia renal, urografia excretora e tomografia helicoidal de rins e vias urinárias. A urografia excretora é mais importante para a verificação de alterações anatômicas do trato urinário e a tomogra-

fia computadorizada é melhor para a identificação de litíase. A ultra-sonografia renal tem sensibilidade de 45 a 74% e especificidade em torno de 77% para o diagnóstico de litíase renal<sup>3,4</sup> e pode, mais raramente, revelar a presença de cálculos em pacientes assintomáticos, o que ocorre em 0,4 a 0,64% dos casos<sup>5</sup>. A tomografia computadorizada helicoidal tem sensibilidade de 94 a 100% e especificidade de 100% para o diagnóstico de litíase renal<sup>1,3,4</sup>, comparado com sensibilidade de 66 a 87% e especificidade de 94% para a urografia excretora<sup>1,4</sup>. Os valores preditivos positivo e negativo de diagnóstico de litíase renal para a tomografia computadorizada helicoidal são de 100% e 91%, respectivamente, enquanto para a urografia excretora são de 97% e 74%, respectivamente<sup>1</sup>.

A litíase renal é uma contra-indicação relativa para a doação renal, já que é possível estabelecer o risco anual de recorrência de cálculos no rim remanescente (0,5 e 0,4 para homens e mulheres, respectivamente)<sup>6</sup>. Entretanto, 49% dos centros franceses de transplante recusam doadores com história progressiva de litíase renal<sup>7</sup>.

Um potencial doador renal assintomático com história progressiva de cálculo único pode ser liberado para a doação renal se apresentar<sup>8</sup>:

1. Ausência de distúrbio metabólico (hipercalcúria, hiperossalúria, hiperuricosúria e/ou hipocitratúria, acidose metabólica).
2. Ausência de história de cálculo de cistina ou estruvita. Os cálculos de estruvita representam cerca de 15% dos cálculos e estão associados à infecção urinária.
3. Ausência de infecção urinária.
4. Ausência de múltiplos cálculos ou nefrocalcinose à tomografia computadorizada atual.

Se houver diagnóstico de cálculo renal atual, o doador renal pode ser liberado se<sup>8</sup>:

1. O doador preencher os primeiros três critérios anteriores.
2. Cálculos menores que 1,5cm ou passíveis de serem removidos durante o transplante.

As contra-indicações absolutas para a doação renal incluem nefrocalcinose, cálculos bilaterais ou com alta taxa de recorrência: cistina, estruvita, cálculos associados com distúrbios sistêmicos ou hereditários (hiperoxalúria primária ou entérica, acidose tubular renal distal, sarcoidose) e cálculos associados à doença inflamatória intestinal<sup>8</sup>.

No entanto, existem vários relatos de doadores vivos<sup>5,9-12</sup> e cadavéricos<sup>5,9,12-16</sup> com litíase renal diagnosticada previamente à doação ou com diagnóstico no intra-operatório. Segundo Capocasale *et al*, quando o cálculo está presente no cálice do rim extirpado para doação, o tratamento não deve ser realizado na mesa cirúrgica, já que a pielolitomia pode aumentar o risco de fístula urinária<sup>5</sup>. Contudo, o cálculo pode ser eventualmente eliminado espontaneamente. Por outro lado, sua permanência pode levar à fístula urinária, infecção urinária e uretero-hidronefrose<sup>5</sup>. Quando o cálculo não é eliminado, é recomendada a ureterosopia, nefrolitotomia percutânea ou litotripsia extracorpórea. Por outro lado, no caso de cálculos ureterais, estes devem ser sempre removidos no período pré-operatório<sup>5</sup>. Contudo, a melhor opção de tratamento para os casos de litíase no rim do doador permanece controversa, já que existem poucos casos descritos na literatura.

Em doadores renais vivos com litíase renal incidental diagnosticada por tomografia computadorizada, o tratamento do cálculo pode ser realizado antes ou depois do transplante<sup>10</sup>. No caso da litotripsia extracorpórea realizada antes do transplante, recomenda-se aguardar um período de pelo menos seis semanas para realizar a nefrectomia<sup>10</sup>. A litotripsia extracorpórea realizada em um doador vivo com cálculo de oxalato de cálcio permitiu a eliminação completa do cálculo e possibilitou a doação renal após três meses, sem recorrência no doador<sup>12</sup>. Em outro doador renal com dois cálculos de ácido úrico de 5 e 6mm, a litotripsia extracorpórea levou à eliminação parcial dos cálculos, sendo os três fragmentos remanescentes retirados por pielotomia no intra-operatório<sup>12</sup>. Nesse último caso, também não houve recorrência da litíase renal nem infecção urinária.

Por outro lado, a ureterosopia *ex vivo* realizada em solução salina em 10 doadores vivos mostrou-se ser também um procedimento seguro e eficaz para a remoção de cálculos unilaterais pequenos e não-obstrutivos, com tamanho de 1 a 8mm<sup>11</sup>. A ureterosopia *ex-vivo* manteve a integridade do ureter transplantado e não influenciou a função renal. Além disso, após um tempo de seguimento aproximado de 33 meses, nenhum dos receptores formou um novo cálculo no rim transplantado e nenhum doador teve recorrência da litíase renal.

Doadores cadavéricos geralmente não são submetidos à ultra-sonografia antes da nefrectomia, o que resulta em maior possibilidade de se transplantar um rim com cálculos.

A ultra-sonografia teve sensibilidade em torno de 40% em detectar litíase renal em doadores cadavéricos previamente à nefrectomia, o que possibilitou a remoção endoscópica por pielotomia no intra-operatório em três casos e a não utilização do rim em um caso em que havia pus associado à presença do cálculo<sup>9</sup>. Em nenhum dos casos houve recorrência da litíase. Em outros quatro doadores cadavéricos com cinco cálculos renais, variando de 4 a 15mm, não detectados à ultra-sonografia prévia, a abordagem dos cálculos ocorreu no período pós-operatório com a utilização da litotripsia extracorpórea, embora tenha sido relatada também eliminação espontânea dos cálculos<sup>9</sup>. Em três pacientes que receberam rim de doador cadáver com litíase renal, a nefrolitotomia percutânea foi realizada com sucesso um a dois meses após o transplante<sup>13</sup>. Por outro lado, um outro caso de um paciente que recebeu um rim de doador cadáver com cálculo de oxalato de cálcio a evolução foi menos menos favorável<sup>12</sup>. Após a litotripsia extracorpórea, houve obstrução ureteral, hidronefrose e oligúria, sendo o cálculo removido por cistoscopia e realizado implante de cateter duplo J.

Em resumo, a anamnese detalhada, a realização de exames laboratoriais e de imagem e a verificação das contra-indicações para a doação renal devem ser analisadas nos casos de candidatos à doação renal com história pregressa de litíase renal.

## LITÍASE RENAL NO RIM TRANSPLANTADO

As complicações urológicas após o transplante renal são descritas em 7,1 a 9,2% dos casos<sup>17-19</sup>, sendo as mais frequentes as fístulas urinárias e as obstruções ureterais primárias por isquemia ou por falha técnica<sup>17-19</sup>. A litíase renal após o transplante renal é um evento raro e pode acontecer tanto *de novo* quanto já estar presente no rim do doador. A incidência varia de 0,1 a 3%<sup>9,12,15-31</sup>, sendo em média 1%. Já os dados do USRDS (*USA Renal Data System*) indicam incidência menor de 0,11% para homens e de 0,15% para mulheres, embora essa diferença entre os sexos não seja significativa<sup>21</sup>. Não há correlação, portanto, entre idade, sexo ou raça do doador ou do receptor, tempo de isquemia fria ou implante ureteral com a ocorrência de litíase após o transplante renal<sup>21,24</sup>.

A incidência de litíase renal na população de transplantados com doadores vivos é menor do que na população geral, uma vez que esses doadores realizam exames de imagem previamente à doação para descartar a presença de litíase renal. As mulheres transplantadas renais teriam maior incidência de litíase renal do que as mulheres na população geral por razões ainda não esclarecidas<sup>21</sup>.



Usualmente, os pacientes submetidos ao transplante renal e que apresentam litíase são assintomáticos<sup>24,31</sup>, de modo que muitos casos não são diagnosticados. Geralmente, os cálculos são diagnosticados três meses a três anos e meio após o transplante, com maior frequência no primeiro ano pós-transplante<sup>19,24,32</sup>. O tempo de internação do paciente com litíase renal após o transplante é de três dias em média, sendo que o risco de o paciente transplantado renal internar com litíase renal é maior do que na população geral<sup>21</sup>.

O quadro clínico mais comum é a piora da função renal, podendo chegar à anúria se a obstrução ureteral for completa<sup>24,33</sup>. Os sintomas relacionados à obstrução e, portanto, à cólica nefrética, geralmente estão ausentes, já que o ureter do rim transplantado é desnervado<sup>5,10,13,22,31,33</sup>. Contudo, algumas vezes, pode estar presente um certo grau de desconforto na fossa ilíaca onde o rim está transplantado, além de massa palpável, o que é atribuído à distensão do rim acompanhada do estiramento da fâscia e da musculatura da parede abdominal, o que pode simular um quadro de rejeição aguda<sup>33</sup>. Hematúria assintomática pode também estar presente<sup>22,26</sup>.

O aparecimento de litíase *de novo* está relacionado a alterações metabólicas, infecção urinária ou presença de um corpo estranho na via urinária, como um cateter ureteral duplo J ou fio de sutura não-absorvível, além de refluxo vesicoureteral<sup>122,26,33</sup>. A infecção urinária pode ser causa ou conseqüência da litíase renal<sup>122,33</sup>.

As alterações metabólicas podem estar presentes isoladamente ou associadas, sendo as mais freqüentes hiperparatireoidismo terciário, hipercaleiúria, hipocitratúria e hiperuricosúria<sup>22,24,27</sup>. Como a formação dos cálculos é de etiologia multifatorial, as alterações metabólicas podem estar também associadas a alterações anatômicas, à obstrução ureteral e/ou à infecção urinária recorrente<sup>15,32</sup>.

Por outro lado, os pacientes transplantados renais em uso de ciclosporina, azatioprina e prednisona em doses reduzidas (5 a 10mg/dia) não apresentariam maior risco de formação de cálculos de oxalato de cálcio<sup>34</sup>.

A recorrência da litíase renal é descrita em cerca de 17 a 30% dos pacientes transplantados renais<sup>9,15,16,22,24,26</sup>, podendo ocorrer perda do enxerto renal decorrente do cálculo renal em 6 a 11,1%<sup>15,17</sup>. Assim, a litíase no rim transplantado não parece ser uma causa que compromete de modo importante o funcionamento do enxerto renal a longo prazo<sup>21,32</sup>, nem está associado à maior mortalidade<sup>21</sup>.

Embora os pacientes submetidos ao transplante duplo de pâncreas-rim tenham maior tendência de apresentar litíase renal em relação ao transplante renal, a incidência de litíase não difere significativamente naquelas duas modalidades de transplante (duplo pâncreas-rim 1,2% e rim 0,23%)<sup>23</sup>.

O diagnóstico da litíase após o transplante renal deve incluir a radiografia de abdome, ultra-sonografia renal, tomografia computadorizada renal e exames laboratoriais de sangue e urina<sup>26</sup>. A ultra-sonografia é uma

ferramenta útil para determinar a localização e o tamanho dos cálculos no rim transplantado, além de mostrar a hidronefrose<sup>22</sup>. A tomografia computadorizada renal é mais precisa para a determinação exata do cálculo, especialmente quando um procedimento cirúrgico é programado<sup>14</sup>.

A localização dos cálculos no rim transplantado é variável na literatura: calcinal em 20 a 75% dos casos<sup>9,16,19,21-23</sup>, ureteral em 12,5 a 75%<sup>9,16,17,19,21,23</sup> e vesical em 18,2 a 50%<sup>9,16,19,23</sup> ou múltiplos sítios em 6,7 a 43,8% dos casos<sup>15,22</sup>. Os principais estudos sobre litíase renal após o transplante renal são apresentados na tabela 46.1.

Na população geral, cerca de 70 a 85% dos cálculos são compostos por oxalato de cálcio, seguida de outros sais de cálcio, ácido úrico (2 a 18%), fosfato de amônio magnésiano ou estruvita (3,9%) e de cistina (1 a 2%)<sup>35,36</sup>. Os cálculos estão associados à infecção urinária em 3 a 15% dos casos<sup>36</sup>.

Nos pacientes transplantados renais, o perfil da composição dos cálculos difere da população geral, sendo que os cálculos de ácido úrico podem ocorrer em até 37,5%<sup>26</sup> dos casos e os associados à infecção urinária são os mais freqüentes, ocorrendo em 25 a 50% dos casos<sup>15,26,27</sup>, já que a imunossupressão predispõe à infecção urinária, especialmente a infecção por *Proteus mirabilis*, em mais de 50% dos pacientes com litíase renal<sup>26</sup>.

A incidência de cálculo de oxalato de cálcio é geralmente em torno de 37,5%<sup>26</sup>, mas pode chegar a 69%<sup>16</sup>.

As alterações metabólicas que se associam ao transplante renal incluem: hipocitratúria (75%), hiperparatireoidismo (36%), hipofosfatemia (24%) e hipercalemia (10%)<sup>20</sup>. Por outro lado, há relatos de que em 90% dos pacientes transplantados renais não haveria distúrbios metabólicos relacionados a maior risco de litíase renal<sup>9</sup>.

A ciclosporina pode levar à hiperuricemia, que é decorrente da redução da taxa de filtração glomerular<sup>37</sup>, além de hiperuricosúria em 50 a 60% dos pacientes transplantados renais<sup>38</sup>. Está associada também ao aumento da calcúria por meio da inibição da calbindina D-28k, assim como o tacrolimus<sup>39-41</sup>. A calbindina D-28k é uma proteína intracelular ligadora do cálcio expressa exclusivamente no túbulo distal e que está associada à reabsorção do cálcio nesse segmento do néfron. O sirolimus, por sua vez, não interfere no metabolismo do cálcio<sup>41</sup>.

O diagnóstico precoce, a remoção dos cálculos e as medidas preventivas podem reduzir os efeitos adversos na função do enxerto renal.

A função do enxerto renal pode alterar-se<sup>17,22</sup> ou não<sup>9,17,23-27</sup> após o tratamento da litíase do rim transplantado.

O tratamento da litíase renal após o transplante depende do tamanho do cálculo, da sua localização e da experiência do centro transplantador. Os tratamentos realizados incluem: litotripsia extracorpórea em 11,1 a

Tabela 46.1 – Relatos de litíase renal na literatura após o transplante renal.

Referências	[26]	[23]	[22]	[15]	[9]	[17]	[21]	[24]
Número de pacientes	1.500	1.813	849	794	1.027	1.535	39.628	1.500
Incidência de litíase	0,7%	0,44%	1,8%	2%	1,6%*	0,78%	0,13%	0,8%
Tempo médio de diagnóstico (dias, meses ou anos)		68,8 meses	17,8 meses (3-109)		28 meses (13-48)	Cálculos ureterais: 150 dias (56-1.280) e cálculos vesicais: 4 meses a 8 anos		
Localização dos cálculos		Rim 37,5%, ureter 12,5%, bexiga 50%	Rim 20%, bexiga 73%, múltiplos sítios 7%	Maioria renal, múltiplos sítios 43,8%	Rim 75%, ureter 25%	Ureter 75%, bexiga 25%	Rins 67%, ureter 33%	
Tamanho médio (mm)			12 (3,4-40)	8,3	17 (7-47)			
Litotripsia extracorpórea	27,3%	50%			41,7%	11,1%	2%	36%**
Nefrolitotomia percutânea	27,3%			6,25%	25%	33,3%	37%	28%**
Ureterorenoscopia flexível	18,2%	25%			25%		14%	36%**
Nefrolitotomia aberta				12,5%		11,1%		
Cistoscopia		100%	61,5%			100%		
Eliminação espontânea		25%	38,5%	31,2%	8,3%	33,3%		
Nefrectomia						11,1%		
Alcalinização da urina				43,8%				

\* 12 cálculos em 10 pacientes.

\*\* Além dos 12 casos de litíase, inclui 2 casos de recorrência.

87%<sup>9,16,17,19,21,23,24,26,30</sup>, litotripsia endoscópica em 21,7%<sup>16</sup>, nefrolitotomia percutânea em 4,3 a 37%<sup>9,15-17,21,24,26</sup>, nefrolitotomia aberta em 11,1 a 12,5%<sup>15,17</sup>, ureterorenoscopia em 14 a 35,7%<sup>9,19,21,23,24,26</sup> e observação clínica em 6,25 a 26,1%<sup>15,16</sup>. A cistoscopia tem sido realizada para a remoção dos cálculos vesicais em 50 a 100% dos casos<sup>17,19,22,23</sup>.

O tratamento da litíase no rim transplantado é similar ao preconizado para o rim único, de modo que para cálculos de até 2cm é sugerida a litotripsia extracorpórea<sup>25,26</sup>. Se o tamanho do cálculo for entre 1 e 2cm, recomenda-se o implante do cateter duplo J, enquanto para cálculos maiores que 2cm, a nefrolitotomia percutânea é o procedimento mais indicado<sup>25,26,42</sup>. A nefrolitotomia percutânea pode também ser realizada para a remoção de cálculos coraliformes no rim transplantado<sup>43,44</sup>. A eliminação espontânea do cálculo pode ocorrer em cerca de 8,3 a 40% dos pacientes<sup>9,15,16,19,22,23,29</sup>.

Apesar de menos invasiva, a litotripsia extracorpórea no rim transplantado apresenta algumas restrições: o acesso ao cálculo no rim transplantado pode ser difícil devido às estruturas ósseas; a eliminação dos fragmentos pode ser limitada, especialmente para cálculos no

grupamento calcinal inferior, que estão associados a alta taxa de fragmentos residuais (25 a 40%); a hidrodinâmica normal pode estar alterada no rim transplantado devido a sua rotação quando implantado na fossa ilíaca; os fragmentos residuais dos cálculos fragmentados apresentam risco elevado de infecção urinária; e a eliminação de cálculos maiores que 2,5cm é bastante limitada pela litotripsia extracorpórea<sup>13,45</sup>. Além disso, a permanência de fragmentos dos cálculos fragmentados é assintomática, já que o ureter é desnervado, o que aumenta ainda mais o risco de infecção urinária.

Para os cálculos ureterais, a ureterosopia é tecnicamente difícil e muitas vezes sem sucesso<sup>10</sup>. Na anastomose ureterovesical de Leadbetter-Politano, a posição do neorifício oferece melhor acesso para o ureter por meio da ureterosopia. Assim, a anastomose de Leadbetter-Politano é recomendada para pacientes com risco elevado de formação de cálculos após o transplante renal. De qualquer forma, preconiza-se a realização de ureterosopia com aparelho flexível, já que a falta de suporte adequado no ureter transplantado e a fibrose periureteral tornam a ureterosopia rígida um procedimento arriscado<sup>10,13</sup>.

A nefrolitotomia percutânea é um procedimento bem tolerado e com baixo índice de complicações<sup>13,46,47</sup>. É recomendada a realização de ultra-sonografia para guiar a punção pélvica e evitar lesão intestinal. A dilatação percutânea pode apresentar certa dificuldade devido à fibrose perirrenal, que pode, por outro lado, ser uma vantagem, ao permitir a fixação do rim transplantado durante a dilatação. A remoção da nefrostomia não difere do rim não-transplantado<sup>13</sup>.

A nefrolitotomia percutânea pode também ser realizada para cálculo coraliforme no rim transplantado de doador cadáver e com anastomose ureterointestinal de Bricker, embora haja risco de fístula urinária no orifício da nefrostomia devido a altos valores de pressão no trato urinário superior<sup>43</sup>.

Em relação à composição do cálculo e o tratamento, quando a origem é de cálcio, a litotripsia extracorpórea guiada por ultra-sonografia é a melhor opção, enquanto para o cálculo de ácido úrico dá-se preferência para o tratamento clínico com alcalinização para dissolução do cálculo com citrato ou bicarbonato<sup>15,26,27</sup>.

As recomendações na dieta são as mesmas para a população geral, incluindo aumento da ingestão de líquidos e restrição do consumo de sal, proteína e oxalato<sup>26</sup>. Os pacientes que utilizam alopurinol devem ter a dose reduzida da azatioprina em 50% ou sua substituição pelo micofenolato devido ao risco aumentado de desenvolver leucopenia<sup>26</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006; 367: 333-344.
- Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 111: 2598-2608.
- Palma D, Pozzi-Mucelli R, Stacul F. Present-day imaging of patients with renal colic. *Eur Radiol* 2001; 11: 4-17.
- Oral P, Irsutti M, Chabbert V *et al*. Exploration radiologique de la colique néphrétique. *J Radiol* 2001; 82: 27-33.
- Capocasale E, Busi N, Mazzoni MP *et al*. Donor graft lithiasis in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 1191-1192.
- Worcester E, Parks JH, Josephson MA *et al*. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 64: 2204-2213.
- Gabolde M, Herve C, Moulin AM. Evaluation, selection, and follow up of live kidney donors: a review of current practice in French renal transplant centres. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2048-2052.
- Monaco AP, Morris PJ. Care of the live kidney donor: consensus on the ultimate gift. *Transplantation* 2005; 79(Suppl 2): S51-S66.
- Klingler HC, Kramer G, Lodde M, Marberger M. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology* 2002; 59: 344-348.
- Devasia A, Chacko N, Gnanaraj L *et al*. Stone-bearing live-donor kidneys for transplantation. *BJU Int* 2005; 95: 394-397.
- Rashid MG, Konnak JW, Wolf JS Jr *et al*. *Ex vivo* ureteroscopic treatment of calculi in donor kidneys at renal transplantation. *J Urol* 2004; 171: 58-60.
- Yigit B, Aydin C, Titiz I *et al*. Stone disease in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 187-189.
- Lu HF, Shekarriz B, Stoller ML. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. *Urology* 2002; 59: 25-27.
- Qazi YA, Ali Y, Venuto RC. Donor calculi induced acute renal failure. *Ren Fail* 2003; 25: 315-322.
- Lancina Martin JA, Garcia Buitron JM, Diaz Bermudez J *et al*. Urinary lithiasis in transplanted kidney. *Arch Esp Urol* 1997; 50: 141-150.
- Torrecilla Ortiz C, Gonzalez-Satue C, Riera Canals L *et al*. Incidence and treatment of urinary lithiasis in renal transplantation. *Actas Urol Esp* 2001; 25: 357-363.
- Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int* 2002; 90: 627-634.
- Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ. Urological complications in 1000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol* 1995; 153: 18-21.
- El-Mekresh M, Osman Y, Ali-El-Dein B *et al*. Urological complications after living-donor renal transplantation. *BJU Int* 2001; 87: 295-306.
- Harper JM, Samuell CT, Hallson PC *et al*. Risk factors for calculus formation in patients with renal transplants. *Br J Urol* 1994; 74: 147-150.
- Abbott KC, Schenkman N, Swanson SJ, Agodoa LY. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in United States. *Am J Transplantation* 2003; 3: 465-470.
- Kim H, Cheigh JS, Ham HW. Urinary stones following renal transplantation. *Korean J Intern Med* 2001; 16: 118-122.
- Rhee BK, Bretan PN, Stoller ML. Urolithiasis in renal and combined pancreas/renal transplant recipients. *J Urol* 1999; 161: 1458-1462.
- Benoit G, Blanchet P, Eschwege P *et al*. Occurrence and treatment of kidney graft lithiasis in a series of 1500 patients. *Clin Transplant* 1996; 10: 176-180.
- Rodrigo Aliaga M, Morera Martinez J, Lopez Alcina E *et al*. Lithiasis of the transplanted kidney: therapeutical potential. *Arch Esp Urol* 1996; 49: 1063-1070.
- Doehn C, Fornara P, Tiemer C *et al*. Renal transplant lithiasis. *Transplant Proc* 2002; 34: 2222-2223.
- Rubio Briones J, Chechile Toniolo G, Parada Moreno R *et al*. Lithiasis in renal transplantation. *Actas Urol Esp* 1995; 19: 561-565.
- Santiago-Delpin EA, Baquero A, Gonzalez Z. Low incidence of urologic complications after renal transplantation. *Am J Surg* 1986; 151: 374-377.
- Hayes JM, Strem SB, Graneto D *et al*. Renal transplant calculi. A reevaluation of risks and management. *Transplantation* 1989; 47: 949-952.
- Millan Rodriguez F, Gonzalez de Chaves E, Rousand Baron F *et al*. Treatment of urinary calculi in transplanted kidney with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Arch Esp Urol* 2003; 56: 793-798.
- Cologna AJ, Martins ACP, Suaid HJ *et al*. Urolitíase no alotransplante renal. *Acta Cir Bras* 2003; 18(Suppl 5): 43-44.
- Cho DK, Zackson DA, Cheigh J *et al*. Urinary calculi in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988; 45: 899-902.
- Crook TJ, Keoghane SR. Renal transplant lithiasis: rare but time-consuming. *BJU Int* 2005; 95: 931-933.
- Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU *et al*. Lack of increased urinary calcium-oxalate supersaturation in long-term kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1997; 51: 804-810.
- Gault MH, Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. *J Urol* 2000; 164: 302-307.
- Teselius HG. Metabolic evaluation of patients with stone disease. *Urol Int* 1997; 59: 131-141.
- Hansen JM, Fogh-Andersen N, Leysac PP, Strandgaard S. Glomerular and tubular function in renal transplant patients treated with and without ciclosporin A. *Nephron* 1998; 80: 450-457.
- Norlen BJ, Hellstrom M, Nisa M, Robertson WG. Uric acid stone formation in a patient with kidney transplantation: metabolic and therapeutic considerations. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 335-337.
- Lee CT, Huynh VM, Lai LW, Lien YH. Cyclosporine A-induced hypercalciuria in calbindin-D28K knockout and wild-type mice. *Kidney Int* 2002; 62: 2055-2061.

40. Yang CW, Kim J, Kim YH *et al.* Inhibition of calbindin D28K expression by cyclosporin A in rat kidneys: the possible pathogenesis of cyclosporin A-induced hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1416-1426.
41. Aicher L, Meier G, Norcross AJ *et al.* Decrease in kidney calbindin D-28k as a possible mechanism mediating cyclosporine A- and FK-506-induced calciuria and tubular mineralization. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 723-31.
42. Wheatley M, Ohl DA, Sonda LP *et al.* Treatment of transplant stones by extracorporeal shock wave lithotripsy in the prone position. *Urology* 1991; 37: 57-60.
43. Tanneau Y, Vidart A, Sibert L *et al.* Management of coralliform lithiasis on renal allograft with bricker-type ureterointestinal anastomosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 2104-2106.
44. Francesca F, Felipetto R, Mosca F *et al.* Percutaneous nephrolithotomy of transplanted kidney. *J Endourol* 2002; 16: 225-227.
45. Bhadauria RP, Ahlawat R, Kumar RV *et al.* Donor-gifted allograft lithiasis: extracorporeal shockwave lithotripsy with over table module using the Lithostar Plus. *Urol Int* 1995; 55: 51-55.
46. Citterio F, Grassetti F, Nanni G *et al.* Accidental transplantation of a kidney with stones: case report. *Transplant Proc* 1991; 23: 2560.
47. Caldwell TC, Burns JR. Current operative management of urinary calculi after renal transplantation. *J Urol* 1998; 140: 1360-1063.



# NEFROLITÍASE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

José Luiz Nishiura  
Ita Pfeferman Heilberg



## INTRODUÇÃO

A doença renal policística autossômica dominante é uma das doenças hereditárias mais comuns nos seres humanos, com prevalência estimada de 0,1% na população geral<sup>1</sup>, afetando de 4 a 6 milhões de pessoas ao redor do mundo e sendo responsável por quase 10% dos pacientes em hemodiálise<sup>2</sup>.

É caracterizada pela formação e aumento progressivo de cistos, levando à destruição da arquitetura renal e substituição do parênquima pela presença maciça de inúmeros cistos de diversos tamanhos<sup>3</sup>. Dois tipos são descritos: o tipo I, causado por mutações no gene PKD1, situado no cromossomo 16 (16p.13.3), responsável por 85 a 90% dos casos, e o tipo II, causado por mutações no gene PKD2, situado no cromossomo 4 (4q13-q23), que se responsabilizam por 10 a 15% dos casos. O gene PKD1 é responsável pela codificação da proteína policistina 1 (PC1)<sup>4,5</sup>, tendo sido identificadas mais de 200 mutações diferentes nesse gene. Mais de 60 mutações diferentes foram encontradas no gene PKD2, que codifica a proteína policistina 2 (PC2). Embora tenha sido sugerida alguma associação entre as mutações e a gravidade de ADPKD, há ampla variação intrafamiliar quanto à idade do início e progressão da doença renal policística autossômica dominante, de tal modo que efeitos modificadores de outros genes, além do ambiente, podem influenciar o fenótipo dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante. Conseqüentemente, a identificação da mutação específica não é prognóstica em nenhum paciente portador dessa doença<sup>6</sup>.

A PC1 é um receptor de membrana encontrada no cílio, nas junções celulares e na lâmina basal das células

principais do epitélio do túbulo coletor. A PC2 atua como um canal permeável de cálcio. Uma perda completa de PKD1 ou PKD2 causa o aparecimento de diversos cistos e, conseqüentemente, aumento de ambos os rins, uma característica típica de doença renal policística autossômica dominante<sup>7</sup>. Os dois tipos de doença renal policística autossômica dominante têm características patológicas e fisiológicas bastante similares, mas o tipo II tem início clínico mais tardio e progressão mais lenta para insuficiência renal, propiciando uma expectativa de vida mais longa (em média de 69 anos) do que aqueles com o tipo I (53 anos)<sup>8</sup>.

Na doença renal policística autossômica dominante, cada célula epitelial do túbulo renal abriga uma mutação germinativa ("primeiro golpe"). Contudo, somente um número pequeno de néfrons (menos de 1%)<sup>9</sup> desenvolve cistos renais. Sugere-se que as células estejam protegidas pelo alelo herdado do progenitor sem doença renal policística autossômica dominante. Quando esse alelo é inativado por uma segunda mutação somática (mecanismo do "segundo golpe"), a célula divide-se repetidamente iniciando um programa de crescimento de cistos aberrante e infinito. A gravidade da doença renal policística autossômica dominante é uma conseqüência direta da freqüência com que esse processo citogênico ocorre nos rins ao longo da vida do paciente<sup>10</sup>. Esse mecanismo de "dois golpes", que consiste de uma mutação germinativa em um alelo e uma mutação somática no outro alelo, é uma hipótese bastante atraente, desde que explicaria a natureza focal do desenvolvimento dos cistos, assim como a grande variabilidade fenotípica observada na maioria das famílias com doença renal policística autossômica dominante<sup>11</sup>.

## MANIFESTAÇÕES EXTRA-RENAIS

Apesar de a apresentação clínica da doença renal policística autossômica dominante ser geralmente relacionada às manifestações renais, é uma doença sistêmica com manifestações extra-renais que envolvem diversos órgãos<sup>12-13</sup>, de natureza cística ou não-cística. Cistos epiteliais são encontrados no fígado, no ovário, no pâncreas, no baço e no sistema nervoso central. A frequência da ocorrência de cistos hepáticos varia consideravelmente, mas aumenta geralmente com a idade, sendo que, aos 60 anos, aproximadamente 73% dos pacientes apresentam cistos hepáticos.

As manifestações extra-renais não-císticas mais importantes são as alterações cardiovasculares. A hipertensão arterial e a hipertrofia ventricular esquerda, que acontecem comumente na doença renal policística autossômica dominante, estão associadas com uma progressão mais rápida para a insuficiência renal e a uma mortalidade cardiovascular elevada<sup>14,15</sup>. A hipertensão arterial ocorre em 59% dos adultos antes da redução da função renal<sup>16</sup> e em 100% dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante e insuficiência renal<sup>17</sup>. Alteração da vasculatura intra-renal pelos cistos leva a áreas de isquemia, resultando em ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>18</sup>. A produção excessiva e ectópica do angiotensinogênio e da renina pelos cistos proximais e distais pode levar a concentrações elevadas da angiotensina II e reabsorção excessiva tubular de sódio. A produção elevada da angiotensina II pode também contribuir para a proliferação celular do cisto e a fibrose intersticial<sup>19</sup>.

Anormalidades valvulares cardíacas podem ser detectadas pelo ecocardiograma em 25 a 30% dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante, observando-se principalmente prolapso da válvula mitral e regurgitação aórtica conseqüentes a anormalidades generalizadas no colágeno e/ou na matriz extracelular<sup>20</sup>.

Pacientes com doença renal policística autossômica dominante têm prevalência aumentada de aneurismas cerebrais comparados à população geral (4 a 12% vs. 1%)<sup>21</sup>. Divertículos no cólon e hérnias inguinais e da parede abdominal são vistos com frequência aumentada nos pacientes com doença renal policística autossômica dominante. A dor é também uma das complicações mais frequentes dessa doença afetando aproximadamente 60% dos pacientes com diagnóstico estabelecido e podendo envolver a região lombar, os flancos, ou o abdome e ser intensa e incapacitante, podendo requerer a descompressão cirúrgica dos maiores cistos<sup>22</sup>.

## MANIFESTAÇÕES RENAIIS

A hematúria microscópica ou macroscópica é observada em 50% dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante, sendo que em 35% é o sintoma que leva ao diagnóstico, estando geralmente associada a hipertensão arterial, nefrolitíase e aumento do tama-

nho renal<sup>13</sup>. A infecção do trato urinário associada à doença renal policística autossômica dominante, como na população geral, afeta mais comumente as mulheres do que os homens, sendo geralmente causada por enterobactérias<sup>23</sup>.

A insuficiência renal é a complicação renal mais séria da doença renal policística autossômica dominante. Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal terminal ao redor dos 60 anos de idade. Diversos fatores gerais afetam a progressão da doença renal policística autossômica dominante: mutação germinativa nos genes PKD1 ou no PKD2, tipo de mutação do gene, mecanismo do "segundo golpe", haploinsuficiência, trans-heterozigose, genes modificadores e fatores ambientais<sup>24</sup>.

## NEFROLITÍASE EM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Tem sido relatado que pacientes portadores de doença renal policística autossômica dominante apresentam elevada prevalência de nefrolitíase, ocorrendo em aproximadamente 8 a 36% dos casos, 5 a 10 vezes mais frequente do que na população geral<sup>25,28,30</sup>. A nefrolitíase não só é comum, como também causa frequente de morbidade significativa devido a dor nos flancos, hematúria e eventual infecção do trato urinário associada<sup>26</sup>. Os pacientes portadores de doença renal policística autossômica dominante são mais predispostos à formação de cálculos devido às anormalidades estruturais renais secundárias ao crescimento dos cistos, à estase tubular e às alterações metabólicas ou a uma combinação desses fatores<sup>23</sup>.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O diagnóstico ultra-sonográfico de nefrolitíase em pacientes portadores de doença renal policística autossômica dominante pode ser dificultado devido à frequente ocorrência de calcificações parenquimatosas ou da parede dos próprios cistos que podem ser confundidos com cálculos.

Um estudo da Universidade de Kansas<sup>31</sup> demonstrou a eficiência da tomografia computadorizada em detectar cálculos não diagnosticados pela ultra-sonografia ou pela urografia excretora em pacientes com doença renal policística autossômica dominante, assim como em distinguir cálculos de calcificações renais, cuja presença foi associada com idade mais avançada e com pior função renal. Posteriormente, outros investigadores confirmaram que o diagnóstico de cálculos associados à doença renal policística autossômica dominante são mais facilmente detectados pela tomografia computadorizada<sup>25</sup>.

Em estudo recente realizado na Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), observou-se em 134 pacientes com doença renal policística autossômica dominante confirmados pela ultra-sonografia, e que foram posteriormente submetidos à tomografia computadorizada, que 32/134 deles

apresentavam nefrolitíase à tomografia computadorizada. Observou-se também que a tomografia computadorizada foi melhor do que a ultra-sonografia na detecção de cálculos renais, desde que 20 pacientes cujos cálculos não foram visíveis à ultra-sonografia, mas foram claramente evidentes à tomografia computadorizada. Além destes 32 pacientes, outros dois pacientes, cujos cálculos não foram visualizados à tomografia computadorizada, eliminaram cálculos e um deles foi submetido previamente à litotripsia extracorpórea, de modo que a prevalência de nefrolitíase neste estudo foi de 26% (35/134), situando-se entre as faixas de prevalências previamente relatadas na literatura<sup>26,28,30,32,33</sup> de até 36%.

#### ALTERAÇÕES ANATÔMICAS

Amar *et al*<sup>27</sup> acreditam que os defeitos anatômicos são primeiramente responsáveis pela incidência elevada de nefrolitíase nos pacientes portadores de doença renal policística autossômica dominante. Segundo alguns investigadores, os portadores de doença renal policística autossômica dominante associada à litíase apresentam cistos maiores e em maior número quando comparados com os pacientes com doença renal policística autossômica dominante não-litiásicos<sup>23,30</sup>. Grampsas *et al*<sup>30</sup> observaram que o número e o tamanho dos cistos era significativamente maior entre os pacientes com doença renal policística autossômica dominante e nefrolitíase.

O estudo realizado na Disciplina de Nefrologia da UNIFESP observou que os pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à nefrolitíase apresentaram um volume renal significativamente maior quando comparados com os pacientes com doença renal policística autossômica dominante sem nefrolitíase. Essas diferenças foram observadas apenas entre os pacientes com função renal normal. Surpreendentemente, elas desapareceram no subgrupo de pacientes nos estágios 3-5 de doença renal crônica, em que o volume renal foi maior mas similar entre pacientes com ou sem nefrolitíase associada. Não foram observadas diferenças quanto ao número de cistos, assim como no tamanho do maior cisto em ambos os grupos. Desde que o aumento progressivo dos rins policísticos se correlaciona inversamente com o *clearance* de creatinina e provavelmente se relaciona diretamente com a distorção anatômica que favorece a formação de cálculos, as razões para tais achados permanecem não esclarecidas. Nesse estudo, também foi observada porcentagem significativa de pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à nefrolitíase, com idade mais elevada, e com hipertensão arterial com relação aos pacientes não-litiásicos. Considerando que a hipertensão se associa a maiores volumes renais e com a progressão da doença renal em pacientes com doença renal policística autossômica dominante<sup>36</sup>, esse achado poderia representar um viés sobre os maiores volumes renais evidenciados nos pacientes com essa doença associada à nefrolitíase. No entanto, uma análise de regressão logística multivariada demonstrou que um volume renal  $\geq$  500mL foi um preditor significativo de nefrolitíase em

pacientes com doença renal policística autossômica dominante e função renal normal, isto é, pacientes com essa doença associada à nefrolitíase com volume renal  $\geq$  500mL apresentam 5,7 vezes maior risco de desenvolver nefrolitíase do que aqueles com volume  $<$  500mL, mesmo após ajuste para a presença de hipertensão e idade. Isso não foi observado no subgrupo de doença renal policística autossômica dominante + doença renal crônica (estágios 3-5).

#### DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Alguns autores observaram que a presença de alterações metabólicas também podem predispor à formação de cálculos nesses pacientes<sup>26,28</sup>. Há poucos estudos na literatura que avaliaram os distúrbios metabólicos como fatores de risco para a nefrolitíase nos pacientes com doença renal policística autossômica dominante<sup>28,30,34</sup>. Grampsas *et al*<sup>30</sup> observaram em 15 pacientes com doença renal policística autossômica dominante e nefrolitíase redução significativa no volume urinário e nas excreções de fosfato, magnésio e potássio e diminuição não-significativa no citrato urinário, sendo que 60% desses pacientes apresentavam hipocitrúria, também presente em 49% dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante sem nefrolitíase. Entretanto, o *clearance* de creatinina também foi significativamente menor no grupo de pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à nefrolitíase, comparado ao grupo de pacientes com essa doença sem nefrolitíase. Torres *et al* observaram em pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à litíase 57% de cálculos de ácido úrico, 47% de oxalato de cálcio e 20% de fosfato de cálcio<sup>26</sup>. Essa prevalência relativamente pequena de cálculos de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio em pacientes litiásicos portadores de doença renal policística autossômica dominante sugere que a hiperocalcúria e a hipercaleciúria têm um papel menos relevante do que na doença litiásica idiopática. Por outro lado, a prevalência de hipocitrúria nos portadores de doença renal policística autossômica dominante litiásicos ou não costuma ser bastante elevada<sup>29</sup>.

No estudo realizado na Disciplina de Nefrologia da UNIFESP, no qual se comparou a porcentagem de distúrbios metabólicos entre pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada ou não à nefrolitíase, não foi encontrado nenhum paciente com hipercaleciúria, e a porcentagem de hiperuricosúria, de hipomagnesiúria e de hipocitrúria não diferiu entre os grupos com e sem nefrolitíase associada, respectivamente. Os pacientes com doença renal policística autossômica dominante e nefrolitíase associada apresentaram uma porcentagem significativamente mais elevada de hiperocalcúria. A hipocitrúria foi o distúrbio metabólico mais freqüente nos pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à nefrolitíase, mas também nos pacientes só com essa doença, conforme também relatado por outros autores<sup>30</sup>. Nesse estudo, a hipocitrúria não foi relacionada à acidose



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

tubular renal distal, já que apenas 9,5% de todos os pacientes com doença renal policística autossômica dominante investigados quanto a um defeito de acidificação apresentaram o diagnóstico de acidose tubular renal incompleta ou completa. Além disso, a maioria dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante com ou sem nefrolitíase associada apresentaram pH urinário baixo (< 5,5), tanto espontaneamente quanto após a prova de acidificação com  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , indicando que um pH urinário baixo é a regra nesses pacientes, conforme também verificado por outros autores<sup>26,28,35</sup>. A porcentagem de hiperoxalúria nesse estudo é a mesma relatada previamente por Torres *et al.*<sup>28</sup>. Entretanto, as razões para essa elevada porcentagem de hiperoxalúria e a ausência de hipercaleciúria na amostra dessa série permanecem não esclarecidas. É importante salientar que, embora observando-se maior porcentagem de pacientes hiperoxalúricos e com maior valor mediano de oxalato urinário, os níveis de oxalato urinário permaneceram abaixo de 66mg/24 horas em todos os pacientes, não sugerindo um quadro de hiperoxalúria primária. Além disso, a elevação do oxalato urinário não foi suficiente para elevar o risco de cristalização urinária, como determinado pelo índice de Tiselius (índice  $\text{AP}_{\text{CaOx}}$ ), que não foi diferente entre os grupos.

## CONCLUSÃO

Dados recentes sugerem que a tomografia computadorizada é importante na detecção de cálculos renais, eventualmente não visualizados à ultra-sonografia, em pacientes com doença renal policística autossômica dominante. Com relação aos distúrbios metabólicos, observa-se que os pacientes com doença renal policística autossômica dominante apresentam elevada porcentagem de hipocitraturia, não sendo porém maior nos litíasicos. A hiperoxalúria necessita de outros estudos para se avaliar esse resultado e outros distúrbios metabólicos não têm sido diferentes entre grupos de pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à nefrolitíase ou não. O achado de maior volume renal entre os pacientes com doença renal policística autossômica dominante associada à nefrolitíase sugere que as alterações anatômicas são o fator de risco mais importante para litíase em pacientes com função renal preservada.

Atualmente, diversos estudos encontram-se em andamento para identificar drogas que inibam o crescimento dos cistos e o aumento do volume renal, propiciando o atraso na progressão da doença renal policística autossômica dominante para insuficiência renal crônica. Com a utilização desses medicamentos, é possível que a prevalência de litíase renal nessa população também se reduza. De qualquer forma, como a hipocitraturia tem sido o diagnóstico metabólico mais freqüente nos estudos, sugere-se que a suplementação de citrato poderia ser muito útil nessa população, não só na prevenção da litíase cálcica, como também da litíase úrica, devido à alcalinização urinária.

- Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1861-1866.
- Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151-164.
- Harris PC, Ward CJ, Peral B *et al.* Polycystic kidney disease1: identification and analysis of the primary defect. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1125-1133.
- International PKD Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995; 81: 289-298.
- Hughes J, Ward CJ, Peral B *et al.* The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; 10: 151-160.
- Nauli SM, Zhou J. Polycystins and mechanosensation in renal and nodal cilia. *Bioessays* 2004; 26: 844-856.
- Kierszenbaum AL. Polycystins: what polycystic kidney disease tell us about sperm. *Mol Reprod Dev* 2004; 67: 385-388.
- Hateboer N, Dijk MAV, Bogdanova N *et al.* Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353: 103-107.
- Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987; 31: 1145-1987.
- Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
- Ong ACM, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67: 1234-1247.
- Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings. *QJ Med* 1984; 53: 511-512.
- Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-342.
- Eeder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200.
- Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 678-685.
- Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM *et al.* Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38: 1177-1180.
- Neumann J, Ligtenberg G, Klein IHHT *et al.* Pathogenesis and treatment of hypertension in polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 517-521.
- Cadnapaphornchai MA, Fick-Brosnahan GM, Duley I *et al.* Design and baseline characteristics of participants in the study of antihypertensive therapy in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contemp Clin Trials* 2005; 26: 211-222.
- Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F775-F788.
- Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R *et al.* Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1208-1216.
- Schrier R. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Nephrology* 2006; 11: 124-130.
- Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB *et al.* Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1561-1569.
- Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA *et al.* Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1631-1644.
- Peters DJM, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet* 2001; 358: 1439-1444.
- Ng CS, Yost A, Streem SB. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: contemporary urological management. *J Urol* 2000; 163: 726-729.



26. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR *et al.* Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-519.
27. Amar AD, Das S, Egan R. Management of urinary calculus disease in patients with renal cysts: review of 12 years of experience in 18 patients. *J Urol* 1981; 125: 153-156.
28. Torres VE, Erickson SB, Smith LH *et al.* The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 11: 318-325.
29. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D *et al.* Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34: 102-107.
30. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J *et al.* Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 53-57.
31. Levine E, Grantham JJ. Calcified renal stones and cyst calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and CT study in 84 patients. *AJR* 1992; 159: 77-81.
32. Simon HB, Thompson GJ. Congenital renal polycystic disease: a clinical and therapeutic study of three hundred sixty-six cases. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 657-662.
33. Barbaric ZL, Spataro RF, Segal AJ. Urinary tract obstruction in polycystic renal disease. *Radiology* 1977; 125: 627-629.
34. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-1301.
35. Preuss H, Geoly K, Johnson M *et al.* Tubular function in adult polycystic kidney disease. *Nephron* 1979; 24: 198-204.
36. Schrier RW, Johnson AM, McFann K *et al.* The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1792-1799.

## ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM PACIENTES ADULTOS COM LITÍASE RENAL

Olívia Andrade Barros  
Samirah Abreu Gomes  
Ita Pfeferman Heilberg



### INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos evidenciaram maior suscetibilidade para fraturas ósseas em portadores de litíase renal. Melton *et al*<sup>1</sup> reportaram que pacientes com história de urolitíase apresentavam quatro vezes mais fraturas vertebrais 30 anos após o episódio inicial de cólica renal quando comparados à população geral, de acordo com a idade. Um estudo de coorte, o NHANES (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), revelou associação entre diminuição da densidade mineral óssea em colo de fêmur e litíase renal em homens<sup>2</sup>. Esses autores também observaram maior prevalência de fraturas de punho e vertebrais nos litíásicos.

Inúmeros fatores influenciam a densidade mineral óssea, tais como idade, baixo peso corpóreo, fatores genéticos, hábitos alimentares, como consumo reduzido de cálcio e consumo elevado de sal, sedentarismo, alcoolismo, tabagismo, alterações hormonais (deficiência de estrógeno, hipogonadismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo), uso prolongado de glicocorticóides, dentre outras<sup>3-6</sup>. Entre pacientes litíásicos, algumas condições patológicas são classicamente relacionadas com a perda de massa óssea, dentre as quais o hiperparatireoidismo<sup>7,8</sup> e a acidose tubular renal distal<sup>9</sup>. Entretanto, a hipercalcúria idiopática, presente em quase 50% dos pacientes litíásicos<sup>10</sup>, representa o distúrbio metabólico mais comumente relacionado com a redução da densidade mineral óssea.

A hipercalcúria idiopática é definida universalmente como uma excreção urinária de cálcio maior ou igual a 4mg/kg/dia na vigência de normocalcemia para ambos os sexos<sup>11</sup>.

O aumento na absorção intestinal de cálcio, a redução na reabsorção tubular renal do cálcio e o aumen-

to na reabsorção óssea têm sido implicados na fisiopatologia da hipercalcúria idiopática<sup>12,13</sup>. Em condições de perda urinária de cálcio devido a um defeito na reabsorção tubular, o conseqüente balanço negativo de cálcio poderia, potencialmente, induzir ao hiperparatireoidismo secundário e conseqüente reabsorção óssea<sup>14-16</sup>. Todavia, essa hipótese tem sido descartada por muitos investigadores, uma vez que esses foram incapazes de constatar elevadas concentrações séricas de paratormônio ou AMP cíclico na urina desses pacientes<sup>17-21</sup>.

A elevação do cálcio urinário está relacionada à perda de massa óssea e prediz o grau de perda óssea tanto em litíásicos como em não-litíásicos<sup>22-24</sup>.

Asplin *et al*<sup>22</sup> observaram correlação inversa entre mensurações da densidade mineral óssea em coluna lombar e colo de fêmur com perdas de cálcio urinário em portadores de litíase renal, mas não em indivíduos saudáveis. Todavia, em uma avaliação posterior, os mesmos investigadores deixaram de encontrar diferenças entre litíásicos e não-litíásicos no que se refere às mensurações subseqüentes de densidade mineral óssea (após três anos) e sua correlação inversa com a excreção de cálcio<sup>24</sup>. Nesse estudo, os pacientes litíásicos portadores de hipercalcúria idiopática com as mais elevadas excreções de cálcio urinário em urina de 24 horas foram aqueles de maior risco para a diminuição na densidade mineral óssea no colo de fêmur entre os dois períodos de observação, indicando que a excreção de cálcio urinário também prediz a perda de massa óssea.

Inúmeras séries na literatura, ao longo dos últimos anos, têm reportado a redução da densidade mineral óssea em pacientes litíásicos com hipercalcúria<sup>25-43</sup>. Todavia, alguns desses estudos também revelaram redução da densidade mineral óssea em pacientes litíási-

cos normocalciúricos<sup>40-43</sup>, por razões ainda não bem esclarecidas. Todavia, os achados desses estudos são pouco comparáveis, uma vez que diferentes técnicas para a mensuração dos valores da densidade mineral óssea foram utilizadas, a classificação de sua redução foi distinta, com alguns autores reportando T ou Z-escores, enquanto outros descreviam seus achados como uma redução da média para o grupo de pacientes como um todo ou como uma porcentagem de valores individuais abaixo da média para uma população de indivíduos normais. Alguns autores avaliaram a densidade mineral óssea em todos os pacientes litíasicos<sup>7,31,35,39</sup>, enquanto outros classificaram os pacientes de acordo com os níveis de cálcio urinário em normo ou hipercalcúricos<sup>7,31,35,39-43</sup>. Outros investigadores reportaram pacientes hipercalcúricos classificados em subgrupos de hipercalcúria como absorptivos, renais ou outros. Pacifici *et al*<sup>27</sup> e Borghi *et al*<sup>29</sup> identificaram redução na densidade mineral óssea somente em hipercalcúria de jejum, enquanto Pietschmann *et al*<sup>39</sup> e Bataille *et al*<sup>28</sup> observaram osteopenia em pacientes com hipercalcúria em jejum, mas também em hipercalcúria absorptiva. Finalmente, alguns estudos incluíram mulheres pós-menopausadas na amostragem, o que traz um viés na interpretação dos resultados<sup>7,25,26,42</sup>.

Alguns autores evidenciaram elevados níveis séricos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  em pacientes com hipercalcúria idiopática na presença<sup>44</sup> ou não<sup>45-48</sup> de redução na densidade mineral óssea. No entanto, esse achado não é consenso na literatura, já que alguns investigadores não observaram elevação da vitamina D<sup>49,50</sup>. Em estudos experimentais<sup>51-54</sup> e em alguns estudos clínicos<sup>55,56</sup>, observou-se aumento na expressão do receptor da vitamina D em hipercalcúria na vigência de níveis séricos normais de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , sugerindo uma desregulação do metabolismo da vitamina D na hipercalcúria idiopática.

Um estudo recente foi realizado em nosso Serviço para revisar dados de densidade mineral óssea de portadores de litíase renal, independentemente da presença de hipercalcúria. Observou-se uma porcentagem de osteopenia de acordo com o critério da Organização Mundial da Saúde, OMS<sup>57</sup> (T-escore < -1DP) significativamente maior (53%) em pacientes hipercalcúricos quando comparados aos controles sadios (27%). Os pacientes normocalciúricos também exibiram elevada porcentagem de osteopenia (38%), porém não significativamente diferente em relação ao grupo controle (Fig. 48.1). Quanto à porcentagem de osteoporose pelos critérios da OMS (T-escore < -2,5DP), um valor menor, ao redor de 5%, foi detectado em ambos os grupos (normocalciúricos e hipercalcúricos) e a utilização dos critérios da ISCD<sup>58</sup> nesses mesmos pacientes não mostrou resultados estatisticamente diferentes. Esses achados podem ser resultantes do fato de que, em pacientes mais jovens, os valores de T ou Z-escores não são muito diferentes. Uma análise de regressão linear realizada nos 212 pacientes de nosso estudo revelou que o cálcio urinário foi o único preditor da perda de massa óssea entre pacientes litíasicos.

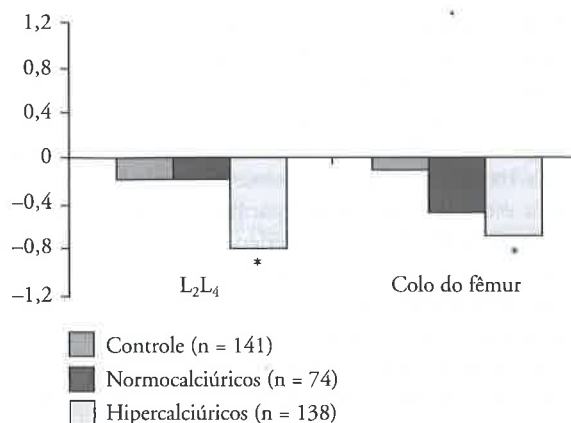


Figura 48.1 – T-escore.

Estudos em crianças com hipercalcúria idiopática têm revelado que outros fatores metabólicos implicados na formação de cálculos renais, como a hipocitratúria<sup>59</sup> e a hiperuricosúria<sup>60</sup>, podem estar associados com maior risco de perda de massa óssea, por razões ainda não explicadas.

Outra forma de se avaliar e constatar pacientes que apresentam um potencial risco de perda de massa óssea é por meio da biópsia óssea. Estudos realizados em nosso meio<sup>30,61</sup>, nas Universidades Federal e Estadual de São Paulo, demonstraram o envolvimento ósseo em pacientes litíasicos hipercalcúricos por meio de histomorfometria óssea, assim como outros grupos da literatura. Esses estudos histomorfométricos foram realizados, em sua maior parte, em adultos jovens, predominantemente homens, e com um número pequeno ou grande (variando entre 9 e 33) de pacientes litíasicos hipercalcúricos. Na maioria deles, observou-se aumento na reabsorção óssea<sup>30,61-66</sup> e redução na formação óssea<sup>30,62-67</sup>. Apenas um estudo demonstrou formação óssea normal<sup>61</sup>, enquanto outro relatou reabsorção óssea normal<sup>65</sup>. Invariavelmente, todos os estudos observaram um aumento no tempo para a mineralização óssea.

Recentemente, nos Serviços de Nefrologia da UNIFESP e da USP, foram compiladas biópsias ósseas realizadas em 36 pacientes litíasicos hipercalcúricos jovens (21 do sexo masculino:15 do sexo feminino) com função renal normal, entre 1992 e 2005, para avaliar parâmetros histomorfométricos.

Observamos aumento importante da superfície de reabsorção (ES/BS), atraso no tempo para ocorrer a mineralização óssea (Mlt/dias), além de diminuição do volume ósseo (BV/TV) nos pacientes com hipercalcúria idiopática. Entretanto, a razão para essas alterações ósseas permanece ainda não esclarecida. Adicionalmente, não está definida se a perda renal tubular de cálcio leva à osteopenia por aumento secundário na reabsorção óssea ou se a perda de massa óssea é primária, resultando em conseqüente hipercalcúria.

Os achados iniciais de uma correlação positiva entre calcúria de jejum e hidroxiprolinúria<sup>28</sup>, e também de elevada produção de interleucina-1 $\alpha$ , que é uma ci-

tocina estimulante da reabsorção óssea em cultura de monócitos de sangue periférico de pacientes hipercalcêmicos<sup>27,33</sup>, levantaram a hipótese de um defeito ósseo primário como causa da hipercalcemia. Em 1996, Weisinger *et al*<sup>31</sup> observaram aumento nos níveis de interleucina-1 $\alpha$  e 6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) após estímulo com lipopolissacarídeos e aumento na expressão do RNA para interleucina-1 $\alpha$  em cultura de monócitos de sangue periférico de pacientes com hipercalcemia idiopática. Em 2002, Mísael *et al*<sup>61</sup> observaram aumento de interleucina-1 $\beta$  em culturas de células mononucleares de sangue periférico de pacientes litíase com hipercalcemia idiopática, mas também em normocalcêmicos. Entretanto, uma correlação negativa entre interleucina-6 e Z-escore de colo de fêmur só foi evidenciada nos pacientes hipercalcêmicos que apresentavam osteopenia, sugerindo provável associação entre o aumento dessas citocinas e a reabsorção óssea observada nesses pacientes.

Vários fatores contribuem para a regulação fina da remodelação óssea. Em pacientes com doença renal crônica que desenvolvem alterações ósseas, foi demonstrado que, no osso, citocinas tais como a interleucina-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  agem em sinergismo, estimulando a reabsorção e inibindo a formação óssea, enquanto o fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e o fator básico de crescimento fibroblástico (bFGF) apresentam efeitos anabólicos sobre o tecido ósseo<sup>68</sup>.

Entre 1997 e 1998, estudos pioneiros sobre proteínas da família do TNF como a osteoprotegerina, o RANK (receptor ativador do fator nuclear-kB) e seu ligante RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear-kB) revelaram que o balanço entre elas determinava uma das mais importantes vias reguladoras da remodelação óssea<sup>69,70</sup>.

O RANKL expressa-se no periosteio em algumas células da medula óssea, nos osteoblastos e nos osteócitos maduros, e é regulado por várias citocinas, destacando-se as interleucinas-1, 6, 11 e 17, TNF, além da PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>), paratormônio e vitamina D. Ele se apresenta sob duas formas biologicamente ativas, transmembrana (40 a 64kDa) e forma solúvel, que também é secretada (31kDa). Sua principal função é promover a maturação dos osteoclastos e a osteoclastogênese, por meio de sua ligação com o RANK, que está localizado na membrana do precursor do osteoclasto, no osteoclasto, no condrócito e no endotélio vascular<sup>71,72</sup>. A osteoprotegerina também é uma proteína transmembrana e citoplasmática, secretada pelos osteoblastos e, ao contrário do RANKL, tem a capacidade de reduzir a reabsorção óssea por inibir tanto a diferenciação quanto a ativação do pré-osteoclasto.

Em estudos experimentais<sup>73</sup>, ratos *knockout* para o gene da osteoprotegerina apresentam osteoporose, enquanto em ratos transgênicos para esse mesmo gene foi observada a presença de osteopetrose, confirmando a importância do gene da osteoprotegerina como regulador das funções dos osteoblastos e osteoclastos.

No momento atual, um estudo pioneiro da UNIFESP em conjunto com a USP avaliou a expressão óssea da interleucina-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ , bFGF, RANKL e osteoprotegerina nesses pacientes por meio de uma técnica de imunistoquímica por nós desenvolvida<sup>74</sup>. Como resultado desse estudo foram observados aumento da expressão óssea do RANKL e da osteoprotegerina, diminuição da expressão do TGF- $\beta$  e nenhuma alteração encontrada em relação a expressões da interleucina-1 $\alpha$  e bFGF nesses pacientes. Como conclusão principal, o RANKL estaria envolvido de forma importante como mediador da reabsorção óssea nesses pacientes hipercalcêmicos.

Indubitavelmente, estudos futuros envolvendo a expressão óssea de outros marcadores, dentre eles o paratormônio e o receptor da vitamina D, devem ser realizados para corroborar esses achados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Melton III LJ, Crowson CS, Khosla S *et al*. Fracture risk among patients with urolithiasis: a population-based cohort study. *Kidney Int* 1998; 53: 459-464.
- Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1893-1898.
- Cooper C, Melton III LJ. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 314: 224-229.
- Cohen AJ, Roe FJC. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Tox* 2000; 38: 237-253.
- Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2005; 12: 436-445.
- Kelman A, Lane NE. The management of secondary osteoporosis. *Best Pract Clin Rheumatol* 2005; 19: 1021-1037.
- Fuss M, Gillet C, Simon J *et al*. Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur Urol* 1983; 9: 32-34.
- Gomes SA, Lage A, Lazaretti-Castro M *et al*. Response to an oral calcium load in nephrolithiasis patients with fluctuating parathyroid hormone and ionized calcium levels. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1379-1388.
- Soriano JR. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160-2170.
- Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-59.
- Coe FL, Parks JH. Familial (idiopathic) hypercalcemia. In Coe FL, Parks JH (eds). *Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment*, 2<sup>nd</sup> ed. Year Book Medical Publishers: Chicago, 1988, pp 109-110.
- Heilberg IP. Hypercalcemia. In Martini LA (ed). *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Academic Press: San Diego, 2004, Vol 2, pp 530-536.
- Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalcemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 394-402.
- Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalcemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 134-142.
- Broadus AE, Lang R, Klinger AS. The influence of calcium intake and the status of intestinal calcium absorption on the diagnostic utility of measurements of 24-hour cyclic adenosine 3',5'-monophosphate excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1085-1089.
- Pak CYC, Kaplan R, Bone H *et al*. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalcemias. *N Engl J Med* 1975; 292: 497-500.



17. Burckhardt P, Jaeger P. Secondary hyperparathyroidism idiopathic renal hypercalcaemia: fact or theory? *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 550-555.
18. Lien J, Keane P. Urinary cAMP and calcium excretion in the fasting state and their response to oral calcium loading in patients with calcium urolithiasis. *J Urol* 1983; 128: 401-404.
19. Lilienfeld-Toal HV, Bach D, Hesse A *et al*. Parathyroid hormone is normal in renal stone patients with idiopathic hypercalcaemia and high fasting urinary calcium. *Urol Res* 1982; 10: 205-207.
20. Olmer M, Berland Y, Argemi B. Absence of secondary hyperparathyroidism in most patients with renal hypercalcaemia. *Kidney Int* 1983; 24: 175-179.
21. Coe FL, Favus MJ, Crockett T *et al*. Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels in patients with idiopathic hypercalcaemia and in normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25-32.
22. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J *et al*. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 63: 662-669.
23. Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T *et al*. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney Int* 2005; 67: 2006-2014.
24. Asplin JR, Donahue S, Kinder J, Coe FL. Urine calcium excretion predicts bone loss in idiopathic hypercalcaemia. *Kidney Int* 2006; 70: 1463-1467.
25. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 154-156.
26. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R, Pak CYC. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 1979; 28: 1250-1254.
27. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L *et al*. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 138-145.
28. Bataille P, Achard JM, Fournier A *et al*. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalcaemic calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193-1205.
29. Borghi L, Meschi T, Guerra A *et al*. Vertebral mineral content in diet-dependent and diet-independent hypercalcaemia. *J Urol* 1991; 146: 1334-1338.
30. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL *et al*. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 1994; 42: 175-182.
31. Weisinger JR, Alonzo E, Bellorin-Font E *et al*. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalcaemia. *Kidney Int* 1996; 49: 244-250.
32. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL *et al*. Bone mineral density in patients with hypercalcaemic nephrolithiasis. *Nephron* 1996; 73: 557-560.
33. Ghazali A, Fuentes V, Desaint C *et al*. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 32-38.
34. Giannini S, Nobile M, Sartori L *et al*. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalcaemia. *Clin Nephrol* 1998; 50: 94-100.
35. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC *et al*. Bone involvement in idiopathic hypercalcaemia. *Clin Nephrol* 2002; 57: 183-191.
36. Tascia A, Cacciola A, Ferraresse P *et al*. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalcaemia and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002; 59: 865-869.
37. Cvijetic S, Furedi-Milhofer H, Babic-Ivancic V *et al*. Bone mineral density loss in patients with urolithiasis: a follow-up study. *Arch Med Res* 2002; 33: 152-157.
38. Barkin J, Wilson DR, Manuel MA *et al*. Bone mineral content in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11: 19-24.
39. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalcaemic nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1383-1388.
40. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP *et al*. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1525-1532.
41. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F *et al*. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159: 654-657.
42. Caudarella R, Vescini F, Buffa A *et al*. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalcaemia and metabolic factors. *J Nephrol* 2003; 16: 260-266.
43. Tugcu V, Ozbek E, Aras B *et al*. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalcaemic calcium stone disease. *Urol Res* 2007; 35: 29-34.
44. Shen FH, Baylink DJ, Nielsen RL *et al*. Increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalcaemia. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 955-962.
45. Gray RW, Wilz DR, Caldas AE, Lemann Jr J. The importance of phosphate in regulating plasma 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D levels in humans: studies in healthy subjects, in calcium-stone formers and in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 299-306.
46. Broadus AE, Insogna KL, Lang R *et al*. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalcaemia. *N Engl J Med* 1984; 311: 73-80.
47. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE *et al*. Elevated production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 490-495.
48. Kaplan RA, Haussler MR, Deftos LJ *et al*. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalcaemia. *J Clin Invest* 1977; 59: 756-760.
49. Weisinger JR, Bellorin-Font E, Avelledo A *et al*. Response to exogenous 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> during a low-calcium diet in normal subjects and idiopathic renal stone-formers. *Urolithiasis* 1989; 6: 11-613.
50. Breslau NA, Preminger GM, Adams BV *et al*. Use of ketoconazole to probe the pathogenic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1446-1452.
51. Bushinsky DA. Bench to bedside: lessons from the genetic hypercalcaemic stone-forming rat. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: LXI-LXIV.
52. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in bone from genetic hypercalcaemic rats. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 1): C130-C135.
53. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM *et al*. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalcaemic rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 1993; 91: 661-667.
54. Kim M, Sessler NE, Tembe V *et al*. Response of genetic hypercalcaemic rats to a low calcium diet. *Kidney Int* 1993; 43: 189-196.
55. Zerwekh JE, Reed BY, Heller HJ *et al*. Normal vitamin D receptor concentration and responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalcaemia. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 307-313.
56. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4937-4943.
57. Kanis JA, Melton 3<sup>rd</sup> LJ, Christiansen C *et al*. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141.
58. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR *et al*. Position statement. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3651-3655.
59. Penido M-GMG, Lima EM, Souto MFO *et al*. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 74-78.
60. Garcia-Nieto V, Ferrández C, Monge M *et al*. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-583.
61. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC *et al*. Bone involvement in idiopathic hypercalcaemia. *Clin Nephrol* 2002; 57: 183-191.
62. Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalcaemia. *Appl* 1989; 97: 309-316.

63. Bordier P, Ryckewart A, Gueris J, Rasmussen H. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 1977; 63: 398-409.
64. Ghazali A, Bataille P, Solal MC *et al.* Bone involvement in idiopathic calcium lithiasis. *Nephrology* 1995; 16: 351-369.
65. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E *et al.* Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 654-658.
66. Heller HJ, Zerwekh JE, Gottschalk FA, Pak CYC. Reduce bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. *Kidney Int* 2007; 71: 808-815.
67. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507-1518.
68. Santos FR, Moyses RM, Montenegro FL *et al.* IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta, and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. *Kidney Int* 2003; 63: 899-907.
69. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.
70. Lacey DL, Timms E, Tan HL *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176.
71. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N *et al.* Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329-1337.
72. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan *et al.* The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
73. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR *et al.* osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-1268.
74. Gomes SA, dos Reis LM, Oliveira IB *et al.* Usefulness of a quick decalcification of bone sections embedded in methyl metacrylate: an improved method for immunohistochemistry. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 110-113.

## CHÁ DE QUEBRA-PEDRA (*PHYLLANTHUS NIRURI*) E LITÍASE URINÁRIA

Marcio E. Barros

Mirian A. Boim

Nestor Schor



### INTRODUÇÃO

A partir do século XVII, com a introdução do método científico, a contribuição da natureza para a melhoria da qualidade de vida da humanidade passou a ser cada vez maior. Além da exploração dos recursos naturais como fontes energéticas ou alimentares<sup>1</sup>, a análise mais criteriosa das propriedades das plantas sobre os seres vivos resultou na sua utilização terapêutica. A grande maioria das descobertas do potencial terapêutico das plantas baseia-se no conhecimento empírico transmitido pelas gerações ao longo dos anos; entretanto conhecimento acumulado pela medicina popular permitiu o desenvolvimento, ao longo dos anos, de medicamentos utilizados na clínica médica, como os digitálicos, a quinina, a morfina, a atropina etc.<sup>1</sup> Estimativas da Organização Mundial da Saúde revelam que cerca de 80% da população mundial utilizam, de alguma maneira, formas medicamentosas derivadas de plantas. Os fitoterápicos de utilização popular são derivados de 25.000 espécies de plantas, sendo que foram catalogadas mais de 365.000 espécies. Desse total, somente cerca de 1.100 espécies já foram estudadas como fonte de compostos biologicamente ativos, e em sua grande maioria em espécies européias<sup>2</sup>.

### *PHYLLANTHUS NIRURI*

Historicamente, as plantas do gênero *Phyllanthus* têm sido utilizadas pela medicina alternativa, no tratamento de várias doenças, em especial aquelas relacionadas a problemas hepáticos e renais<sup>1</sup>, que teriam efeitos terapêuticos na litíase urinária<sup>2</sup>. O trabalho pioneiro foi realizado por Mello em 1980<sup>2</sup>, sobre o *Phyllanthus niruri*<sup>1,2</sup>, popularmente conhecido como "quebra-pedra".

O gênero *Phyllanthus* possui aproximadamente 750 espécies distribuídas em mais de 50 seções e em pelo menos 10 subgêneros. Sua distribuição geográfica mundial é ampla, sendo encontrada em praticamente todos os continentes, havendo cerca de 200 espécies distribuídas nas Américas, principalmente no Brasil e no Caribe<sup>3-7</sup>. No Brasil, existem várias espécies de *Phyllanthus*, como *P. tenellus*, *P. sellowianus*, *P. niruri*, e *P. urinaria*, todas denominadas popularmente de quebra-pedras, erva-pombinha, arrebenta-pedras, filanto ou sarandibranco, dependendo de cada região<sup>8-10</sup>.

Em outros países, o *P. niruri* é utilizado com outras finalidades. Em certas regiões da África, é utilizado para diarreias, cólicas abdominais, distúrbios gástricos, constipação intestinal, e as folhas quando mastigadas têm a finalidade de curar soluços<sup>11</sup>. Seu chá já foi descrito em afecções geniturinárias<sup>12</sup>, seu extrato tem ação anticancerígena no vírus *friend* da leucemia, inativa o *Plasmodium* da malária<sup>13</sup> e apresenta efeito hipoglicemiante por via oral<sup>14</sup>. É também utilizado para tratamento de asma, infecções brônquicas e doenças hepatobiliares<sup>15</sup>. Na Índia, é utilizado para o tratamento da icterícia<sup>16</sup> e da hepatite B pela inibição da replicação<sup>17,18</sup>. No Japão foi mostrado que o *P. niruri* inibe a transcriptase reversa do HIV-1<sup>19</sup>.

### ESTUDOS CIENTÍFICOS E A EFICÁCIA DO *P. NIRURI* PARA O TRATAMENTO DA LITÍASE URINÁRIA

O efeito do *P. niruri* na litíase urinária começou a ser cientificamente avaliado na década de 1980 por meio de estudos realizados em seres humanos e em animais de experimentação.

## ESTUDOS CLÍNICOS

Os primeiros resultados foram obtidos por Santos<sup>20</sup>, em estudo clínico utilizando o chá do *P. niruri* em indivíduos litíásicos e em não-litíásicos. Os resultados mostraram que o uso do chá de quebra-pedras não produziu efeitos neurotóxicos, hepatotóxicos ou nefrotóxicos, sem alterações significativas no exame físico, mesmo em doses elevadas ou por períodos prolongados. Nos indivíduos litíásicos, porém, produziu um aumento no ritmo de filtração glomerular associado a um aumento significativo na capacidade de eliminação dos cálculos renais, o que na época foi atribuído a um provável efeito do *P. niruri* sobre a musculatura lisa ureteral, facilitando a eliminação dos cálculos<sup>21</sup>. Essa hipótese foi baseada nos estudos de Paulino N<sup>1</sup>, que relatou efeito contrátil de pelo menos dois compostos ativos do *P. niruri*, a quercetina e o geranino sobre a musculatura lisa de traquéia isolada de cobaia com ou sem epitélio, seguido de relaxamento, aparentemente mediado pela ativação de canais de potássio modulados por ATP. Esse efeito de contração e relaxamento da musculatura lisa poderia facilitar a eliminação dos cálculos nos pacientes que usaram o chá de quebra-pedras.

Mais recentemente, Nishiura JL *et al*<sup>22</sup> realizaram estudo com 69 pacientes litíásicos que receberam cápsulas contendo 450mg do extrato aquoso liofilizado do *P. niruri*, três vezes ao dia por três meses. Os pacientes foram classificados pelo distúrbio metabólico apresentado antes do tratamento em hipercalciúricos, hiperuricosúricos, hipocitrátúricos, hiperossalúricos e hipomagnesiúricos. O tratamento com *P. niruri* induziu efeitos benéficos nos pacientes hipercalciúricos, ocorrendo diminuição de excreção urinária de cálcio, normalizando esse parâmetro. Não foram observadas alterações na quantidade ou na forma dos cálculos observados por meio de ultra-sonografia. Esses autores sugerem que o *P. niruri* poderia ser benéfico particularmente em pacientes hipercalciúricos e a ausência de efeitos mais significativos sobre a formação e eliminação dos cálculos poderia ser conseqüência do número reduzido de pacientes avaliados e do curto período de tratamento.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS IN VIVO E IN VITRO

Nos estudos iniciais com animais Santos<sup>20</sup>, administrou chá de quebra-pedras em modelo experimental de litíase por corpo estranho em ratos. Esse modelo é obtido pela introdução de uma pequena pastilha de oxalato de cálcio na bexiga do animal, servindo como um nicho para o crescimento de cálculos-matriz, bem como de satélites. Os animais que receberam o tratamento apresentaram cálculos vesicais menores do que os não-tratados, porém, nesses estudos iniciais, o *P. niruri* era administrado na forma de chá, servido à vontade, em substituição à água de beber, não havendo um controle adequado da quantidade de líquido ingerida (ocorreu significativo aumento da diurese), o que poderia mascarar os resultados obtidos, assim, nos estudos posteriores, o *P. niruri* foi liofilizado e administrado por gavagem.

Freitas *et al*<sup>23</sup>, utilizando o modelo de corpo estranho, administraram o *P. niruri* por gavagem em pequenos volumes diários, sem interferir, portanto, na ingestão de líquidos ou na diurese. Nesse estudo, também foi observada redução significativa na velocidade de crescimento dos cálculos e no número de satélites nesse grupo experimental.

Sabidamente, os cálculos urinários são constituídos por uma parte cristalina e uma matriz orgânica, sendo a porção cristalina freqüentemente composta por sais de cálcio (oxalato de cálcio, fosfato de cálcio ou ambos), ácido úrico, fosfato amônio magnésiano e carbonato de apatita, existindo nítida predominância de cálcio na sua constituição<sup>24-26</sup>. A matriz orgânica, por sua vez, compreende aproximadamente 2,5% do peso total do cálculo e é constituída predominantemente de proteínas e macromoléculas mistas, como, por exemplo, proteína de Tamm-Horsfall, albumina, hemoglobina, transferrina, glicosaminoglicanos, lipídios, entre outras, e até resíduos orgânicos, como restos celulares. Além disso, açúcares, nitrogênio e água também são detectados na matriz dos cálculos<sup>27-30</sup>. Por outro lado, vários fatores influenciam a formação dos cálculos urinários, incluindo epidemiológicos (sexo, idade, raça, herança genética), metabólicos, anatômicos, infecciosos, dietéticos, anormalidades do pH e do volume urinário<sup>24</sup>. Mais ainda, a formação de cálculos no trato urinário pode envolver um desbalanço entre as substâncias promotoras e inibidoras da litogênese<sup>24</sup>. Entre as substâncias que podem inibir a formação dos cálculos, destacam-se as macromoléculas como os glicosaminoglicanos<sup>31-33</sup>, o magnésio e o citrato, como os mais estudados, embora o envolvimento dos glicosaminoglicanos, na litíase urinária, ainda permaneça controverso<sup>31,32,34-36</sup>. De qualquer forma, a presença dessas macromoléculas tem sido consistentemente demonstrada em cálculos renais, o que sugere que, de alguma maneira, os glicosaminoglicanos participam na formação do cálculo.

Assim, Freitas *et al*<sup>23</sup> avaliaram se os efeitos benéficos do *P. niruri* estariam relacionados aos inibidores endógenos da litogênese e observaram que ele não produziu alterações significativas na excreção urinária de citrato, magnésio ou glicosaminoglicanos. Porém, os cálculos retirados dos animais tratados eram menores, mas continham maior quantidade de glicosaminoglicanos, sugerindo que o *P. niruri* favoreceu maior incorporação de elementos da matriz e reduziu a agregação de elementos cristalinos responsáveis pelo crescimento do cálculo. Paralelamente, Michelacci *et al*<sup>31</sup> demonstraram que o *P. niruri* tem a capacidade de favorecer a incorporação de glicosaminoglicanos ao cálculo pré-formado, aumentando o crescimento dos cálculos, razão pela qual essas macromoléculas estariam reduzidas na urina<sup>37</sup>.

A supersaturação da urina é necessária para a formação de cálculos, entretanto isoladamente, ela não é suficiente, uma vez que a urina normal é geralmente supersaturada e a cristalúria é um evento normal mesmo em indivíduos não formadores de cálculos<sup>39</sup>. Assim,



os processos pelos quais os cristais evoluem e crescem para formar um cálculo envolvem outros mecanismos além da supersaturação e incluem fatores bioquímicos como mudanças no pH da urina e deficiência de inibidores endógenos da litogênese, bem como fatores físicos como a retenção dos cristais no trato urinário, seja pelo seu tamanho ou sua adesão ao epitélio tubular<sup>40</sup>.

A interação entre os cristais de oxalato de cálcio e as células do epitélio tubular renal constitui um evento relevante na retenção do cristal no compartimento tubular, propiciando seu crescimento, uma vez que os cristais são partículas flutuantes e podem ser facilmente excretados na urina. Entretanto, há evidências de que os cristais podem ligar-se à superfície das células epiteliais tubulares<sup>41-43</sup> e ser internalizados<sup>44,45</sup>. A atração elétrica entre o cristal de oxalato de cálcio por exemplo (carga positiva) e a superfície celular (carga negativa) parece mediar a adesão do cristal à célula<sup>41,46</sup>. Após a adesão, o cristal pode ser internalizado por processos endocitóticos, os quais causam alterações em componentes específicos do citoesqueleto<sup>45,47</sup>. Como consequência, a célula responde com diversas manifestações, incluindo proliferação celular<sup>39</sup>, reestruturação do citoesqueleto<sup>47</sup>, aumento na produção de matriz extracelular<sup>48</sup>, síntese de substâncias inflamatórias e eventualmente morte celular, principalmente se a quantidade de cristais se tornar tóxica para a célula<sup>49</sup>. Todas essas alterações apontam para a relevância dos processos de adesão e internalização do cristal pela célula epitelial na formação do cálculo renal<sup>50-53</sup>.

Campos e Schor<sup>53</sup> avaliaram se o *P. niruri* seria capaz de modificar a adesão e internalização de cristais de oxalato de cálcio em uma linhagem de células representativas de túbulo distal (MDCK). As células foram expostas a uma solução contendo cristais de oxalato de cálcio e a endocitose observada pela incorporação dos

cristais à célula. A incubação concomitante com o extrato aquoso do *P. niruri* induziu redução significativa na endocitose de cristais de oxalato de cálcio, sendo próxima de zero em doses mais elevadas do *P. niruri*.

Aproximadamente 80 a 90% dos cálculos observados em seres humanos são constituídos de oxalato de cálcio<sup>54</sup>, fosfato de cálcio<sup>55</sup> ou mistura dessas substâncias. O oxalato de cálcio é o mais comumente encontrado, podendo precipitar sob a forma de oxalato de cálcio monohidratado ou dihidratado. Os cristais de oxalato de cálcio dihidratado são mais frequentes na urina de pessoas normais<sup>56</sup>, são mais solúveis, têm menor capacidade de se agregar e menor aderência ao epitélio tubular renal em relação aos cristais na forma monohidratado<sup>57</sup>, a qual apresenta maior capacidade de agregação e maior afinidade por membranas celulares, constitui a forma mais estável e sua presença é predominante nos cálculos de oxalato de cálcio<sup>57-59</sup>.

Barros *et al*<sup>60</sup> avaliaram a capacidade do *P. niruri* em interferir nos processos de nucleação, cristalização e agregação de cristais de oxalato de cálcio utilizando um modelo de cristalização *in vitro* em urinas humanas pela adição de oxalato de sódio, resultando na formação de cristais de oxalato de cálcio. A adição prévia do extrato aquoso de *P. niruri* na urina favoreceu a formação de cristais dihidratados com menor poder de agregação. De fato, foi observada a formação de inúmeros agregados de cristais na urina não tratada, enquanto na urina tratada os cristais permaneceram isolados mesmo após 24 horas da indução da cristalização (Fig. 49.1). Essa observação sugere que o *P. niruri* é capaz de inibir a agregação e o crescimento dos cristais *in vitro*.

Sabidamente, a urolitíase constitui a terceira maior afecção de trato urinário após as infecções e doenças da próstata, atinge indivíduos jovens e é caracterizada por recorrência em 50% dos casos<sup>61</sup>. Além disso, os altos

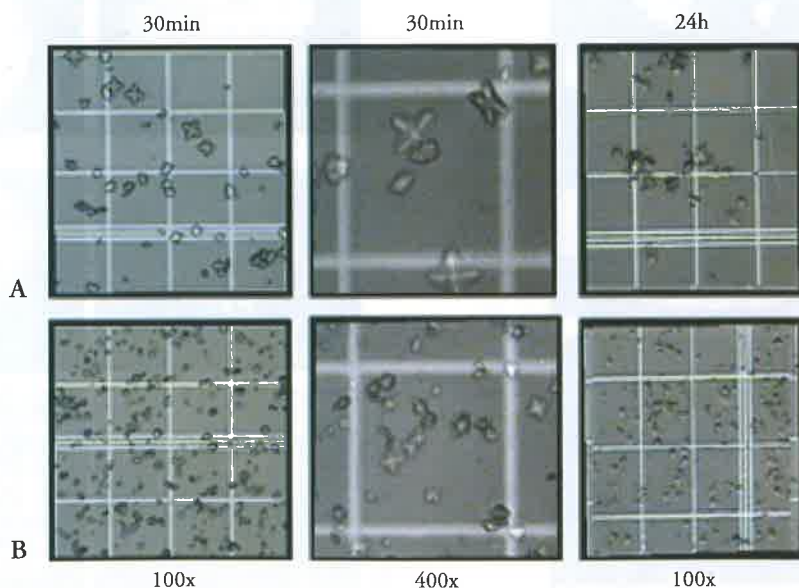


Figura 49.1 – Efeito do *P. niruri* sobre a cristalização induzida *in vitro* em urina humana. A) Sem *P. niruri*. B) Com *P. niruri*.

custos com tratamentos e internações relacionados a essa doença têm levado pesquisadores a buscar formas alternativas e mais baratas para o tratamento e prevenção da urolitíase.

Neste sentido, Barros *et al*<sup>62</sup>, utilizando o modelo experimental de litíase por corpo estranho, avaliou o efeito do tratamento com *P. niruri* iniciado antes da indução do cálculo e após o estabelecimento do cálculo vesical. Os resultados confirmaram os dados anteriores, nos quais, à administração do *P. niruri* antes do estabelecimento do cálculo, reduziu a velocidade de crescimento dos cálculos, porém quando o tratamento foi iniciado após a formação do cálculo não houve modificação na velocidade de crescimento comparando-se com os animais não-tratados, entretanto, houve modificação impressionante na forma dos cálculos, os quais se apresentaram com uma superfície mais lisa e uniforme, conforme mostrado na figura 49.2. As análises por estereomicroscopia óptica mostram que o material retirado de animais que receberam o tratamento com *P. niruri* antes do estabelecimento do cálculo era constituído por uma substância amorfa não-cristalina depositada ao redor da pastilha de oxalato de cálcio. Por outro lado, os cálculos retirados dos animais não-tratados apresentaram superfície substancialmente irregular com formação de espículas e vários cálculos satélites (Fig. 49.2). Por outro lado, a administração do *P. niruri* aos animais com cálculo previamente estabelecido não reduziu a velocidade de crescimento nem o número de cálculos, mas induziu modificação visível na forma de depósito dos cristais, produzindo cálculos com estrutura mais com-

pacita e superfície mais lisa (Fig. 49.3A), como uma espécie de preenchimento dos espaços entre as espículas, diminuindo as irregularidades da superfície, conforme análises por microscopia eletrônica de varredura (Fig. 49.3B). Esses resultados sugerem que o *P. niruri* possui um potencial efeito preventivo sobre o desenvolvimento de novos cálculos e que não possui a propriedade de “quebrar pedras”, mas altera de alguma forma o processo de incorporação e agregação dos cristais.

Em conjunto, esses experimentos indicam que, enquanto os resultados obtidos em estudos clínicos são ainda inconclusivos, os resultados experimentais apontam para um real efeito benéfico do *P. niruri*, principalmente na inibição do crescimento, agregação e adesão do cristal ao epitélio tubular, bem como no crescimento de cálculos vesicais. Esses resultados, em conjunto, reforçam a hipótese de que o *P. niruri* apresenta preferencialmente efeito preventivo na urolitíase, porém seu efeito terapêutico continua questionável. Embora os resultados tenham mostrado que o *P. niruri* não reduz o tamanho nem impede o crescimento adicional dos cálculos pré-formados, diminui as espículas das superfícies dos cálculos, tornando-as mais lisas, o que poderia facilitar sua eliminação.

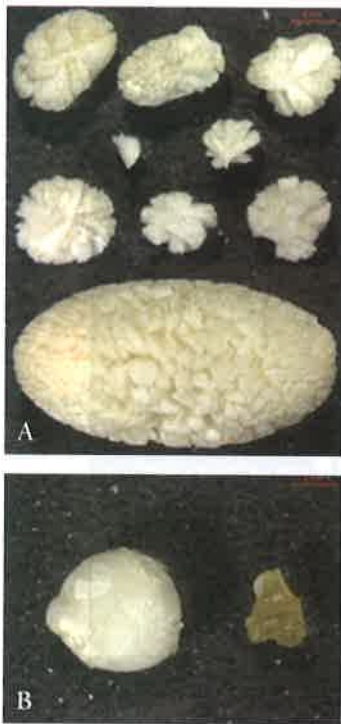


Figura 49.2 – Análise por estereomicroscopia de cálculos retirados de animais não-tratados (A) e tratados (B) com *P. niruri*.



Figura 49.3 – Estereomicroscopia (A) e MEV (B) de cálculos retirados de animais não-tratados e tratados com *P. niruri*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Paulino N. Análise farmacológica de extrato hidroalcoólico do *Phyllanthus urinaria* e de alguns de seus constituintes sobre traquéia isolada de cobaia. In *Departamento de Medicina – Nefrologia*, São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, Mestrado, 1996.
- Mello JF. Plants in traditional medicine in Brazil (abstract). *J Ethnopharmacol* 1980; 2: 49.
- Webster GL. The genera of Euphorbiaceae in southeastern United States. *J Arnold Arboretum* 1967; 48: 303-335.
- Unander DW, Webster GL, Blumberg BS. Records of usage or assays in *Phyllanthus* (Euphorbiaceae). I. Subgenera *Isocladus*, *Kirganelia*, *Cicca* and *Emblia*. *J Ethnopharmacol* 1990; 30: 233-264.
- Unander DW. Callus induction of *Phyllanthus* species and inhibition of viral DNA polymerase and reverse transcriptase by callus extracts. *Plant Cell Reports* 1991; 10: 461-466.
- Unander DW, Webster GL, Blumberg BS. Usage and bioassays in *Phyllanthus* (Euphorbiaceae): a compilation. III. The subgenera *ericoccus*, *conami*, *gonphidium*, *botryanthys*, *xylophylla* and *phyllanthodendron*, and a complete list of the species cited in the three parts series. *J Ethnopharmacol* 1992; 36: 103-112.
- Unander DW, Webster GL, Blumberg BS. Uses and bioassays in *Phyllanthus* (Euphorbiaceae). IV. Clustering of antiviral uses and other effects. *J Ethnopharmacol* 1995; 45: 1-18.
- Bacchi EM. Farmagnosia de algumas espécies de *Phyllanthus* (conhecidas como quebra-pedras). *Am Farm Quim* 1984; 24: 39-40.
- Smith LB, Downs RJ, Klein RM. Euphorbiaceae. In *Flora Ilustrada Catarinense*, (3ª ed). Barbosa Rodrigues: Itajaí, 1988, pp 409.
- Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP *et al.* *Plantas de Medicina Popular do Rio Grande do Sul*, Ed. da Universidade UFRJ; Porto Alegre, 1989.
- Oliver-Bever B. Medicinal plants in tropical West Africa. II. Plants acting on the nervous system. *J Ethnopharmacol* 1983; 7:1-93.
- Dalziel JM (ed). *The Useful Plants of West Tropical Africa*. Crow Agents: London, 1937.
- Dhar ML, Dhar MM, Dhawan BN *et al.* Screening Indians plants for biological activity. *Ind J Exp Biol* 1968; 6: 232-247.
- Ramakrishnan PN. A study of hypoglycaemic action of *Phyllanthus niruri*. *Indian J Pharmacol* 1969; 31: 175-180.
- Syamasundar KV, Singh B, Thakur RS *et al.* Antihepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs. *J Ethnopharmacol* 1985; 14: 41.
- Chopra RN, Nayar SL, Chopra IC (eds). *Glossary of Indian Medicinal Plants*. Council of Science and Industrial Research: New Delhi, 1956.
- Thyagarajan SP, Thirunelakantan K, Subramanian SP, Sundaravolu T. In vitro inactivation of HBsAg by *Elipta alba* hassk and *Phyllanthus niruri*. *Indian J Med Res* 1982; 76(Suppl): 124-130.
- Venkateswaran PS, Millman I, Blumberg BS. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses. In vitro and in vivo studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 274-278.
- Ogata T, Higuchi H, Mochida S *et al.* HIV-1 reverse transcriptase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8: 1937-1944.
- Santos DR. Chá de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) na litase urinária em humanos e ratos. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, 1980, p 1-157.
- Calixto JB, Santos ARS, Paulino N *et al.* The plants of the genus *Phyllanthus* as a potential source of new drugs. *Ciência e Cultura* 1997; 49 5-6.
- Nishiura JL, Campos AH, Boim MA *et al.* *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res* 2004; 32: 362-366.
- Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU Int* 2002; 89: 829-834.
- Melick RA, Henneman PH. Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients in a kidney stone clinic. *N Engl J Med* 1958; 259: 307-314.
- Prien EL. Studies in urolithiasis: relationships between pathogenesis, structure and composition of calculi. *J Urol* 1949; 61: 821-836.
- Sutor DJ, Wooley SE, Cllingworth JJ. Some aspects of the adult urinary stone problem in Great Britain and Northern Ireland. *Br J Urol* 1974; 46: 275-288.
- Smith LH, Williams HE. Diseases of Kidney. In Welt TLG (ed), *Kidney Stones*, 2ª ed. Little, Brown e Co: Boston, 1971.
- Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc* 1995; 9: 89-100.
- Grover PK, Moritz RL, Simpson RJ, Ryall RL. Inhibition of growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro: a comparison of four human proteins. *Eur J Biochem* 1998; 253: 637-644.
- Khan SR. Interactions between stone-forming calcification crystals and macromolecules. *Urol Int* 1997; 59: 59-71.
- Michelacci YM, Boim MA, Bergamaschi CT *et al.* Possible role for chondroitin sulfate in urolithiasis: in vivo studies in an experimental model. *Clin Chim Acta* 1992; 208: 1-8.
- Shum DKY, Gohel MDI. Separate effects of urinary chondroitin sulfate and heparan sulfate upon the crystallization of urinary calcium oxalate differences between stone formers and natural controls. *Clin Sci* 1993; 85: 33-39.
- Ettinger B, Tang A, Citron IT *et al.* Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 15: 1386-1389.
- Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: adult themes and child's play. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 656-666.
- Ryall RL, Hamett CM, Edyne KA, Marshall VR. Effects on chondroitin sulfate, human serum albumin and Tamm-Horsfall, mucoprotein on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine. *Urol Res* 1991; 19: 181-188.
- Osswald H, Weinheimer G, Schutt D, Ernest W. Effective prevention of calcium oxalate crystal formation in vitro and in vivo by pentosan polysulfate. In in Robertsson WC (ed). *Urolithiasis*. Plenum: New York, 1989, pp 141-144.
- Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 435-437.
- Leusmann DB, Niggemann H, Roth S, von Ahlen H. Recurrence rates and severity of urinary calculi. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 270-283.
- Lieske JC, Deganello S, Toback FG. Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron* 1999; 81 (Suppl 1): 8-17.
- Høgaard I, Fornander AM, Nilson MA, Tiselius HG. The effect of pH changes on the crystallization of calcium salts in solutions with na ion composition corresponding to that in the distal tubule. *Urol Res* 1999; 27: 409-416.
- Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrated crystals to renal epithelial cells in inhibited by specific anions. *Am J Physiol* 1995; 37: F604-F612.
- Verkoelen CF, Romijn JC, de Bruijin WC *et al.* Association of calcium oxalate monohydrate crystals with MDCK cells. *Kidney Int* 1995; 48: 129-138.
- Riese RJ, Riese JW, Kleinman JG *et al.* Specificity in calcium oxalate adherence to papillary epithelial cells in culture. *Am J Physiol* 1998; 255: F1025-F1032.
- Lieske JC, Wash-Reitz MM, Toback FG. Calcium monohydrate crystals are endocytosed by renal epithelial cells and induce proliferation. *Am J Physiol* 1992; 262: F622-F630.
- Lieske JC, Toback FG. Regulation of renal epithelial cell endocytosis of calcium oxalate monohydrate crystals. *Am J Physiol* 1993; 264: F800-F807.
- Bigelow MW, Wiessner JH, Kleinman JG, Mandel NS. Surface exposure of phosphotidylserine increases calcium oxalate crystal attachment. *Am J Physiol* 1997; 272: F55-F62.
- Lieske JC, Swift H, Martin T *et al.* Renal epithelial cells rapidly bind and internalize calcium oxalate monohydrate crystals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6987-6991.
- Hammes MS, Lieske JC, Pawar S *et al.* Endocytosis of calcium oxa-



- late crystals and proliferation of renal tubular epithelial cells in patient with 1 primary hyperoxaluria. *J Urol* 1992; 148: 1517-1519.
49. Hackett RL, Shevock PN, Khan SR. Madin-Darby canine Kidney cells are injured by exposure to oxalate and calcium oxalate crystal. *Urol Res* 1994; 22: 197-204.
  50. Lieske JC, Deganello S. Nucleation, adhesion, and internalization of calcium-containing urinary crystals by renal cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (Suppl 14): S422-S429.
  51. Hogaard I, Tiselius HG. Crystallization in the nephron. *Urol Res* 1999; 27: 397-403.
  52. Khan SR. Calcium oxalate crystal interaction with renal tubular epithelium, mechanism of crystal adhesion and its impact on stone development. *Urol Res* 1995; 23: 71-79.
  53. Campos AH, Schor N. Phyllanthus niruri inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: its role in urolithiasis. *Nephron* 1999; 81: 393-397.
  54. Coelho STSN. Físico-química da litogênese. In Schor N, Heilberg IP (eds). *Calculose Renal: Fisiopatologia, Diagnóstico, Tratamento*, 2<sup>nd</sup> ed. Sarvier: São Paulo, 1995, pp. 6-12.
  55. Nakano M, Kainer G, Foreman JW, Chan JCM. Renal Calculi. In Barakat AY (ed). *Renal Disease in Children: Clinical Evaluation and Diagnosis*, Springer-Verlag: New York, 1989, pp. 341-345.
  56. Elliot JS, Rabinowitz IN. Calcium oxalate crystalluria: crystal size in urine. *J Urol* 1980; 123: 324-327.
  57. Berg C, Tiselius HG. The effects of citrate on hydroxyapatite induced calcium oxalate crystallization and on the formation of calcium phosphate crystals. *Urol Res* 1989; 17: 167-172.
  58. Tomazic B, Nancollas GH. A study of the phase transformation of calcium oxalate trihydrate-monohydrate. *Invest Urol* 1979; 16: 329-335.
  59. Prien EL, Prien ELJ. Composition and structure of urinary stone. *Am J Med* 1968; 45: 654-672.
  60. Barros ME, Schor N, Boim MA. Effects of an aqueous extract from Phyllanthus niruri on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urol Res* 2003; 30: 374-379.
  61. Joul A, Rais H, Rabii R *et al.* [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Ann Urol (Paris)* 1997; 31: 80-83.
  62. Barros ME, Lima R, Mercuri LP *et al.* Effect of extract of Phyllanthus niruri on crystal deposition in experimental urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34: 351-357.



DIALISE PERITONEAL AUTOMATIZADA  
E AMBULATORIAL CONTÍNUA:  
COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS

**Métodos Dialíticos**



# DIÁLISE PERITONEAL AUTOMATIZADA E AMBULATORIAL CONTÍNUA: COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS

Paulo Cezar Fortes  
Lucimary Silvestre  
Roberto Pecoits Filho



## INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal é utilizada como alternativa equivalente à hemodiálise desde o final da década de 1970 no tratamento substitutivo de função renal em pacientes com doença renal crônica. Atualmente, representa cerca de 15% do total de pacientes em diálise no mundo, e no Brasil cerca de 7 mil pacientes são tratados com diálise peritoneal (cerca de 10% do total de pacientes em diálise). Paralelamente à criação da diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), dispositivos que propiciam a realização de trocas de diálise peritoneal automatizada (APD) foram desenvolvidos<sup>1</sup>. Apesar disso, somente na década de 1990 a APD foi aplicada ao cotidiano da prática clínica, sendo introduzida no Brasil a partir de 1995. Desde então, o termo APD engloba várias formas de diálise peritoneal que tem em comum o uso de um equipamento para a realização das trocas. Esse método de diálise recebeu intensa atenção recentemente e vem crescendo o número de pacientes utilizando cicladoras no mundo. Paradoxalmente, nos EUA, apesar do declínio da utilização da diálise peritoneal como um todo, o uso da APD apresentou um aumento significativo nos últimos anos, passando de 9% em 1993 para 54% em 2000<sup>2</sup>. No Brasil, dados iniciais do BRAZPD, envolvendo 3.226 pacientes em diálise peritoneal, mostram que a APD é a técnica de diálise peritoneal mais prevalente, com 53% do total dos pacientes, sendo que sua importância fica mais evidente quando observamos que dos pacientes incidentes 58% estão em APD<sup>3</sup>. Esses dados demonstram que a APD no Brasil é atualmente a técnica de diálise peritoneal

preferida pelos nefrologistas, mesmo sem que exista necessariamente uma política governamental estimulando sua utilização.

Apesar da extensa utilização clínica das modalidades e do crescimento da popularidade, estudos comparativos entre APD e CAPD são escassos, e as diferenças entre os métodos ainda pouco discutidas. O objetivo deste capítulo é o de revisar as diferenças entre os métodos de diálise peritoneal, tentando identificar vantagens e desvantagens, bem como o perfil dos pacientes que se beneficiariam especificamente de cada modalidade.

## CARACTERÍSTICAS PECULIARES

As principais diferenças entre as modalidades de CAPD e APD baseiam-se no tempo de permanência da solução de diálise (número de ciclos) na cavidade peritoneal e no volume total de solução infundido. Enquanto os ciclos em CAPD variam de 6 a 9 horas, em APD os ciclos noturnos são caracteristicamente mais rápidos, variando de 40 minutos a 1,2 hora. Em relação ao volume infundido, para compensar as trocas curtas que acarretam em um transporte de solutos (relação dialisato/plasma mais baixa), a prescrição em APD exige um volume infundido geralmente mais alto para garantir que a prescrição atinja as depurações de solutos exigidas pelas diretrizes. Dessa forma, enquanto a prescrição típica em CAPD para um paciente de estatura e transporte peritoneal medianos é de 8 litros infundidos em 4 trocas, o mesmo paciente necessitaria de cerca de 10 a 12 litros de infusão para atingir a mesma dose de diálise. Com o crescimento na importância de ciclos longos para pro-

piciar a remoção de solutos de pesos moleculares mais altos (como, por exemplo, a beta-2-microglobulina), pacientes em APD, especialmente aqueles com baixa função renal residual, recebem a prescrição de, além das trocas noturnas, um ciclo longo durante o dia. Essas peculiaridades determinam potenciais vantagens e desvantagens de cada uma das modalidades (Quadro 50.1). O método de CAPD é tecnicamente mais simples, de custo mais baixo, e pode ser realizado mesmo sem a presença de energia elétrica e longe dos centros de manutenção. Da mesma forma, a experiência clínica e os estudos disponíveis são mais abundantes, garantindo melhor definição de diretrizes de tratamento. Por outro lado, a APD associa-se à maior flexibilidade de prescrição (tanto quanto a volume infundido quanto a número de trocas), redução da carga de trabalho do paciente ou cuidador, melhor aderência ao tratamento e melhor qualidade de vida. Quanto à eficiência e índice de complicações, os métodos parecem ser equivalentes, apesar de que a remoção de solutos de peso molecular mais alto é mais eficiente em CAPD, enquanto a flexibilidade de prescrição de volumes mais altos em ciclos curtos propicia uma remoção de solutos pequenos maior e melhor perfil de ultrafiltração mais favorável. Dessa forma, apesar de que muitos autores promovem conceitos de que, a princípio, todo paciente deve ser considerado para CAPD<sup>4</sup> e que somente casos especiais teriam a indicação de APD, cresce o número de nefrologistas utilizando de forma mais ampla e liberal a utilização de cicladora.

Quadro 50.1 – Lista de potenciais vantagens da APD e da CAPD no tratamento de pacientes com doença renal crônica.

APD	CAPD
Melhor qualidade de vida	Menor custo
Melhor reabilitação social e profissional	Maior liberdade à noite
Maior flexibilidade de prescrição (de puração de pequenos solutos e ultrafiltração mais eficientes)	Simplicidade técnica
Menor incidência de hérnias	Menor absorção da glicose
Maior aderência à prescrição	Maior remoção de solutos de peso molecular alto

Alguns temas controversos de comparações entre as modalidades permanecem indefinidos. O menor número de trocas manuais cria uma vantagem teórica da APD em relação a uma menor incidência de peritonites nos pacientes em APD quando comparados a CAPD. Apesar disso, um estudo italiano não mostrou o potencial benefício<sup>5</sup> e uma análise recente do banco de dados do USRDS de 1994 a 1997, com 9.190 pacientes em CAPD e 2.785 em APD, evidenciou risco menor de peritonite em CAPD comparado a APD<sup>6</sup>. Por outro lado, uma análise de 95 pacientes em APD e 117 em uso de sistema manual encontrou incidência maior (2,22 episódios/100 pacientes-mês) no grupo CAPD, comparado ao grupo de APD (1,22 episódio/100 pacientes-

mês)<sup>7</sup>. Da mesma forma, um estudo espanhol com 213 pacientes em CAPD e 115 em APD encontrou menor incidência de peritonite no grupo de pacientes em APD<sup>8</sup>.

Recentemente, identificamos em nossa população maior proporção de distúrbios do metabolismo de glicídeos (maior hemoglobina glicada, glicemia de jejum, frutossamina) em paciente em diálise peritoneal automatizada, quando comparados com seus controles em CAPD, sugerindo que o maior volume de dialisato possa estar relacionado a pior controle glicêmico e metabólico nessa população<sup>9</sup>. Mais estudos nesta área são necessários para gerar avanços no entendimento das complicações metabólicas peculiares à APD.

Finalmente, uma característica da APD relaciona-se ao diagnóstico de peritonite, que pode ser dificultado pela curta permanência de a solução na cavidade resultar em celularidade baixa mesmo na vigência de infecção. Por isso, em pacientes utilizando cicladora, deve-se avaliar a porcentagem de polimorfonucleares em vez do número absoluto de leucócitos para diagnosticar a peritonite. Um percentual acima de 50% de polimorfonucleares é forte indicativo de peritonite em APD, mesmo quando a contagem absoluta de leucócitos não alcança 100/ $\mu$ L. De forma alternativa, pacientes em APD sem bolsa durante o dia com sintomas sugestivos de peritonite podem infundir 1 litro de dialisato, deixar pelo menos 2 horas na cavidade e após encaminhar para contagem e diferencial de células e cultura<sup>10</sup>.

## INDICAÇÕES DE DIÁLISE PERITONEAL AUTOMATIZADA

As indicações de APD podem ser divididas e relacionadas à qualidade de vida, particularidades clínicas e manejo de pacientes de complicações.

### INDICAÇÕES RELACIONADAS À QUALIDADE DE VIDA

De forma geral, hoje se considera que a APD se associe a uma melhor qualidade de vida quando comparada a CAPD. Esse fato baseia-se muito provavelmente na redução da carga de trabalho associada às trocas manuais. Um estudo europeu comparou a qualidade de vida e de saúde em pacientes em APD aos pacientes em CAPD e demonstrou que pacientes em tratamento com trocas automáticas apresentaram melhor saúde mental, com índices mais baixos de ansiedade e depressão comparados aos pacientes em trocas manuais<sup>11</sup>. Outro estudo com desenho semelhante demonstrou que os pacientes em APD possuem mais tempo para o trabalho, para seus familiares e para atividades sociais, resultando em menor ocorrência de problemas emocionais<sup>12</sup>.

Um grupo especial de pacientes com indicação de APD preferencial são as crianças. As crianças têm necessidades e características específicas que devem ser consideradas quando da escolha da modalidade de terapia renal substitutiva a ser instituída. Sabe-se que o transplante renal é a melhor opção de tratamento; contudo,

nem sempre é possível realizá-lo de imediato. A diálise peritoneal é a modalidade de diálise mais utilizada mundialmente na faixa etária pediátrica<sup>13,14</sup>, sendo que a APD é o método de escolha na população pediátrica. Essa preferência baseia-se em algumas características do método, que propicia a realização do tratamento no ambiente domiciliar, mantendo a criança integrada as suas atividades (especialmente escolares) durante o dia<sup>15</sup>. Outro aspecto relevante é a característica de transporte peritoneal dos pacientes pediátricos, que tendem a ser de um transporte mais rápido (beneficiando-se, portanto, de ciclos mais rápidos para a otimização da ultrafiltração). Da mesma forma, a APD permite a individualização da prescrição, facilitando a adequação da diálise<sup>16</sup>. Além disso, por ser realizada com o paciente na posição supina no período noturno, possibilitando a infusão de volumes intra-abdominais maiores, sempre que necessário, sem facilitar a ocorrência de hérnias<sup>17</sup>. No paciente pediátrico com doença renal crônica, há que se ter em mente que, independente da modalidade de terapia renal substitutiva oferecida, precisamos oferecer um tratamento que o mantenha estável do ponto de vista metabólico, nutricional, hemodinâmico, emocional, permitindo que chegue ao transplante renal na melhor condição e o mais rapidamente possível.

#### RESGATE DE PACIENTES COM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O estado alto-transportador da membrana peritoneal é atualmente a principal indicação médica da APD<sup>18</sup>. O estado alto-transportador implica uma alteração funcional da membrana peritoneal que proporciona rápido equilíbrio de pequenos solutos entre o líquido do dialisato e o capilar peritoneal, permitindo a obtenção de um rápido equilíbrio entre as soluções em curto espaço de tempo. Dessa forma, a rápida absorção da glicose pelos capilares contribui para a rápida perda do gradiente osmótico, que é necessário para ultrafiltração; em razão disso, os pacientes alto-transportadores podem beneficiar-se das trocas rápidas da APD.

#### USO DA APD EM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Recentemente, um grupo brasileiro demonstrou a eficácia da diálise peritoneal de alto fluxo com cateter flexível no manejo da insuficiência renal aguda. Nesse contexto, o uso da cicladora foi essencial na evolução da diálise peritoneal nesse grupo de pacientes, permitindo a prescrição de dose controlada e alta de diálise e reduzindo o número de complicações<sup>19</sup>. Posteriormente (estudo ainda não publicado), o grupo comparou APD com hemodiálise diária usando como desfecho a mortalidade dos pacientes, complicações dos métodos e recuperação da função renal, sem encontrar diferenças significativas entre os grupos, confirmando que a APD e em altas doses pode ser uma boa alternativa no manejo de pacientes em insuficiência renal aguda.

#### ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS COMPARANDO APD E CAPD

Uma metanálise publicada recentemente avaliou 311 estudos disponíveis na literatura comparando a experiência clínica entre APD e CAPD. Desses estudos, 287 foram excluídos por falhas metodológicas, e apenas três ensaios clínicos randomizados com um total de 139 pacientes foram identificados<sup>20</sup>. Esses três ensaios clínicos tinham métodos de alocação adequados, a taxa de saída dos métodos foi de 67 pacientes e os principais motivos de saída foram transplante, recuperação da função renal e falha da técnica. Todos os estudos avaliaram os seguintes desfechos: mudança de modalidade de diálise, infecção e adequabilidade de diálise. Os dois estudos com maior número de pacientes também avaliaram mortalidade.

O primeiro ensaio clínico randomizado comparando APD *versus* CAPD foi publicado em 1994 por De Fijter *et al*, que analisaram um total de 82 pacientes incidentes com doença renal crônica iniciando programa de diálise peritoneal: o grupo tratamento foi o de APD com 41 pacientes e o grupo controle foi CAPD com 41 pacientes. Esse estudo, além da mortalidade, avaliou também a presença de complicações mecânicas. Os grupos não apresentaram diferença na sobrevida do paciente, na técnica e na adequabilidade de diálise; porém houve redução significativa na incidência de peritonite nos pacientes em APD<sup>21</sup>. O segundo ensaio clínico recrutou 34 pacientes, 17 em cada braço do estudo, que foram acompanhados por seis meses. Devido ao baixo número de pacientes e eventos, não foi possível identificar diferenças entre os grupos. No que se refere à satisfação do paciente ao final do estudo, os pacientes em APD tiveram mais tempo para trabalho, família e atividades sociais do que os em CAPD<sup>12</sup>. O último estudo randomizado disponível analisou oito pacientes, três no grupo CAPD e cinco no grupo APD, e pelo pequeno número de pacientes não foi possível tirar conclusões, sendo observado apenas um aumento na falência da técnica naqueles em CAPD<sup>22</sup>.

Portanto, podemos afirmar que, apesar das vantagens potenciais da APD, os poucos estudos disponíveis apresentam baixo poder de geração de evidência e não nos permitem confirmar que a APD efetivamente tem menor incidência de peritonites, menor falência da técnica e mesmo melhor qualidade de vida. Existe, portanto, a necessidade de estudos envolvendo maior número de pacientes, comparando importantes desfechos como peritonite, função renal residual, qualidade de vida, custo socioeconômico, sobrevida da técnica e mortalidade. Somente com esses estudos poderemos definir o real espaço da APD na evolução do tratamento dialítico.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boen ST, Mion CM, Curtis FK, Shilipetar G. Periodic peritoneal dialysis using the repeated puncture technique and an automatic cycling machine. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 409-414.



2. Mehrotra R. Changing patterns of peritoneal dialysis utilization in the United States. *Perit Dial Int* 2007; 27(Suppl 2): S51-S52.
3. BRAZPD. The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicentric Study (BRAZPD): Characterization of the cohort. *Kidney Int* (in press).
4. Li PK, Chung KY, Chow KM. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is better than automated peritoneal dialysis as first-line treatment in renal replacement therapy. *Perit Dial Int* 2007; 27(Suppl 2): S153-S157.
5. Basile C, De Padova F. Comparison of peritonitis incidence in CAPD and automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1957-1958.
6. Oo TN, Roberts TL, Collins AJ. A comparison of peritonitis rates from the United States Renal Data System database: CAPD versus continuous cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 372-380.
7. Huang JW, Hung KY, Yen CJ *et al.* Comparison of infectious complications in peritoneal dialysis patients using either a twin-bag system or automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 604-607.
8. Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Garcia Falcon T *et al.* A comparative analysis on the incidence of peritonitis and exit-site infection in CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 253-258.
9. Fortes PC, Mendes JG, Stingham A, Pecoits-Filho R. Continuous glycemetic monitorization system (CGMS) utility in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis (abstract). *Perit Dial Int* 2007; 21: 345.
10. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J *et al.* Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-131.
11. de Wit GA, Merkus MP, Krediet RT, de Charro FT. A comparison of quality of life of patients on automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 306-312.
12. Bro S, Bjorner JB, Tofte-Jensen P *et al.* A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit Dial Int* 1999; 19: 526-533.
13. Verrina EP, F. Technical aspects of the peritoneal dialysis procedure. In Warrady BAS, Fine RN, Alexander SR (eds). *Pediatric Dialysis*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004, pp 113-134.
14. Klaus G. Prevention and treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis in pediatric patients. *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl 3): S117-S119.
15. Holta T, Ronnholm K, Holmberg C. Adequacy of dialysis with tidal and continuous cycling peritoneal dialysis in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1438-1442.
16. Fischbach M, Stefanidis CJ, Watson AR. Guidelines by an ad hoc European committee on adequacy of the paediatric peritoneal dialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 380-385.
17. Fischbach M, Terzic J, Menouer S *et al.* Impact of fill volume changes on peritoneal dialysis tolerance and effectiveness in children. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 321-323.
18. Dombros N, Dratwa M, Feriani M *et al.* European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 6 Automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 9): ix21-ix23.
19. Gabriel DP, Nascimento GV, Caramori JT *et al.* High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int* 2007; 27: 277-282.
20. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ *et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006515.
21. de Fijter CW, Oe LP, Nauta JJ *et al.* Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 264-271.
22. Iles-Smith H, Curwell J, Gokal R. Comparative evaluation of CAPD and PD-plus effectiveness. *EDTNA ERCA J* 1999; 25: 27-29.

## COMO AVALIAR E TRATAR A HIPERTENSÃO ARTERIAL NA HEMODIÁLISE

Luis Cuadrado Martin  
Roberto Jorge da Silva Franco  
Pasqual Barretti



### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos ocorreram substanciais avanços tecnológicos e farmacológicos no tratamento da insuficiência renal crônica, principalmente para os pacientes em terapia de substituição renal por diálise. Ainda assim, a expectativa de vida desses pacientes continua muito limitada. Dados de nosso serviço<sup>1</sup>, bem como de outros centros, confirmam essa informação.

Para que se possa interferir nesse quadro, é necessário conhecer as principais causas de morte em diálise. As doenças cardiovasculares são uma constante como a principal causa de óbito nesses pacientes e sua incidência não se alterou nos últimos anos<sup>2</sup>. Esse fato contribui para a falta de sincronismo entre avanço tecnológico e melhora da sobrevida.

A presença de hipertrofia ventricular esquerda é comum entre pacientes em diálise, com cerca de 90% em algumas casuísticas, e representa o principal preditor de morte cardiovascular<sup>3</sup>.

A hipertensão arterial é o principal fator de risco para hipertrofia ventricular esquerda em diálise<sup>2</sup>. Em estudo transversal, observou-se correlação estatisticamente significativa entre índice de massa do ventrículo esquerdo e pressão arterial sistólica, avaliada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), obtida em 50 pacientes de nosso serviço. A associação de ambos foi relacionada à menor sobrevida dos pacientes, com maior mortalidade geral e cardiovascular<sup>3</sup>. Apesar de que a relação entre hipertensão arterial e mortalidade em diálise possa ser obscurecida pelo fenômeno da, assim denominada, epidemiologia reversa, estudo prospectivo bem controlado, que levou em conta as comorbidades, corroboram nossas observações<sup>4</sup>.

Portanto, prevenir morte cardiovascular redonda em melhorar o prognóstico dos renais crônicos em diálise. Para tal, é necessário tratar a hipertrofia ventricular esquerda e, para regredi-la, é fundamental o tratamento adequado da hipertensão.

### CLÍNICA

Entre os pacientes em diálise intermitente, o regime de oscilações do estado volêmico imprime variações concomitantes da pressão arterial, de modo que é atingido seu ápice no momento imediatamente antes da diálise e o nadir no momento imediatamente após a diálise<sup>5</sup>. A prática da suspensão da medicação anti-hipertensiva nas horas que antecedem a sessão de diálise adiciona mais um componente nesse ciclo pressórico. Desse modo, o diagnóstico da hipertensão em diálise apresenta essa dificuldade adicional às já existentes no diagnóstico da hipertensão dos pacientes livres de diálise ou naqueles em diálise contínua.

Em estudo de nosso grupo<sup>6</sup>, o significado da pressão arterial obtida nos momentos imediatamente antes ou imediatamente após a diálise foi cotejado com os resultados obtidos à MAPA durante todo o interdialítico em pacientes em hemodiálise crônica três vezes por semana. A MAPA de 44 horas foi considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de hipertensão arterial. Observamos que, à medida que se considerava como representativo do valor da pressão arterial média de um número progressivamente maior de aferições obtidas em sessões sucessivas de diálise, essa correlacionava-se de maneira progressivamente mais estreita com a pressão arterial à MAPA. Constatou-se que, quando a média era composta pelas aferições de medidas obtidas em cinco

sessões de diálise consecutivas, essa correlação se estabilizava. Dessa maneira, podemos recomendar que se calcule a média das aferições da pressão arterial de pelo menos cinco sessões de diálise. Observamos também que as aferições obtidas antes da sessão apresentavam sensibilidade elevada para o diagnóstico de hipertensão arterial à MAPA, porém especificidade reduzida; enquanto as aferições obtidas após a diálise apresentavam especificidade superior às aferições pré-diálise, entretanto, sensibilidade inferior. Desse modo, consideramos que, ao calcularmos a média das aferições de pressão arterial de cinco sessões de hemodiálise caso essa média obtida antes da diálise esteja normal, pode-se prever que a MAPA de 44 horas esteja realmente normal. A pressão arterial elevada após diálise prediz com segurança razoável que a MAPA de 44 horas esteja anormal. Entretanto, caso a pressão arterial antes da diálise esteja elevada e a pressão arterial após a diálise normal, não há como estimar o resultado da MAPA, assim, nessa situação específica (pressão arterial elevada antes da diálise e normal após a diálise), deve-se indicar a MAPA. Alternativamente, em lugar de realizar a MAPA, estudos de Agarwal mostraram que a monitorização residencial da pressão arterial pode ser bastante útil no manejo da hipertensão arterial em diálise. Esse método teria a vantagem do menor custo, podendo ser realizado mesmo naqueles serviços que não dispõem de MAPA<sup>7,8</sup>.

Em outro estudo, comparando a MAPA de 24 horas com a de 44 horas, observamos que essa última apresentou correlação mais estreita com a massa ventricular esquerda e com o prognóstico dos pacientes. Assim, propusemos a realização de MAPA de 44 horas no lugar da monitoração mais curta de 24 horas<sup>5</sup>.

## TRATAMENTO

O controle da hipertensão arterial em diálise é frequentemente ineficaz, em virtude da dificuldade de se atingir o controle volêmico adequado. Séries de casos que avaliaram a frequência de controle adequado de pressão arterial em hemodiálise convencional mostram baixa taxa de sucesso terapêutico<sup>6,9</sup>. A utilização de diálise longa (8 horas, três vezes por semana) ou hemodiálise curta diária têm a capacidade de controlar adequadamente a pressão arterial exatamente por conseguirem obter controle adequado do volume do líquido extracelular ao propiciarem taxa de ultrafiltração menor e mais suave<sup>10</sup>. Entretanto, essas modalidades de diálise apresentam custo significativamente superior à hemodiálise convencional, o que é uma clara limitação da aplicabilidade desses métodos, diante da explosão da demanda mundial pelo tratamento substitutivo da função renal. Dessa maneira, em nosso serviço, desenvolvemos um algoritmo para o tratamento anti-hipertensivo que enfatiza a adequação do sódio dietético. Com a aplicação, todavia não absolutamente implantada, desse protocolo, temos obtido sucesso em parcela significativa dos casos. Houve aumento do sucesso terapêutico (pressão

arterial < 140/90mmHg obtida na média de cinco aferições pré-dialíticas) de 12 para 42% dos casos (dados próprios não publicados).

Na patogenia da hipertensão em diálise, o acúmulo de sódio/volume é fundamental e responsável pela grande maioria dos casos de hipertensão nessa condição clínica<sup>11</sup>.

Quando, ao tratarmos um portador de hipertensão arterial primária, utilizamos diuréticos, objetivamos reduzir a pressão arterial independentemente da presença ou ausência de edema. Há que recordar que a definição de hipertensão refratária é a manutenção de níveis inadequados de pressão arterial, apesar do uso de três classes de drogas anti-hipertensivas em doses terapêuticas, sendo uma dessas drogas um diurético. Assim, desprende-se dessa definição que o uso do diurético, caso ainda não tenha sido empregado como primeira ou segunda droga, é obrigatório como terceira droga na hipertensão arterial primária com função renal normal; é claro também que essa conduta deve ser tomada independentemente da presença de edema, tendo em vista que esse sinal raramente se apresenta na hipertensão arterial na ausência de insuficiência cardíaca ou renal. Analogamente, para o controle da pressão arterial de um paciente hipertenso em diálise, deve-se inicialmente reduzir o "peso seco". Assim, a ausência de edema é condição necessária, porém não suficiente, para a definição do peso seco. Vale dizer que, caso haja edema em um paciente hipertenso em diálise, é compulsória a redução do peso seco como primeiro passo na terapêutica anti-hipertensiva.

Mas, como definir qual o peso seco ideal para atingir as metas pressóricas em pacientes livres de edema? Em estudo com 55 pacientes de hemodiálise em nosso serviço, foram comparadas as diferenças entre a água corpórea total aferida (por impedância bioelétrica) e predita por fórmula antropométrica para cada paciente com o perfil das respectivas pressões arteriais<sup>12</sup>. Os pacientes foram divididos em grupos conforme níveis pressóricos e número de classes de drogas anti-hipertensivas, a saber:

**Grupo 1** – pacientes com pressão arterial controlada (pressão arterial < 140/90mmHg) sem medicações anti-hipertensivas.

**Grupo 2** – pressão arterial controlada na vigência de anti-hipertensivos.

**Grupo 3** – ausência de controle pressórico na vigência de uma classe de medicação anti-hipertensiva.

**Grupo 4** – ausência de controle pressórico na vigência de duas classes de medicações anti-hipertensivas.

**Grupo 5** – ausência de controle pressórico na vigência de três ou mais classes de medicações anti-hipertensivas.

Observou-se que quanto maior o grau de hipervolemia houve dificuldade progressiva do controle pressórico. A maioria dos pacientes normotensos sem anti-hipertensivos apresentava excesso de volemia (diferença entre a água corpórea total aferida e predita) menor que

2 litros imediatamente antes do início da sessão de hemodiálise, ao passo que todos os pacientes com hipertensão arterial refratária ao uso de três classes de drogas anti-hipertensivas apresentavam excesso de volemia superior a 2 litros. Assim, podemos propor esse parâmetro como método de interpretação da aferição da água corporal total para o estabelecimento de peso seco para controlar a pressão arterial.

Ainda, desse mesmo estudo, observamos que, entre os grupos das faixas intermediárias, havia pacientes cuja volemia aferida por bioimpedância se apresentava abaixo da predita por antropometria, entretanto mantinham-se hipertensos. Assim, parece que a normovolemia é condição necessária, porém não suficiente, para o controle da pressão arterial. Nossos achados não só evidenciam a importância da hipervolemia na patogênese da hipertensão arterial em diálise, como também mostram que uma pequena parcela dos pacientes pode apresentá-la, apesar de terem atingido volemia aparentemente adequada. A dosagem de peptídeos natriuréticos atriais e da avaliação do estado de volemia com o auxílio da mensuração do diâmetro da veia cava inferior são alternativas válidas para a monitorização da adequação de volume em hemodiálise, entretanto, temos usado a impedância bioelétrica devido a seu baixo custo, aplicabilidade e reprodutibilidade<sup>13</sup>.

Para que se consiga reduzir o peso de um paciente em diálise, é fundamental a utilização de dieta hipossódica<sup>14</sup>. Toda vez que o ritmo de ultrafiltração durante a diálise excede 20mL/kg/h de sessão, a probabilidade de hipotensão aumenta sobremaneira. Desse modo, para atingir a ultrafiltração desejada, impõe-se que o ganho interdialítico seja reduzido de modo que esse acúmulo hidrossalino possa ser retirado no tempo prescrito de diálise sem exceder 20mL/kg/h de ultrafiltração. A única maneira de reduzir o ganho interdialítico é a adesão à dieta hipossódica com ingestão diária inferior a 6g de cloreto de sódio, o que reduz dramaticamente a sede e proporciona um ganho interdialítico, em média, inferior a 2kg<sup>15</sup>.

Dessa maneira, a primeira linha no tratamento da hipertensão em diálise é o controle da volemia, entretanto, como exposto acima, mesmo entre pacientes normovolêmicos pode ocorrer a hipertensão arterial, situação na qual parece adequado e mesmo prudente empregar a terapêutica anti-hipertensiva medicamentosa.

É conhecido que a terapia anti-hipertensiva farmacológica é incapaz de, isoladamente, controlar a pressão arterial em pacientes em diálise com sobrecarga de volume. Tentar normalizar a pressão arterial de um paciente em diálise anúrico sem reduzir a volemia seria como insistir no tratamento anti-hipertensivo com múltiplas drogas de um portador de hipertensão primária sem a adição de um diurético. Deve-se recordar que após a redução do "peso seco" de um paciente é importante aguardar até alguns meses para que o efeito da normovolemia se faça sentir plenamente<sup>16</sup>.

De outro lado, o uso de anti-hipertensivos pode associar-se com menor risco cardiovascular, inde-

pendentemente da redução obtida da pressão arterial, uma vez que bloqueiam os efeitos dos sistemas neuro-hormonais que participam na gênese da hipertensão arterial em diálise e são deletérios à estrutura cardiovascular. Em estudos observacionais, o uso de inibidores de enzima conversora<sup>17</sup>, betabloqueadores<sup>18</sup> e bloqueadores dos canais de cálcio<sup>19</sup> associaram-se à redução da mortalidade, independentemente da redução pressórica obtida, o que pode sugerir que essas drogas podem ser usadas, na medida do necessário, isoladamente ou em associação para o controle da hipertensão em diálise. A dose e a maneira de utilização dessas drogas estão expostas no quadro 51.1 e tabela 51.1.

#### Quadro 51.1 – Classes de anti-hipertensivos.

Quando não houver contra-indicação ou indicação específica usar:

- IECA
- Betabloqueador
- Antagonista dos canais de cálcio
- Clonidina (evitar uso de dose > 0,6mg/dia)
- Minoxidil

Situações específicas – considerar caso a caso:

- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Aterosclerose periférica
- *Diabetes mellitus*
- Insuficiência coronariana
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Arritmia
- Hiperpotassemia
- Insulinoterapia

Optar por medicações que possam ser utilizadas em dose única diária, após a diálise, por não necessitar de suspensão de doses

Caso não seja possível dose única diária e o paciente apresente instabilidade hemodinâmica intolerável durante a diálise, é recomendável evitar uso de anti-hipertensivos 6 horas antes da diálise. Pacientes que realizam sessão à tarde ou à noite poderão utilizar a dose da manhã

Evitar as associações:

- Betabloqueador + clonidina
- Betabloqueador + bloqueador de cálcio cardiosseletivo

A escolha da droga a ser utilizada depende da situação clínica específica (co-morbidades, efeitos colaterais) e da presença de indicações compulsórias<sup>10,21</sup>, tais como a presença de miocardiopatia, insuficiência coronariana, diabetes ou doença vascular cerebral. De outro lado, caso essas indicações compulsórias não estejam presentes, sugere-se o uso preferencial das classes de drogas que mostraram perfil epidemiológico favorável nos estudos observacionais como os inibidores da enzima conversora, os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio.

Ainda, é importante notar que em dois estudos controlados randomizados duplo-cegos, em pacientes em hemodiálise, o uso do fosinopril em portadores de hipertrofia ventricular esquerda<sup>22</sup>, bem como do carvedilol naqueles com disfunção sistólica<sup>23,24</sup>, associaram-se à menor mortalidade.



Tabela 51.1 – Anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão arterial da doença renal parenquimatosa.

Medicamento	Exemplos	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Correção de dose para insuficiência renal <i>clearance</i> de creatinina (mL/min)			Removido por hemodíalise	Comentários
				> 50	10-50	< 10		
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	25	100	100%	100%	Ver comentários	Desconhecido	Ineficaz quando depuração creatinina < 30mL/min. Efeito sinérgico no paciente urêmico quando combinado com diurético de alça
Diurético de alça	Furosemida Bumetamida	20 0,5	400-600 10	100% 100%	100% 100%	100% 100%	Não desconhecido	Curta duração, duas a três doses/dia, nos casos de muita retenção de sódio. Sinergismo com tiazídico
Betabloqueador	Propranolol	80	480	100%	100%	100%	Não	Não altera o fluxo, a filtração glomerular e a excreção de Na <sup>+</sup>
	Metoprolol	50	200	100%	100%	100%	Sim*	
	Pindolol	20	60	100%	100%	100%	Sim*	
Antagonistas adrenérgicos alfa-1	Prazosina	2	20	100%	100%	100%	Não	Retenção Na <sup>+</sup> limita eficácia em pacientes com redução da filtração glomerular. Reduz lipídios
Antagonistas adrenérgicos alfa-2	Metildopa	250	1.000	100%	75%	50%	Sim*	Desenvolve pseudotolerância. Requer associação com diurético
	Clonidina	0,1	0,8	100%	100%	100%	Não	
Vasodilatador	Hidralazina	50	200	q8h	q8h	q8-16h	Não	Não utilizado como monoterapia. Requer associação com diurético e simpato lítico para neutralizar retenção de Na <sup>+</sup> e taquicardia reflexa
	Minoxidil	5	30	100%	100%	100%	Não	
Antagonistas dos canais de cálcio	Nifedipina	30	120	100%	100%	100%	Não	Eficaz nos excessos de ingestão de Na <sup>+</sup> . Pode ter vantagem por reduzir hipertrofia glomerular
	Verapamil	120	480	100%	100%	100%	Não	
	Diltiazem	180	480	100%	100%	100%	Não	
	Anlodipino	2,5	10	100%	100%	100%	Não	
Inibidores da enzima conversora e antagonistas dos receptores da angiotensina II	Captopril	25	100	100%	75%	50%	Sim*	Efeito favorável em pacientes com IR leve a moderada pela ação benéfica na hemodinâmica intra-renal. Pode ser usado como monoterapia. Pode causar: hipotensão após remoção de líquidos durante diálise
	Enalapril	5	40	100%	75%-100%	50%	Sim*	
	Benazepril	5	40	100%	75%-100%	50%	Sim*	
	Ramipril	1,25	20	100%	50%-75%	25%-50%	Sim*	
	Losartana	25	100	100%	100%	100%	Não	
	Candesartana	4	32	100%	75%	50%	Não	

\* O esquema terapêutico deve ser ajustado para que a dose regular da medicação seja administrada após a hemodíalise.

Com base no exposto acima, propusemos um fluxograma para o diagnóstico e tratamento da hipertensão em diálise (Fig. 51.1). Deve-se primeiramente obter a média da pressão arterial de cinco sessões de hemodíalise antes e após a sessão. Caso a pressão arterial antes da diálise esteja elevada, deve-se iniciar o fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial; caso a pressão arterial após a diálise esteja normal, considera-se o paciente normotenso. Entretanto, caso a pressão arterial pré-diálise esteja elevada e a pós-diálise esteja normal, deve-se realizar a MAPA ou, alternativamente, a MRPA (monitorização residencial da pressão arterial), tendo em vista a baixa especificidade da pressão arterial pré e a baixa especificidade pós em prever os resultados da MAPA.

Quanto ao fluxograma de tratamento da hipertensão arterial, é necessário inicialmente garantir que o estado volêmico esteja adequado. Para isso, recomenda-se que a avaliação da água corporal total seja realizada por impedância bioelétrica e cotejada com a estimativa da água corporal total pela fórmula de Watson\*. Caso o paciente se encontre hipervolêmico, segundo os critérios acima, deve-se reduzir o peso seco em 1kg e reavaliar

\* Homens:  $V = 2,447 - (0,090516 \times \text{idade em anos}) + (0,1704 \times \text{altura em cm}) + (0,3362 \times \text{peso em kg})$   
 Mulheres:  $V = 2,097 - (0,1069 \times \text{altura em cm}) + (0,2466 \times \text{peso em kg})$

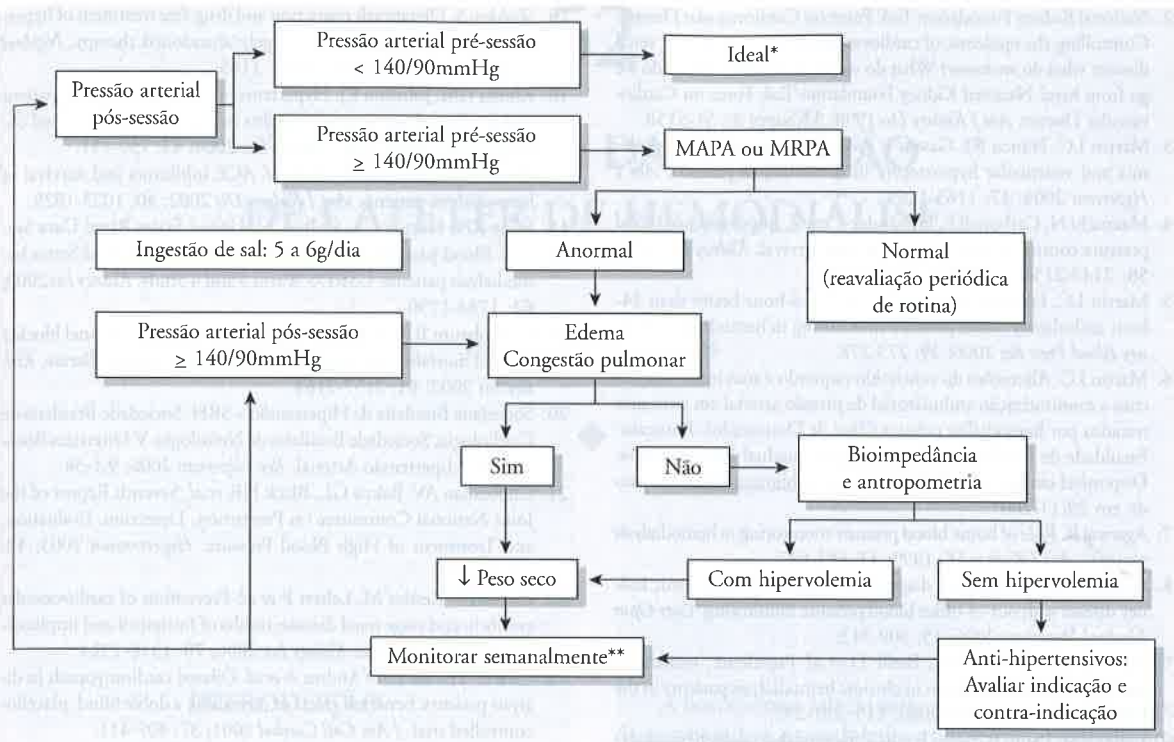


Figura 51.1 – Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial em hemodiálise.

a pressão arterial, interpretando-a da maneira exposta imediatamente. Caso a pressão arterial permaneça elevada, deve-se realizar novamente a bioimpedância e assim por diante, desde que haja tolerância do estado hemodinâmico intradialítico. Se a pressão arterial estiver elevada e o estado volêmico seja considerado adequado, é interessante aguardar de quatro a oito semanas, tendo em vista que é documentado que o efeito vasoconstritor indireto do excesso de sódio em diálise pode levar até oito semanas para ser revertido (*lag phenomenon*). Caso o paciente não tolere a retirada de volume, pode-se lançar mão do prolongamento do tempo de diálise em 1 hora. Estudo recente mostrou que o prolongamento da diálise de 4 para 5 horas associado à dieta hipossódica pode ser tão efetivo para a redução da pressão arterial e reversão da hipertrofia ventricular quanto a realização de hemodiálise diária<sup>10,25</sup>. Outra manobra terapêutica relevante e eficaz é a redução da concentração de sódio no dialisato ao estritamente necessário para minimizar os sintomas intradialíticos. Em pacientes aderentes à dieta hipossódica, essa concentração pode ser reduzida para até 135mEq/L sem induzir desconforto intradialítico significativo. Porém, entre pacientes que não seguem as orientações dietéticas, essa conduta pode ser limitada pelo desencadeamento de câimbras e episódios de hipotensão sintomática em frequência intolerável.

Devem-se lançar mão de drogas anti-hipertensivas na eventualidade de o estado volêmico estar adequadamente controlado por período prolongado e a pressão arterial permanecer elevada. Sugerem-se as drogas, já citadas, que, em estudos observacionais, foram capazes de diminuir a mortalidade em diálise de maneira

independente da sua ação na pressão arterial. O uso do minoxidil é reservado para a hipertensão refratária em pacientes cuja volemia esteja adequada e já estejam em uso de, pelo menos, um simpato lítico e uma droga com ação no sistema renina-angiotensina. Para a hipertensão refratária a todas essas manobras, a nefrectomia bilateral pode ser uma alternativa heróica<sup>26</sup>. Por fim, merece menção a prática comum da suspensão da medicação anti-hipertensiva nas horas que antecedem a diálise. A nosso ver, essa prática deve ser evitada tendo em vista que a pressão arterial pré-diálise é a que mais se correlaciona com o grau de hipertrofia do ventrículo esquerdo<sup>6</sup>. Assim, é interessante utilizar drogas que tenham ação por 24 horas, administrando-as após a diálise, para evitar a remoção das drogas eventualmente dialisáveis, bem como a suspensão de doses.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapêutica anti-hipertensiva em pacientes em diálise deve visar primeiramente ao combate à hipervolemia. De outro lado, uma vez adequado o estado volêmico, o uso de medicação anti-hipertensiva pode ser necessário tanto para o controle pressórico como para a proteção cardiovascular, independentemente do seu efeito sobre a pressão arterial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade LGM, Gabriel DP, Martin LC *et al*. Sobrevida em hemodiálise no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp: comparação entre a primeira e a segunda metades da década de 90. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 1-7.

2. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3): S1-S158.
3. Martin LC, Franco RJ, Gavras I. Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1163-1169.
4. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147-2154.
5. Martin LC, Franco RJ, Gavras I *et al.* Is 44-hour better than 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis? *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 273-278.
6. Martin LC. Alterações do ventrículo esquerdo e suas inter-relações com a monitorização ambulatorial de pressão arterial em pacientes tratados por hemodíalise crônica (Tese de Doutorado). Botucatu: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista; 2004. Disponível em: [www.biblioteca.unesp.br/bibliotecadigital](http://www.biblioteca.unesp.br/bibliotecadigital). Acesso em 29/11/2007.
7. Agarwal R. Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 682-687.
8. Agarwal R. Hypertension diagnosis and prognosis in chronic kidney disease with out-of-office blood pressure monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 309-313.
9. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D *et al.* Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-297.
10. Faguli RM, Pasini P, Pastici F *et al.* Effects of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy: a comparative study. *J Nephrol* 2006; 19: 77-83.
11. Sanders PW. Assessment and treatment of hypertension in dialysis: the case for salt restriction. *Semin Dial* 2007; 20: 408-411.
12. Gabriel DP, Martin LC, Balbi Al *et al.* Role of hypervolemia in hypertension of patients with chronic renal failure in hemodialysis (abstract). *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl 1): 159.
13. Peixoto A. Can diagnostic markers predict blood pressure response in hypertensive dialysis patients? *Semin Dial* 2007; 20: 411-415.
14. Ritz E, Dikow R, Morath C, Schwenger V. Salt – a potential “uremic toxin”. *Blood Purif* 2006; 24: 63-66.
15. Shaldon S. Dietary salt restriction and drug-free treatment of hypertension in ESRD patients: a largely abandoned therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1163- 1165.
16. Khosla UM, Johnson RJ. Hypertension in the hemodialysis patient and the “lag phenomenon”: insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 739-751.
17. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1023-1029.
18. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784-1790.
19. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61: 2157-2164.
20. Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Hipertens* 2006; 9:1-38.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
22. Zannad F, Kessler M, Lehter P *et al.* Prevention of cardiovascular events in end stage renal disease: results of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70: 1318-1324.
23. Cice G, Ferrara L, D’Andrea A *et al.* Dilated cardiomyopathy in dialysis patients: beneficial effects of carvedilol: a double blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 407-411.
24. Cice G, Ferrara L, D’Andrea A *et al.* Carvedilol increases two year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-1444.
25. Ozkahya M, Ok E, Cirit M *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-1493.
26. Converse Jr RL, Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918.

## TRATAMENTO DA INFECÇÃO DE CATETER DE HEMODIÁLISE

Rosilene Motta Elias



### INTRODUÇÃO

Infecção é a segunda causa de mortalidade nos pacientes em hemodiálise<sup>1</sup>. O acesso vascular representa o principal fator de risco para mortalidade, bacteriemia e hospitalização por infecção nesse grupo de pacientes<sup>2-4</sup>. Cateter venoso temporário está associado à maior taxa de infecção, seguido do cateter tunelizado, enxerto e fístula arteriovenosa. Entretanto, devido à alta prevalência do uso de cateteres, esses são responsáveis pela maior parte das infecções.

Aproximadamente 60% de todos os pacientes americanos incidentes e 17% dos prevalentes em hemodiálise utilizam um cateter como via de acesso<sup>5</sup>. A presença do cateter leva a maior risco de bacteriemia, podendo resultar em complicações sérias como choque séptico, endocardite, artrite séptica, osteomielite, abscesso epidural e embolia séptica<sup>6</sup>. O risco de hospitalização por infecção, e morte por infecção, é duas a três vezes maior entre os pacientes que usam cateter comparados aos que utilizam fístula arteriovenosa ou enxerto<sup>7</sup>. Quando o paciente que vinha em uso de cateter passa a utilizar um acesso definitivo (fístula arteriovenosa ou enxerto), a mortalidade cai em 50%. Mais de 75% das mortes por infecção e 48 a 73% das bacteriemias em hemodiálise são relacionadas a cateter<sup>8</sup>.

O DOQI (*Disease Outcomes Quality Initiative*) desencoraja o uso de cateter, sugerindo no máximo 10% de pacientes com essa via de acesso<sup>9</sup>. Apesar disso, o uso de cateter como via de acesso definitiva para pacientes em hemodiálise é crescente. Em parte, isso se deve ao perfil dos pacientes que iniciam hemodiálise nos dias atuais, com idade mais avançada, diabetes e doenças vasculares. Também parece contribuir para esse cenário a referência tardia ao nefrologista, sem, portanto, tempo hábil para um acesso definitivo.

A bacteriemia relacionada ao cateter leva à alta taxa de morbidade e mortalidade, e aumenta o custo do procedimento. Além de tudo isso, o uso de antibióticos frequentes nesses pacientes pode levar ao aparecimento de bactérias multirresistentes.

A infecção relacionada aos cateteres de diálise difere da relacionada a outros tipos de cateteres. Primeiro, um cateter de diálise é usado pelo menos três vezes na semana, possui duas saídas, o que significa um número maior de conexões e desconexões semanais, passíveis de contaminação.

Alguns trabalhos já sugerem que a presença do cateter como via de acesso é um fator de risco independente de mortalidade mesmo após o ajuste de diversas variáveis. Parece que o risco é ainda maior para pacientes do sexo masculino. A presença do cateter venoso está associada à maior taxa de hospitalização e mortalidade por infecção. Dados recentes do DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) mostram que o cateter apresenta risco de mortalidade 1,62 vez nos primeiros 120 dias, 1,42 vez entre 120 dias e um ano e 1,49 vez após o primeiro ano de diálise, comparado com fístula arteriovenosa<sup>5</sup>.

A infecção relacionada ao cateter depende do seu material, do aspecto do óstio, das condições do paciente: diabéticos, neutropênico e desnutridos têm maior risco. É importante lembrar que todos os cateteres tunelizados são colonizados por microrganismos após 24 horas de sua inserção.

### TIPOS DE CATETER USADOS EM HEMODIÁLISE

Para a hemodiálise dispomos de dois tipos de cateter:

1. **Cateteres duplo-lúmen temporários, não-tunelizados** – de acordo com o fabricante, possuem diâmetros



diversos, extensão variada (em geral 16cm e 20cm para uso em adultos), dotados ou não de via acessória para medicação (mais utilizados em terapia intensiva ou naqueles pacientes que iniciaram terapia dialítica após alta hospitalar), com extensões curvas ou retas, ou pré-curvados de fábrica.

Entre os diversos modelos de cateteres duplo lúmen temporário não se demonstrou até o momento diferença nas taxas de infecção referentes ao tamanho ou fabricante. Somente estudo recente mostrou menores taxas de infecção com o uso do modelo pré-curvado de fábrica comparado ao modelo de extensões curvas (Fig. 52.1)<sup>10</sup>. A explicação deve-se ao fato de esse tipo de cateter (pré-curvado) ficar mais firme no óstio de saída, gerando menor desconforto para o paciente, menor necessidade de manipulação e, conseqüentemente, menores índices de infecção, seja local, seja bacteriemia.

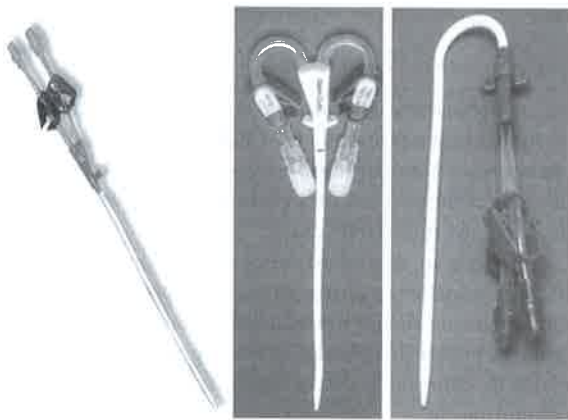


Figura 52.1 – Exemplo de modelos de cateteres duplo lúmen retos, extensões curvas e pré-curvados, respectivamente.

**2. Cateteres tunelizados** – de acordo com o fabricante, têm diferentes extensões, formato circular ou achatado, lumens variados (unidos, totalmente independentes ou separados após a entrada na veia), mecanismos de saída anti-recirculação, diferentes distâncias da saída até o *cuff*, diferentes materiais de *cuff*.

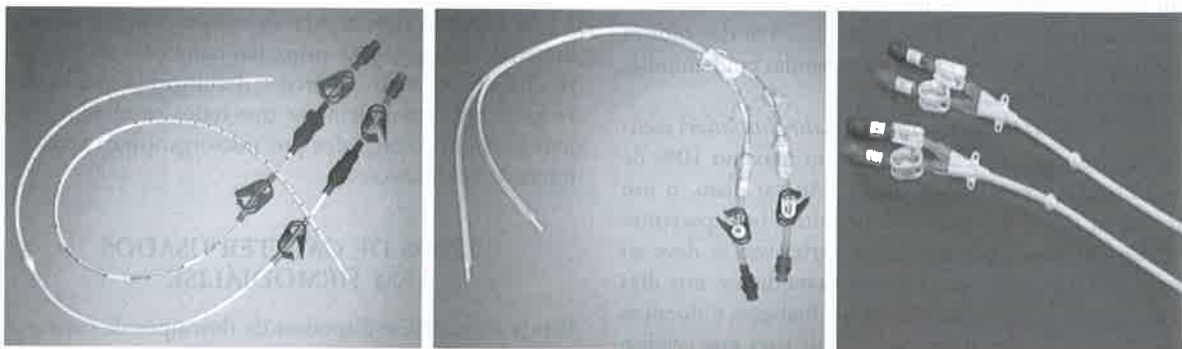


Figura 52.2 – Exemplos de cateteres tunelizados com lumens totalmente separados (Tesio), porções distais independentes (tipo *Split*) e modelos clássicos (uma via com dois lumens), respectivamente.

Cateteres tunelizados em geral são mantidos como acesso definitivo naqueles pacientes em que as tentativas de fístula arteriovenosa foram exauridas. Sua inserção requer maior experiência e é um procedimento mais caro do que o cateter duplo-lúmen temporário (Fig. 52.2).

## INFECÇÃO RELACIONADA A CATETER: LOCAL, TÚNEL E BACTERIEMIA

### INFECÇÃO LOCAL

Alterações em região do óstio, mas estando o paciente assintomático, sem nenhuma repercussão sistêmica. O tratamento nesses casos pode ser somente local. O uso de bacitracina está indicado nesses casos<sup>11</sup>. Um tratamento alternativo consiste em antibiótico sistêmico por até sete dias (sugestão, cefalosporina de primeira geração).

Em caso de cateter duplo lúmen temporário, a presença de pus no óstio de saída inviabiliza seu uso em hemodiálise pelo risco de bacteriemia e infecção metastática. Nessa situação, está indicada a pronta retirada do cateter, início de antibiótico e, se possível, manter o paciente sem acesso por 24 a 48 horas, somente então passar um novo cateter.

### INFECÇÃO DE TÚNEL SUBCUTÂNEO

Podem ser notada hiperemia em toda a região subcutânea do cateter tunelizado, além de dor local e saída de secreção com manobras de expressão, vindas da região após o *cuff*. Nesses casos, é necessário iniciar antibiótico sistêmico, providenciar a troca do cateter, tendo-se para isso duas opções: usar um sítio de punção totalmente novo ou trocar somente o túnel, mantendo o mesmo ponto de punção anterior. As duas formas de abordagem têm eficiência equivalente em conter a infecção<sup>12</sup>. Caso haja dificuldades operacionais para essa rápida abordagem, o ideal é a remoção do cateter e uma nova passagem após o controle da infecção. Durante esse período, um cateter duplo lúmen temporário pode ser utilizado.

O uso somente de antibióticos sem a abordagem do cateter quase sempre leva à recorrência da infecção e inexoravelmente à necessidade de retirada do cateter.

A hemocultura quase sempre é negativa.

## BACTERIEMIA RELACIONADA AO CATETER

O diagnóstico é feito a partir de hemoculturas colhidas em veia periférica e no cateter, usando critérios rígidos com os seguintes resultados:

- Duas culturas com o mesmo agente isolado.
- Número de colônias 5 a 10 vezes maior na cultura colhida do cateter.
- Hemocultura colhida do cateter torna-se positiva antes da periférica.

Como esse diagnóstico é muitas vezes difícil, uma vez que nem sempre as unidades não-hospitalares dispõem de microbiologia, além da dificuldade de coleta em veia periférica pelas próprias condições do paciente em diálise, aceita-se outra forma de diagnóstico mais prático. Com isso, a bacteriemia relacionada ao cateter de diálise é definida em todo paciente febril, portador de cateter, sem outro foco que justifique a infecção<sup>13</sup>.

A bacteriemia relacionada ao cateter ocorre mais frequentemente em cateter duplo-lúmen. As taxas de bacteriemia variam em diversos centros entre 2 e 5,5 episódios/1.000 cateteres-dia. A taxa de positividade de hemocultura está entre 59 e 81% em estudos americanos<sup>13</sup>.

Quanto ao sítio de punção, não necessariamente o femoral é responsável por maior taxa de infecção<sup>14</sup>. Culturas em região do óstio também não se mostram úteis em indicar o agente etiológico realmente envolvido na bacteriemia<sup>15</sup>.

A escolha do antibiótico inicial é empírica e requer conhecimento de microrganismos típicos daquele centro de diálise específico, bem como sua sensibilidade aos antibióticos. Em países europeus e asiáticos, onde é alta a infecção por *Staphylococcus epidermidis*, é suficiente uma cobertura para germes gram-positivos. Em contraste, alguns centros de diálise americanos apresentam uma frequência de até 40% de infecção por germes gram-negativos, sendo importante a associação antibiótica com uma cefalosporina de terceira geração ou um aminoglicosídeo. Nesses casos, a cefalosporina é vantajosa devido à alta taxa de ototoxicidade dos aminoglicosídeos. Em centros com alta frequência de estafilococo metilino-resistente, a vancomicina deve ser o antibiótico de escolha inicial. Apesar de nem todos os centros conseguirem a dosagem dos níveis séricos da vancomicina, uma dose de 500mg após diálise resulta em níveis terapêuticos satisfatórios. Da mesma forma, a cefazolina pode ser usada na dose de 1g após cada sessão de diálise. Uma vez que os resultados da hemocultura estiverem disponíveis, é importante o ajuste dos antibióticos de acordo com o microrganismo isolado e sua sensibilidade<sup>16</sup>.

A duração do tratamento ainda é motivo de controvérsia na literatura. A Sociedade Americana de Infecção recomenda duas semanas de tratamento, enquanto o DOQI recomenda pelo menos três semanas. De qualquer forma, quando existe infecção metastática, a terapêutica deve ser prolongada por até seis semanas. Alguns artigos publicados sugerem um tempo de trata-

mento de quatro semanas em se tratando de infecções por *Staphylococcus aureus*. O estafilococo é o microrganismo responsável pela maioria das infecções relacionadas a acesso vascular. A maioria das internações por bacteriemia por estafilococo é em portadores de cateter. Porém, o custo e a mortalidade nas primeiras 12 semanas não diferem entre pacientes com cateter ou enxerto. *Staphylococcus aureus* está associado com maior prevalência de alterações visíveis em óstio de saída (hiperemia, pus) e também é responsável por maior taxa de hospitalização e morte por sepse. De todos os pacientes internados, infecção metastática ocorre em até 10% dos casos<sup>16</sup>.

Se o paciente persiste com febre dois a três dias após o início do antibiótico, o cateter deve ser prontamente removido. Entretanto, há algumas controvérsias a respeito de como isso deva ser feito. Caso se opte por continuar o tratamento, sem retirada do cateter, a probabilidade de recorrência da bacteriemia é de 75%. Em recente estudo prospectivo, o risco de falência do tratamento com a medida de não retirada do cateter foi de cinco vezes maior<sup>17</sup>. Uma opção de tratamento bastante razoável é trocar o cateter com fio-guia, uma vez que vários estudos já demonstraram que a média de sobrevivência de cateter sem infecção foi semelhante entre essa abordagem e a opção de retirada do cateter e nova inserção posterior, com novo sítio de punção<sup>18-20</sup>.

Em resumo, o que fazer em caso de febre com paciente em uso de cateter tunelizado (Quadro 52.1).

Quadro 52.1 – Princípios e prática em caso de febre.

Princípios	Prática
Febre é altamente sugestiva de bacteriemia	Iniciar antibiótico antes do resultado da cultura
Infecção por gram-negativo (40%)	Encorajar terapia para gram-negativo
Estafilococos são frequentemente metilino-resistentes	Antibiótico empírico deve incluir vancomicina
Sempre documentar o sucesso do tratamento	Hemocultura de rotina após tratamento

Quando retirar o cateter:

- Febre persistente após 48 horas com antibióticos (que ocorre em 10% dos casos).
- Hemocultura permanece positiva ao final de duas semanas.
- Evidência de infecção metastática.
- Paciente com evolução desfavorável.
- Infecção por *Staphylococcus aureus*, tendo o paciente a possibilidade de um novo acesso.

## LOCK TERAPIA

Com isso tudo exposto, vimos que existem estratégias para se manter o cateter, devido a problemas como condições do serviço, suporte de cirurgiões, além do próprio custo implicado de um novo cateter. Recentemente, muito têm-se falado a respeito da importância do "biofilme" do cateter na patogênese da bacteriemia. Por

isso, vários artigos têm sido publicados com o emprego da terapia de antibióticos no lúmen do cateter, mais conhecida como *lock* terapia<sup>21-23</sup>. O biofilme é uma resposta do hospedeiro ao cateter e forma-se após 24 horas da sua inserção. As bactérias presentes no biofilme são resistentes a antibióticos sistêmicos, necessitando, portanto, de doses bastante concentradas (até 1.000 vezes maior) para serem eliminadas. O biofilme facilita a rápida multiplicação de microrganismos, favorece a agregação plaquetária e promove a trombogênese. O objetivo da *lock* terapia é esterilizar o cateter, evitando a necessidade de troca devido à bacteriemia persistente. A taxa de cura é altamente dependente do microrganismo em questão, sendo 87 a 100% para gram-negativos, 75 a 84% para *Staphylococcus epidermidis*, mas apenas 40% para infecção por *Staphylococcus aureus* (Fig. 52.3).

Não se recomenda esse tipo de terapia em caso de infecção por fungo ou enterococo. Os casos descritos de infecção por *Candida* ocorreram após tentativa de tratamento de enterococo com vancomicina e gentamicina. Todos os casos se resolveram após a retirada do cateter e terapia antifúngica por duas semanas.

Uma vez iniciada, a terapia de *lock* deve ser mantida por no mínimo duas semanas. É muito importante usar antibióticos de acordo com o microrganismo isolado em hemocultura.

Deve-se colher uma hemocultura somente ao final do tratamento para se certificar da cura.

As tentativas de tratar a infecção mantendo o cateter são recomendadas em casos de dificuldade de troca desse, com hemocultura estéril em 48 a 72 horas, ausência de sinal de infecção do túnel e infecção metastática e isolamento de um microrganismo clinicamente tratável (sensível a algum antibiótico).

Esses critérios devem ser seguidos, uma vez que as tentativas de “salvar” o cateter podem, muitas vezes, colocar o paciente em risco, especialmente quando a infecção for por *Staphylococcus aureus*<sup>7</sup>.

## PREVENÇÃO DE INFECÇÃO RELACIONADA A CATETER

A principal forma de prevenção de infecção relacionada ao acesso vascular para hemodiálise não é o uso de antibióticos ou mesmo *lock* terapia. O cumprimento rigoroso de técnicas de assepsia na manipulação do cateter é de extrema importância (incluindo máscaras, luvas, anti-sépticos). Lavar as mãos ou usar álcool-gel antes de manipular o cateter é uma medida tão eficaz que representa nível de evidência 1A para a prevenção de infecção. O uso do álcool-gel é uma medida tão eficaz quanto lavar as mãos. Um estudo multidisciplinar com modelo colaborativo conseguiu demonstrar diminuição das taxas de bacteriemia somente com educação dos funcionários envolvidos nos cuidados com cateteres tunelizados<sup>24</sup>.

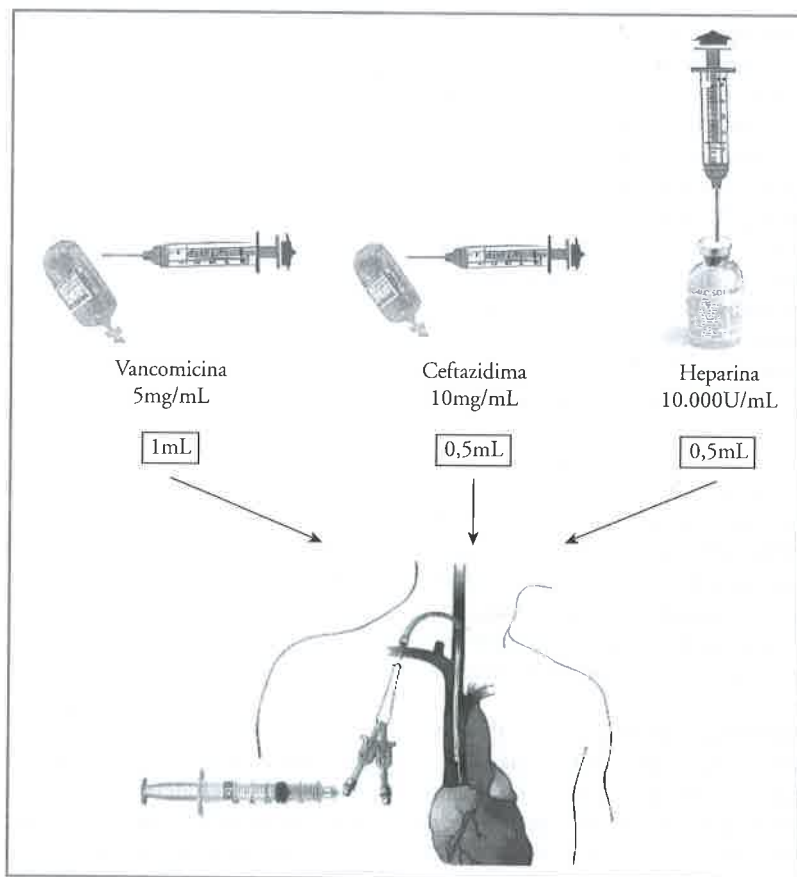


Figura 52.3 – Modelo esquemático para o preparo de *lock* de antibiótico.



O uso de mupirocina no óstio de saída do cateter é uma medida eficaz na prevenção de infecção, já tendo sido demonstrado em estudo randomizado, para uso em cateter tunelizado<sup>11</sup>. Essa mesma mupirocina poderá ser usada por via intranasal naqueles pacientes carreadores de estafilococo e em uso de um cateter, principalmente nos pacientes mais velhos e com história de hospitalizações recentes<sup>25</sup>. Não se recomenda o uso profilático de mupirocina nasal de rotina para todos os pacientes em hemodiálise, devido ao custo e ao surgimento de cepas resistentes, observadas principalmente em pacientes em diálise peritoneal<sup>26</sup>.

Estudos demonstram que realizar cultura de secreção do óstio: primeiro – não identifica aqueles pacientes que terão infecção; e segundo – tratar as culturas positivas colhidas dessa secreção não diminui taxa de infecção. Além de tudo, essa estratégia de prevenção representa um custo adicional<sup>15</sup>.

Estudos com o uso de *lock* de antibióticos na prevenção de infecção mostraram eficácia. Já se estudou o uso de gentamicina comparando com heparina<sup>27</sup>, gentamicina e citrato a 3,13%, minociclina e EDTA (ácido dietilenodiaminotetracético)<sup>28</sup> e citrato a 30%<sup>29</sup>. Em todos esses estudos, a gentamicina assim como a minociclina, o citrato e o EDTA mostraram-se superiores à heparina em prevenir infecções relacionadas ao cateter. O problema potencial do uso da gentamicina com a heparina é sua baixa solubilidade, ototoxicidade e resistência antimicrobiana. Apesar de alguns estudos clínicos bem-sucedidos, a dificuldade de solubilidade da gentamicina na heparina é bem conhecida. Os defensores da idéia de uso de antibiótico, no lúmen do cateter, profilaticamente, argumentam que a diminuição das taxas de bacteriemia poderia evitar o uso de antibiótico sistêmico (com risco de resistência bacteriana), além do fato de que após 1 hora não há mais nível detectável de antibiótico circulante. Porém, ainda não se recomendam essas medidas universalmente. O uso da minociclina, neste caso, é preferível por não ser um antibiótico clinicamente em uso. O uso do citrato em concentrações superiores a 4% foi proibido pelo *Food and Drug Administration* (FDA) americano após o relato de um óbito associado à aplicação imediata de citrato a 46,7% em um cateter<sup>30</sup>. Na prática, muitos serviços vêm utilizando o citrato nessa mesma concentração sem relato de eventos adversos. É possível que o citrato possa ser novamente liberado para o uso no futuro. Por enquanto, temos no mercado soluções disponíveis para *lock* com citrato a 4%.

As diretrizes do DOQI não discutem *lock* terapia para profilaxia. Para essas diretrizes, foram revisados estudos até maio de 2004. Por essa razão, os melhores estudos randomizados não foram avaliados. Similarmente, as recomendações do CDC foram publicadas em 2002.

Além de lavar as mãos, sem dúvida, a melhor forma de prevenir infecção relacionada a cateter é minimizar seu uso. O uso do cateter de diálise é um fator de risco independente para a mortalidade nesses pacien-

tes<sup>31</sup>. A fistula arteriovenosa é sempre preferível como acesso vascular. O uso de soluções de citrato ou EDTA é promissor, mas o custo ainda é bastante alto, inviabilizando seu uso de rotina.

## FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO DE CATETER DE HEMODIÁLISE

Alguns fatores são inerentes ao cateter, como local de punção (femoral com maior risco), material do cateter (polietileno com maior risco que silicone ou poliuretano)<sup>1</sup>. Outros fatores são decorrentes das condições do paciente, com maior risco entre os diabéticos, desnutridos, idosos e imunossuprimidos<sup>1</sup>. O risco não é maior entre os portadores do vírus HIV<sup>1</sup>. A hipoalbuminemia aumenta o risco de recorrência de infecção naqueles pacientes tratados com bacteriemia. Diabetes, sexo e raça não representam fatores de risco aumentado<sup>1</sup>.

Apesar da maioria dos trabalhos apontarem a veia femoral como de maior risco de infecção, a literatura também demonstra que, algumas vezes, as taxas de bacteriemia relacionadas a cateter em femoral são semelhantes a cateter em jugular interna<sup>14</sup>. O risco de cateter em femoral é maior, sem dúvida, para o desenvolvimento de trombose venosa no membro ipsilateral e menor patência primária do acesso. Portanto, quando o paciente não possui acesso torácico, a veia femoral pode ser usada, desde que com cuidados intensivos de assepsia e tratamento com anticoagulante se necessário.

O risco de infecção é duas a três vezes maior com cateter temporário do que com cateter tunelizado. Alguns estudos já demonstram essa diferença a partir de 15 dias de uso<sup>32</sup>.

## NOVAS PERSPECTIVAS

Estudo randomizado demonstrou diminuição marcada das bacteriemias relacionadas a cateter com o uso de solução de citrato a 30% no lúmen arterial e venoso do cateter<sup>29</sup>. Nesse estudo, a taxa de bacteriemia foi de 1,1/1.000 pacientes-dia no grupo que recebeu citrato, comparado com 4,1/1.000 pacientes-dia no grupo que usou heparina ( $p < 0,001$ ). Além disso, durante o período desse estudo ocorreram cinco mortes relacionadas à infecção no grupo heparina e nenhum óbito no grupo citrato. Inúmeros estudos têm demonstrado bons resultados na prevenção de infecção com o uso de *lock* de citrato e taurolidina associados. É muito importante o uso de seringas específicas e únicas para cada lúmen, com a dose já exata, pois, mesmo dessa forma, pequena quantidade do produto pode chegar à circulação.

Foi demonstrado recentemente que o uso de estatinas está forte e independentemente associado à redução de hospitalização por sepse em pacientes em hemodiálise<sup>6</sup>. Ainda precisaremos de estudos prospectivos para comprovar o efeito em prevenir infecção. De qualquer forma, é uma medida razoável para aqueles pacientes de alto risco.



Já foi demonstrado que o uso de aspirina está relacionado à diminuição de bacteriemia por estafilococo em portadores de cateter tunelizado<sup>33</sup>. A explicação é o fato do ácido salicílico (principal metabolito da aspirina) inibir a expressão de duas vias de virulência do estafilococo: alfa toxina Hla e adesina-fibronectina, responsáveis pela patogênese do estafilococo. Isso já havia sido demonstrado *in vitro*. Mais uma vez, para aqueles pacientes em uso de cateter tunelizado, com grande risco de infecção, em que não há contra-indicação, a aspirina pode ser uma medida adicional.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- US Renal Data System: USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2003.
- Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-876.
- Powe NR, Jaar B, Furth SL *et al*. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55: 1081-1090.
- Pastan S, Soucie M, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 620-626.
- Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM *et al*. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 89-99.
- Gupta R, Plantinga LC, Fink NE *et al*. Statin use and sepsis events [corrected] in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2007; 297: 1455-1464.
- Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H *et al*. Tunneled haemodialysis catheter bacteraemia: risk factors for bacteraemia recurrence, infectious complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1024-1031.
- Allon M, Daugirdas J, Depner TA *et al*. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 469-477.
- III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 Suppl 1): S137-S81.
- Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Prospective follow-up of a novel design haemodialysis catheter: lower infection rates and improved survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 977-983.
- Johnson DW, MacGinley R, Kay TD *et al*. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunneled, cuffed haemodialysis catheter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1802-1807.
- Shaffer D. Catheter-related sepsis complicating long-term, tunneled central venous dialysis catheters: management by guidewire exchange. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 593-596.
- Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 786-800.
- Maya I, Allon M. Outcomes of tunneled femoral hemodialysis catheters: Comparison with internal jugular vein catheters. *Kidney Int* 2005; 68: 2886-2889.
- Rosenbaum D, MacRae JM, Djurdjev O *et al*. Surveillance cultures of tunneled cuffed catheter exit sites in chronic hemodialysis patients are of no benefit. *Hemodialysis Int* 2006; 10: 365-370.
- Allon M. Saving infected catheters: why and how. *Blood Purif* 2005; 23: 23-28.
- Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 289-295.
- Tanriover B, Carlton D, Saddeki S *et al*. Bacteremia associated with tunneled dialysis catheter: Comparison of two treatment strategies. *Kidney Int* 2000; 57: 2151-2155.
- Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 779-791.
- Mokrzycki MH, Singhal A. Cost-effectiveness of three strategies of managing tunneled, cuffed haemodialysis catheters in clinically mild or asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 2196-2203.
- Bleyer AJ. Use of antimicrobial catheter lock solutions to prevent catheter-related bacteremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1073-1078.
- Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ *et al*. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 90-94.
- Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R *et al*. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1172-1180.
- Mokrzycki MH, Zhang M, Golestaneh L *et al*. An interventional controlled trial comparing 2 management models for the treatment of tunneled cuffed catheter bacteremia: a collaborative team model versus usual physician-managed care. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 587-595.
- Lederer SR, Riedelsdorf G, Schiff H. Nasal carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus: the prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients. *Eur J Med Res* 2007; 12: 284-288.
- Cavdar C, Atay T, Zeybel M *et al*. Emergence of resistance in staphylococci after long-term mupirocin application in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 67-70.
- McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, Fluck R. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 2004; 66: 801-805.
- Nori US, Manoharan A, Yee J, Besarab A. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 596-605.
- Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ *et al*. CITRATE Study Group. Effect of ethanol/trisodium citrate lock on the mechanical properties of carbothane hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 2006; 65: 342-348.
- FDA issues warning on tricetrasol dialysis catheter anticoagulant. Available at <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01009.html>. Accessed July 26, 2007.
- Thomson PC, Stirling CM, Geddes CC, Morris ST, Mactier RA. Vascular access in haemodialysis patients: a modifiable risk factor for bacteraemia and death. *QJM* 2007; 100: 415-22.
- Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunneled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunneled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 670-677.
- Sedlacek M, Gemery JM, Cheung AL *et al*. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of Staphylococcus aureus bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 401-408.

# HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS

Rafael Salomão Prado  
Benedito Jorge Pereira  
Carlos Jardim



## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve grande evolução sobre a fisiopatologia da doença vascular pulmonar, tanto no que diz respeito ao seu acometimento primário quanto às alterações vasculares associadas a outras doenças. Essa evolução permitiu o avanço também das estratégias terapêuticas disponíveis, permitindo a redução da morbimortalidade associada à doença vascular pulmonar.

A presença de hipertensão pulmonar pode ser decorrente tanto de uma doença da própria circulação pulmonar quanto consequência de diversas doenças que direta ou indiretamente agem sobre o território vascular pulmonar.

Define-se como hipertensão pulmonar a elevação da pressão média da artéria pulmonar para níveis maiores que 25mmHg, no repouso, ou maiores que 30mmHg, durante o exercício – essa medida deve ser obtida de maneira invasiva, com um cateter de artéria pulmonar. Pode-se também utilizar como definição, para efeito de *screening*, a elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar avaliada pelo ecocardiograma transtorácico (mais disponível na prática clínica) para níveis maiores que 35mmHg<sup>1,2</sup>.

Esta definição permite o reconhecimento da hipertensão pulmonar, mas não identifica a sua causa. De forma geral, a classificação da hipertensão pulmonar é baseada na fisiopatologia de cada processo específico, assim como na apresentação clínica e na resposta às estratégias terapêuticas. A classificação da hipertensão pulmonar pode ser visualizada no quadro 53.1.

Ainda não está claro como pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise por fístula arteriovenosa desenvolvem alterações endoteliais que se acumulam com o aparecimento de hipertensão pulmonar. Alguns trabalhos só recentemente demonstraram essa associação.

Quadro 53.1 – Classificação da hipertensão pulmonar – Veneza, 2003.

### Hipertensão arterial pulmonar

Idiopática

Familiar

Associada a: doenças vasculares do colágeno, *shunts* sistêmico-pulmonares congênitos, hipertensão portal, infecção pelo HIV, drogas/toxinas, outras (tireoidopatias, telangectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)

Associada a acometimento capilar/venoso significativo: doença pulmonar venoclusiva, hemangiomatose capilar pulmonar

Hipertensão persistente do recém-nascido

### Hipertensão venosa pulmonar

Cardiopatias de câmaras esquerdas

Valvopatias à esquerda

### Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Pneumopatia intersticial

Doenças respiratórias relacionadas ao sono

Hipoventilação alveolar

Exposição crônica a altas altitudes

Anormalidades do desenvolvimento

### Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e/ou trombótica crônica

Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

Obstrução das artérias pulmonares distais

Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)

### Miscelânea

Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Sugere que o fluxo hemodinâmico alterado devido à fistula pode resultar em lesão endotelial e remodelamento vascular, levando à estenose em certos pacientes. Nesse capítulo, descrevemos a fisiopatologia da hipertensão pulmonar, os textos clínicos sobre as conseqüências cardiovasculares da confecção da fistula arteriovenosa e os dados da literatura sobre essa recente associação.

## FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR

Os estudos sobre a fisiopatologia da hipertensão pulmonar têm tido como foco principal a hipertensão arterial pulmonar idiopática, e as descobertas realizadas são habitualmente utilizadas para se avaliar a hipertensão pulmonar em contextos distintos (associada a outras condições).

Sabe-se que os ramos arteriais pulmonares normais são estruturas complacentes, com poucos feixes de fibras musculares, o que confere a esse território vascular a capacidade de acomodar altos fluxos com baixas pressões (alta complacência e baixa resistência).

Os mecanismos mais amplamente aceitos na patogênese da hipertensão pulmonar idiopática sugerem que essa é uma doença de indivíduos predispostos, nos quais inúmeros estímulos podem iniciar o desenvolvimento da arteriopatia pulmonar, por meio de três principais mecanismos: vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular<sup>3</sup>.

Alguns achados característicos desses pacientes parecem contribuir para o entendimento da fisiopatologia da doença<sup>4,6</sup>:

- o tônus vascular está aumentado na hipertensão arterial pulmonar idiopática;
- há um decréscimo na taxa de metabolitos vasodiladores (prostaciclina) e um incremento na taxa de metabolitos vasoconstritores (tromboxano e endotelina);
- observa-se alteração na função e expressão dos canais de potássio voltagem-dependente nas células musculares lisas.

Todos estes fatores em conjunto podem iniciar e manter a vasoconstrição arterial.

A trombose *in situ* também é quase universalmente presente. Fatores que colaboram para sua instalação observados nesses doentes são: atividade plaquetária aumentada; níveis elevados de serotonina, inibidor do ativador do plasminogênio e fibrinopeptídeo; redução dos níveis de trombomodulina<sup>6</sup>.

Outro achado constante é a presença de remodelamento vascular. É freqüente se observar fibrose da camada íntima e hipertrofia da camada média, além de incremento na produção de matriz extracelular, incluindo colágeno e elastina<sup>6</sup>.

## ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES DAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS

Vários estudos analisaram a relação entre tipos de acesso vascular e subsequente mortalidade<sup>7-10</sup>. Em uma po-

pulação de idosos em hemodiálise (66.595 pacientes), a mortalidade em um ano foi menor (24,9%) em pacientes que iniciaram a hemodiálise com fístulas arteriovenosas e subseqüentemente mais alta naqueles que começaram com um cateter (41,5%)<sup>10</sup>. Fístulas são consistentemente associadas a risco menor de mortalidade comparadas com enxertos vasculares ou cateteres. Todavia, o efeito das fístulas arteriovenosas na remodelação da função cardíaca e mortalidade a longo prazo ainda permanece incerto. É necessário avaliar os efeitos fisiológicos das fístulas arteriovenosas para desenvolver diretrizes para o acesso mais apropriado aos vários subgrupos de pacientes que iniciam a diálise.

A relação entre fístulas arteriovenosas e o aumento do débito cardíaco é reconhecida há muito tempo. Quando a vasculatura arterial de alta pressão é conectada a uma de baixa resistência (veias de alta capacidade), ocorre aumento imediato do fluxo do *shunt* e aumento compensatório do débito cardíaco. O aumento do débito cardíaco é modulado por vários mecanismos, incluindo exacerbação da atividade simpática, alterações neuro-hormonais e um aumento do volume sanguíneo. O aumento do retorno venoso e do débito cardíaco leva à lenta dilatação e hipertrofia dos componentes do circuito cardiovascular, incluindo ventrículo esquerdo, e das veias que se dirigem ao coração. Logo, a insuficiência cardíaca congestiva pode desenvolver-se pelos efeitos hemodinâmicos imediatos da confecção da fistula arteriovenosa na insuficiência renal crônica<sup>11</sup>.

Imediatamente após a criação de uma fistula arteriovenosa em pacientes renais crônicos, há 10-20% de aumento no débito cardíaco, que se dá por uma redução da resistência periférica, aumento da atividade do sistema nervoso simpático (aumento da contratilidade) e do ritmo cardíaco<sup>12</sup>. Em uma semana após a confecção da fistula arteriovenosa, aumenta o volume circulante, resultando em aumento da veia cava inferior<sup>13</sup>. O peptídeo natriurético atrial aumenta ao máximo pelo 10<sup>o</sup> dia da confecção da fistula arteriovenosa, tanto pelo aumento da pressão transmural atrial quanto ventricular, o que pode ser predito como em um estado de hipervolemia. Iwashima *et al*<sup>13</sup> mostraram uma correlação significativa entre o aumento do peptídeo natriurético atrial e do débito cardíaco, com manutenção da hipertrofia de miócitos atriais que estimulam a liberação do peptídeo natriurético atrial. Há também redução nos níveis de renina plasmática e aldosterona<sup>14</sup>. A diminuição da resistência vascular sistêmica explica a redução inicial da pressão sanguínea diastólica e sistólica após a criação da fistula arteriovenosa. A elevação da pressão ventricular esquerda acontece pelo aumento da liberação do peptídeo natriurético atrial. O aumento no peptídeo natriurético atrial é correlacionado com as características ecocardiográficas que são consistentes com a disfunção diastólica (aumento precoce do diâmetro atrial)<sup>13</sup>.

O endotélio tem um papel ativo no remodelamento vascular pela secreção de várias substâncias vasoativas (óxido nítrico, prostaciclina, endotelina 1) e fatores de crescimento em resposta às alterações no fluxo e es-



trêsse de cisalhamento vascular. A criação da fístula é um excelente exemplo do benefício do remodelamento vascular em larga escala. O aumento do fluxo sanguíneo altera o estresse de cisalhamento no endotélio e promove a produção de substâncias como o fator transformador de crescimento e o óxido nítrico que dilata o lúmen dos vasos e que se manifesta clinicamente pela fístula madura. Alternativamente, o remodelamento pode também produzir efeitos deletérios como, por exemplo, o desenvolvimento de proliferação neointimal e a hiperplasia em resposta à lesão vascular<sup>11</sup>.

MacRae *et al* mostraram que a maioria das estenoses venosas de pacientes renais crônicos acompanhados pelo seu grupo ocorre na junção da veia cefálica e subclávia<sup>15</sup>. Desde que esses vasos não tenham sido canulados por cateteres, essas estenoses não podem ser atribuídas à inserção de cateter e subsequente lesão vascular. Além do mais, eles encontraram entre os pacientes com fístula arteriovenosa 5% de estenose de veia central sem nenhuma história de inserção de cateter<sup>15</sup>. Esse achado, e o fato de que há alta correlação entre a localização da estenose e a fístula ipsilateral, sugere que o fluxo hemodinâmico alterado devido à fístula pode resultar em lesão endotelial e remodelamento vascular, levando à estenose em certos pacientes. Isso pode ser especialmente verdade na junção da veia cefálica-subclávia, dada a curva anatômica desse local que leva ao aumento natural do fluxo turbilhonado na ausência de fístula arteriovenosa. Claramente mais estudos são necessários para correlacionar a associação entre fístulas arteriovenosas e o desenvolvimento de estenose venosa.

Estudos a longo prazo são limitados, mas sugerem que, apesar das principais vantagens das fístulas arteriovenosas, outras alternativas de acesso vascular podem ser importantes naqueles indivíduos com conseqüências hemodinâmicas graves<sup>16</sup>.

Apesar das alterações no remodelamento hemodinâmico e cardíaco associado à fístula arteriovenosa, essa ainda é o tipo de acesso preferível. Para muitos estudos a compreensão da associação entre fístulas arteriovenosas e evolução cardiovascular permanece incompleta devido à natureza não-homogênea de nossos pacientes, sua fisiologia e os critérios de inclusão/exclusão. Mais pesquisas são necessárias para examinar os efeitos das fístulas arteriovenosas em pacientes com condições cardíacas associadas, como a doença cardíaca isquêmica ou outros tipos de comprometimento da função cardíaca.

Devido ao potencial impacto das fístulas arteriovenosas na função cardíaca, a avaliação do coração deve ser realizada nos pacientes antes de realizá-las. Reavaliações regulares também são necessárias em pacientes com doença cardíaca e fístulas arteriovenosas, o que pode contribuir para nosso entendimento das suas conseqüências cardiovasculares. Foley *et al*<sup>16</sup> mostraram um estudo prospectivo de quatro anos, com a realização de ecocardiogramas em série, em 29 pacientes. Eles não só demonstraram que um alargamento do ventrículo esquerdo comumente ocorre no início da diálise, como também observaram que a dilatação progressiva do ven-

trículo esquerdo com hipertrofia miocárdica continua progredindo com o tempo. Apesar da otimização do manejo de líquidos e hipertensão com a diálise, mais crescimento do ventrículo esquerdo ocorre durante o primeiro ano de diálise. Compensação do ventrículo esquerdo, se bem-sucedida, finalizará logicamente a lenta taxa de dilatação do ventrículo. Certamente, é biologicamente plausível que os efeitos hemodinâmicos das fístulas arteriovenosas resultem na dilatação do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca.

Pacientes com uma fístula muito desenvolvida e com alto fluxo devem ser acompanhados com ecocardiogramas regulares para observar as alterações no diâmetro da parede ventricular esquerda e monitorizar a hipertrofia ventricular esquerda. Essa abordagem foi recentemente sugerida pelas diretrizes da evolução e manejo da doença cardiovascular em pacientes em hemodiálise do K/DOQI<sup>17</sup>. Em pacientes com fístulas de alto fluxo (fluxo maior que 2L/min) e aumento do diâmetro da parede ventricular esquerda, sugere-se que haja um procedimento para a redução na fístula arteriovenosa, desde que eles tenham risco de desenvolver insuficiência cardíaca<sup>11</sup>. Isso porque devemos reconhecer o fato de que a falência cardíaca crônica é a mais importante causa de morte cardiovascular em pacientes em diálise. Além disso, sugere-se que em pacientes com doença cardíaca isquêmica grave (classe III de angina instável) deva-se evitar a confecção da fístula arteriovenosa, se a isquemia de base não for tratada. Pacientes com fístula arteriovenosa que desenvolvem piora da doença cardíaca isquêmica, apesar da otimização da medicação e da intervenção cirúrgica, requer a ligação dessa<sup>11</sup>.

É claro que a fístula arteriovenosa é superior a cateteres e enxertos devido à menor ocorrência de trombose e complicações cardiovasculares. Essas observações podem ser importantes no contexto de nova evidência da associação entre riscos cardiovasculares e inflamação. Devido à dificuldade de interpretar observações retrospectivas, há necessidade de estudar a história natural do tipo de acesso vascular em um número grande de pacientes para melhorar nossa compreensão dessa complexa área.

### HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

Doença cardiovascular é a maior causa de morte em pacientes em hemodiálise<sup>18,19</sup>. Constantemente, novos fatores vêm sendo associados a essa mortalidade<sup>20,21</sup>.

Em relação ao impacto da confecção da fístula arteriovenosa sobre a circulação pulmonar, não existem muitos dados na literatura. Em um estudo realizado em 2003 apontou-se prevalência de hipertensão pulmonar de 40% em 58 pacientes em hemodiálise por fístula arteriovenosa. Esse estudo usou a pressão sistólica da artéria pulmonar (maior que 35mmHg) aferida no ecocardiograma, como critério diagnóstico de hipertensão pulmonar. Cinco pacientes em diálise peritoneal foram estudados e nenhum apresentou hipertensão pulmonar.



Nesse mesmo estudo, foi mostrada melhora significativa dos valores de pressão da artéria pulmonar e do débito cardíaco após o fechamento da fístula e do transplante renal<sup>22</sup>.

Existem, na literatura, algumas hipóteses para explicar a relação entre fístula arteriovenosa e hipertensão pulmonar, no entanto, esses dados não configuram, até o momento, um mecanismo fisiopatológico definitivo<sup>23</sup>.

Os efeitos hemodinâmicos da fístula arteriovenosa já ocorrem logo após sua confecção, com elevações do débito cardíaco da ordem de 20%<sup>12</sup>. A hipótese fisiopatológica consiste na incapacidade da circulação pulmonar em se adaptar ao aumento do débito cardíaco devido ao aumento do tônus vascular.

Um estudo publicado<sup>23</sup> em 2005 analisou a característica da circulação do paciente em hemodiálise baseado na dosagem de uma substância vasoconstritora (endotelina 1) e vasodilatadora (óxido nítrico) e os relacionou com o surgimento de hipertensão pulmonar. Esse estudo mostrou redução significativa dos valores de metabólitos de óxido nítrico (NO<sub>2</sub> e NO<sub>3</sub>) e pacientes em hemodiálise com hipertensão pulmonar, quando comparados com pacientes em hemodiálise sem hipertensão pulmonar. Não foram observadas alterações em relação à endotelina 1.

A diminuição dos metabólitos de óxido nítrico causaria aumento de tônus vascular, nestes pacientes, diminuindo a capacidade de adaptação da circulação pulmonar com o aumento do débito cardíaco imposto pela confecção da fístula arteriovenosa. Este é mecanismo fisiopatológico proposto por Abassi *et al*<sup>24</sup> para explicar a hipertensão pulmonar em pacientes em hemodiálise por fístula arteriovenosa.

## CONCLUSÃO

Desenvolver um acesso venoso para hemodiálise com o menor número de complicações possíveis é um desafio árduo, porque dificilmente um paciente com acesso, no caso a fístula arteriovenosa, estará livre de alterações hemodinâmicas. Desse modo, é necessário que essas alterações sejam bem estudadas para que possam ser desenvolvidos meios de preveni-las ou tratá-las.

A hipertensão pulmonar parece ser uma complicação prevalente, mas ainda faltam estudos para identificar seu efeito na qualidade de vida, assim como na mortalidade de nossos pacientes.

Apesar do mecanismo proposto, ainda existem questões a serem esclarecidas em relação à fisiopatologia da hipertensão pulmonar nos pacientes com fístula arteriovenosa e mais estudos são necessários para melhor compreender essa relação, bem como elaborar meios para a prevenção dessa complicação melhorando a qualidade do tratamento dialítico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.
2. Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension: an overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001; 22: 509-515.
3. Chen YF, Oparil S. Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed. *Am J Med Sci* 2000; 320: 223-232.
4. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D *et al*. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-1739.
5. Morris ST, Jardine AG. The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 2000; 13: 96-105.
6. Farber HW, Loscalzo J. Mechanisms of disease pulmonary artery hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-1665.
7. Dhingra R, Young E, Hulbert-Shearon T *et al*. Type of vascular access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 60: 1443-1451.
8. Pastan S, Soucie J, McClellan W. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 620-626.
9. Abbott K, Trespalacios F, Agodoa L. Arteriovenous fistula use and heart disease in long term elderly hemodialysis patients: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II. *J Nephrol* 2003; 16: 822-830.
10. Xue J, Dahl D, Ebben J, Collins A. He association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1013-1019.
11. Jennifer M, MacRae J, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: A cause for concern? *Semin Dial* 2006; 19: 349-352.
12. Guyton A, Sagawa K. Compensations of cardiac output and other circulatory functions in areflex dogs with large AV fistulas. *Am J Physiol* 1961; 200: 1157-1163.
13. Iwashima Y, Horio T, Takami Y *et al*. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 974-982.
14. Ori Y, Korzets A, Katz M *et al*. Hemodialysis arteriovenous access: a prospective hemodynamic evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 1: 94-97.
15. MacRae J, Ahmed A, Johnson N *et al*. Central vein stenosis: a common problem among hemodialysis patients. *ASAIO J* 2005; 51: 77-81.
16. Foley R, Parfrey P, Kent G *et al*. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-1725.
17. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: S16-S153.
18. Locatelli F, Bommer J, London GM *et al*. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-468.
19. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-513.
20. Dhingra R, Young E, Hulbert-Shearon T *et al*. Type of vascular access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1443-1451.
21. Pastan S, Soucie J, McClellan W. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 620-626.
22. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A *et al*. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123: 1577-1582.
23. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R *et al*. The pathogenesis of pulmonary hypertension in hemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1686-1692.
24. Abassi ZA, Bishara B, Karram T *et al*. Adverse effects of pneumoperitoneum on renal function; involvement of the endothelin and nitric oxide systems. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R842-R850.

# CONTROLE DO VOLUME INTRAVASCULAR DOS PACIENTES EM DIÁLISE COM A MONITORIZAÇÃO DO VOLUME SANGÜÍNEO E OUTRAS TECNOLOGIAS

Érika Bevilaqua Rangel  
Bento F. Cardoso dos Santos



## INTRODUÇÃO

O “peso seco” na hemodiálise é definido como o peso no qual o paciente se encontra mais próximo do estado de hidratação normal sem apresentar sintomas indicativos de hipervolemia ou hipovolemia tanto durante quanto após a diálise. Quando o “peso seco” é atingido, o volume extracelular equipara-se a uma pessoa normal. Contudo, a hipervolemia pode estar presente mesmo antes da manifestação clínica do edema.

Os dados que sugerem hipervolemia incluem<sup>1</sup>:

- a) História clínica – ingestão excessiva de sal e de líquidos, além de dispnéia e cefaléia.
- b) Sinais – ausência de queda de pressão com a mudança postural, aumento da pressão arterial sistêmica, aumento do peso, turgência jugular, edema.
- c) Radiografia de tórax – aumento do índice cardiotorácico.
- d) Dados laboratoriais – valores diminuídos do hematócrito, das proteínas totais e da albumina sérica.

Por outro lado, os dados que sugerem hipovolemia são<sup>1</sup>:

- a) História clínica – diarreia, vômitos, uso de diurético, câimbras, tontura.
- b) Sinais – hipotensão arterial, hipotensão postural, redução do peso, ausência de turgência jugular, ausência de edema.
- c) Radiografia de tórax – índice cardiotorácico normal.
- d) Dados laboratoriais – valores aumentados do hematócrito, das proteínas totais e da albumina sérica.

A importância de se atingir o “peso seco” inclui a diminuição da prevalência da hipertrofia do ventrículo esquerdo e da insuficiência cardíaca congestiva, além da redução da inflamação crônica presente nos pacientes hipervolêmicos em diálise. Muitas tentativas para reduzir o “peso seco”, no entanto, resultam em complicações intradialíticas, como câimbras e hipotensão arterial.

A incidência de hipotensão arterial intradialítica varia de menos de 5% a 40%, incluindo tanto os casos de hipotensão sintomática quanto assintomática<sup>2</sup>. É mais comum nos pacientes diabéticos e nos pacientes idosos<sup>2</sup>. Vários são os mecanismos envolvidos em sua ocorrência, mas certamente a hipovolemia é um dos principais fatores. Durante a hemodiálise, ocorre remoção do líquido do compartimento intravascular devido ao estabelecimento da ultrafiltração. A taxa de remoção pode superar àquela do *refilling* a partir dos espaços extra e intracelulares e levar à hipotensão arterial. A redução das pressões de enchimento cardíaco desencadeia o aumento da resposta do sistema nervoso simpático, mas em alguns pacientes esse mecanismo compensatório não é adequado. Dessa forma, pode ocorrer o reflexo cardio-depressor de Bezold-Jarisch, que está presente principalmente quando há isquemia miocárdica inferior. É caracterizado pela menor sensibilidade dos barorreceptores e pela menor atividade do sistema nervoso simpático associada ao aumento da resposta parassimpática, o que leva à hipotensão arterial e à bradicardia<sup>2</sup>.

Contudo, outros mecanismos envolvidos na ocorrência da hipotensão arterial intradialítica incluem a

resposta ineficaz do aumento do tônus arteriolar e a redução da função ventricular esquerda, que são caracterizados pelo menor aumento do índice de resistência periférica e pela maior redução do índice de volume sistólico na vigência da hipotensão<sup>3</sup>.

Várias estratégias têm sido desenvolvidas com o intuito de minimizar a ocorrência de hipotensão intradialítica, tais como o uso do dialisato com baixas temperaturas<sup>4,5</sup>, a administração da midodrina<sup>4</sup>, a utilização dos perfis de sódio e de ultrafiltração<sup>6</sup> e a administração da vasopressina<sup>7</sup>.

Além disso, a determinação do volume sanguíneo com o módulo BVM (*blood volume monitor*) nos pacientes em hemodíalise pode minimizar a ocorrência de complicações intradialíticas e adequar o "peso seco". Outras estratégias que também podem ser utilizadas incluem a dosagem dos peptídeos natriuréticos, a determinação do diâmetro da veia cava inferior e a análise da bioimpedância.

## AVALIAÇÃO DO VOLUME SANGÜÍNEO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

### PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

O BNP (*brain natriuretic peptide*) pertence à família dos peptídeos natriuréticos, que incluem também o peptídeo natriurético atrial (ANP, *atrial natriuretic peptide*) e a urodilatina. O BNP é secretado principalmente pelos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo e também em algumas regiões cerebrais, estando aumentado, portanto, nas situações de expansão volêmica, como as insuficiências cardíaca congestiva, renal e hepática<sup>8,9</sup>.

O BNP é sintetizado como um pró-hormônio e clivado durante a transferência através das membranas dos cardiomiócitos em duas formas: a forma ativa do BNP (cadeia de peptídeo de 32 de aminoácidos e peso molecular de 3,4kDa) e o fragmento biologicamente inativo proBNP (*N-terminal pro BNP*, NT-proBNP, cadeia de peptídeo de 76 aminoácidos e peso molecular de 8,5kDa)<sup>8</sup>. Dessa forma, os valores séricos do NT-proBNP são maiores que os valores do BNP.

Os peptídeos natriuréticos estão envolvidos na vasodilatação, no aumento da filtração glomerular e na promoção da natriurese para manter a homeostase volêmica<sup>9</sup>. Dessa forma, podem ser utilizados tanto para o diagnóstico quanto para a avaliação terapêutica de distúrbios cardiovasculares, principalmente na insuficiência cardíaca descompensada<sup>9</sup>.

A utilização dos peptídeos natriuréticos para a avaliação da volemia nos pacientes com insuficiência renal crônica é limitada por vários aspectos, como a alta prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e o fato de o *stretch* ventricular ser determinado principalmente pelo volume intravascular em detrimento da disfunção cardíaca<sup>9</sup>. Além disso, os valores do BNP são influenciados pela remoção durante a hemodíalise<sup>8</sup>.

Em pacientes renais crônicos em fase pré-dialítica, os valores do BNP e do NT-proBNP têm uma correla-

ção inversa com o *clearance* de creatinina<sup>10,11</sup>, de modo que para cada 10mL/min/1,73m<sup>2</sup> (0,17mL/s) existe um aumento de 20,6% nas concentrações do BNP e, de modo mais intenso, nas concentrações do NT-proBNP (37,7%)<sup>11</sup>. E, na fase pré-dialítica, também há correlações dos peptídeos natriuréticos com a hipertrofia do ventrículo esquerdo e com o índice de massa do ventrículo esquerdo<sup>11</sup>, além da fração de ejeção do ventrículo esquerdo<sup>10</sup>. Além disso, o BNP e o NT-proBNP são também preditores da evolução para o estágio 5 da insuficiência renal crônica<sup>11,12</sup>, estando o NT-proBNP associado ao maior risco<sup>12</sup>.

Um estudo que avaliou a dosagem do BNP em pacientes em hemodíalise mostrou que os valores pré e pós-díalise decrescem da primeira para a terceira sessão de diálise da semana de 434 para 343pg/mL, de 347 para 231pg/mL e de 249 para 202pg/mL, respectivamente, mas sem correlação com os valores do peso e das médias de pressões arteriais sistólica e diastólica pré e pós-díalise<sup>13</sup>. A falta de correlação dos parâmetros clínicos com os valores do BNP pode ser explicada, pelo menos em parte, pela variação do volume plasmático, mesmo que esse não tenha variado de modo significativo<sup>13</sup>.

Os maiores valores do BNP são encontrados, contudo, nos pacientes em diálise com disfunção sistólica, especialmente naqueles pacientes com fração de ejeção menor que 50%<sup>8,10,13</sup>. Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com *clearance* de creatinina menor do que 85mL/min (equação de Cockcroft-Gault), os valores do BNP apresentam também correlação inversa com a filtração glomerular<sup>10</sup>.

Além do BNP, o NT-proBNP é liberado em resposta ao aumento do volume intravascular em pacientes com insuficiência cardíaca e também com insuficiência renal crônica tanto na fase pré-dialítica quanto dialítica<sup>8,10,14,15</sup>.

Para valores do NT-proBNP maiores que 450pg/mL associados a idade inferior a 50 anos e valores maiores que 900pg/mL para idade maior ou igual a 50 anos, a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com *clearance* de creatinina maior que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> são 85% e 88%, respectivamente<sup>14</sup>. Para valores do *clearance* de creatinina menores que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, os níveis do NT-proBNP acima de 1.200pg/mL têm sensibilidade e especificidade de 89% e 72% para o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, respectivamente<sup>14</sup>.

O NT-proBNP encontra-se elevado previamente à sessão de hemodíalise (4.079pg/mL *vs.* 2.759pg/mL) e tem correlação positiva com a hipertrofia do ventrículo esquerdo e correlação negativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com a diurese e com a adequação da hemodíalise avaliada pelo Kt/V<sup>15</sup>.

Tanto o BNP quanto o NT-proBNP são preditivos de mortalidade em pacientes em hemodíalise<sup>15</sup>. No trabalho de Madsen *et al*<sup>15</sup>, tanto os valores pré-díalise quanto os valores pós-díalise do NT-proBNP foram preditores de mortalidade, além da idade. E na fase pré-dialítica o NT-proBNP parece ser um preditor mais fidedigno de mortalidade do que o BNP<sup>14,16</sup>.

O tipo de membrana utilizada na hemodiálise também influencia os valores dos peptídeos natriuréticos, de modo que durante a sessão de hemodiálise as membranas de baixo fluxo estão associadas à redução do BNP, embora os valores do NT-proBNP aumentem<sup>8</sup>. Por outro lado, as membranas de alto fluxo estão associadas à redução tanto do BNP quanto do NT-proBNP<sup>8</sup>. Essa diferença pode ser atribuída ao fato de o peso molecular do NT-proBNP (8,5kDa) ser maior do que o do BNP (3,4kDa) e, dessa forma, o NT-proBNP seria apenas removido pelas membranas de alto fluxo. Contudo, os mecanismos que levam ao aumento do NT-proBNP durante a hemodiálise com membranas de alto fluxo ainda requerem mais estudos, embora a mudança dos seus níveis pareça sofrer influência também do sexo, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da duração da sessão da hemodiálise<sup>8</sup>.

Contudo, a maior aplicabilidade da dosagem dos peptídeos natriuréticos é ser um marcador de prognóstico para os pacientes com disfunção cardíaca, sendo bastante limitado para a determinação do “peso seco”.

### BVM (BLOOD VOLUME MONITOR)

O BVM (*blood volume monitor*) permite a monitorização não-invasiva do volume sanguíneo durante a hemodiálise, possibilitando o ajuste na taxa de ultrafiltração de acordo com a queda no volume relativo de sangue (RBV, *relative blood volume*)<sup>17,18</sup>. O BVM baseia-se no fato de que as concentrações das proteínas totais, da hemoglobina e das proteínas plasmáticas sofrem alterações durante a hemodiálise, de modo que à medida que o líquido é removido do espaço intravascular a concentração daqueles componentes aumenta, o que é registrado pelo sensor ultra-sônico do BVM conectado à linha arterial (Fig. 54.1). Dessa forma, a cada sessão de hemodiálise é gerada uma curva com os valores do RBV,

da hemoglobina e do hematócrito. É descrita uma acurácia de  $\pm 2,9\%$  para o hematócrito e de  $\pm 0,8\text{g/dL}$  para a hemoglobina na comparação dos valores fornecidos pelo BVM com aqueles calculados no laboratório<sup>17</sup>.

O valor do RBV crítico, ou seja, aquele valor abaixo do qual há risco de hipotensão arterial, pode ser definido pela fórmula descrita por Barth *et al*<sup>18</sup>, que leva em conta a idade, o volume ultrafiltrado, o peso do paciente, a presença de arritmia e a insuficiência cardíaca congestiva. Pode também ser definido pela análise das curvas obtidas e adequação empírica durante a sessão de hemodiálise, com ajustes de 1 a 2% em cada sessão de hemodiálise. Conforme relato de Barth *et al*<sup>18</sup>, o RBV pode apresentar uma variabilidade interindividual de 71 a 98% e intra-individual de menos de 5% em mais de 70% pacientes, sendo em média  $88,7 \pm 6,2\%$ .

A determinação do RBV crítico sugerido por Barth *et al*<sup>18</sup> é baseada na seguinte fórmula:

$$97,8 - 0,08 (\text{pressão diastólica média no início da diálise, em mmHg}) - 1,4 (\text{volume de ultrafiltração, em litros/peso do paciente, em quilogramas}) + 0,05 (\text{idade, em anos}) + 1,5 (\text{arritmia}) + 0,2 (\text{insuficiência cardíaca congestiva})$$

onde é atribuído o valor “0” se arritmia ou insuficiência cardíaca congestiva estão ausentes e “1” se arritmia ou insuficiência cardíaca congestiva estão presentes.

### Utilização do BVM

O BVM permite o estabelecimento do “peso seco” e, conseqüentemente, tem impacto na redução das complicações crônicas da hipervolemia, como hipertensão arterial, hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo, além de insuficiência cardíaca congestiva<sup>19,20</sup>. A otimização do “peso seco” está associada também à melhora na qualidade de vida<sup>21</sup>.

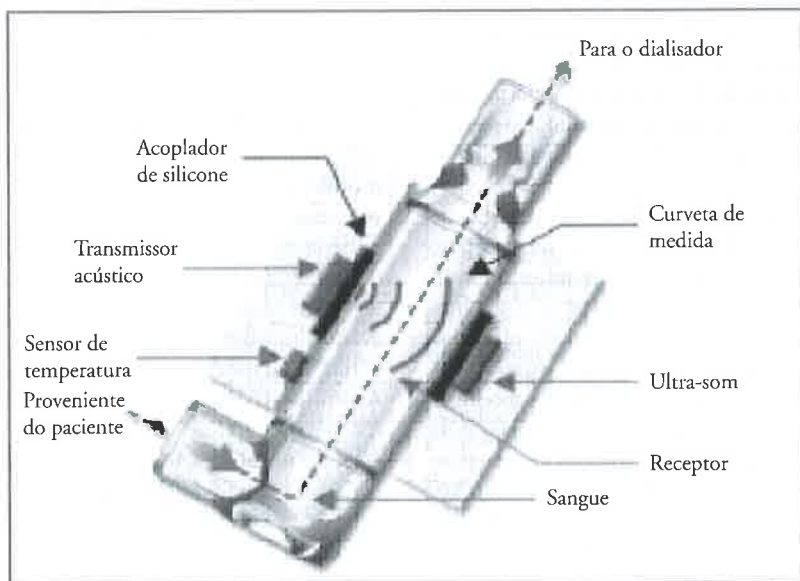


Figura 54.1 – Visão esquemática do módulo BVM (*blood volume monitor*) acoplado à máquina de hemodiálise.



Dessa forma, o uso do BVM vem-se tornando uma ferramenta cada vez mais útil para a monitorização não-invasiva do volume sanguíneo durante a hemodiálise. Nos procedimentos dialíticos em que a taxa de ultrafiltração é ajustada de acordo com os valores do RBV, há diminuição da frequência de hipotensão intradialítica<sup>18,22,23</sup>. Os pacientes que apresentam maior ocorrência de hipotensão intradialítica beneficiam-se mais da utilização do BVM, uma vez que o impacto da redução dos eventos morbidos intradialíticos é maior em relação aos indivíduos com menor incidência desses eventos<sup>22,23</sup>. O ajuste do volume ultrafiltrado pode também ser determinado pelo valor do hematócrito gerado pelo monitor, de modo que, quando estabelecido em 2 unidades abaixo do limite, há redução de duas vezes das intercorrências intradialíticas<sup>24</sup>.

Em comparação aos procedimentos de hemodiálise que não utilizam a monitorização do volume sanguíneo, o uso do BVM esteve associado também à menor ocorrência de taquicardia durante a diálise<sup>23</sup>. Acredita-se que a redução da incidência de eventos morbidos intradialíticos com a utilização do BVM se deva principalmente à maior estabilidade do RBV durante a diálise, de modo que quedas abruptas do RBV são claramente evitadas<sup>22</sup>.

Nossa experiência inicial no Centro de Diálise Einstein com o BVM mostrou ser possível ajustar o "peso seco" dos pacientes sem eventos morbidos intradialíticos, bem como naqueles com hipotensão arterial sintomática e câimbras<sup>25</sup>. Houve redução do "peso seco" em média de  $2,6 \pm 1,7$ kg em 12 pacientes, o que esteve de acordo com Steuer *et al*<sup>26</sup>. Além disso, o uso do BVM permitiu a programação de perfis de ultrafiltração mais adequados para aqueles pacientes em que o *refilling* não ocorre de forma eficaz, como nos pacientes diabéticos e naqueles com reserva miocárdica comprometida. Em nosso estudo, o ajuste empírico do RBV crítico, houve uma pequena taxa de complicações durante as sessões de hemodiálise (3%), de modo que na maioria dos casos foi realizada redução do "peso seco" sem intercorrências<sup>25</sup>. A utilização de perfis de ultrafiltração foi uma ferramenta útil para a remoção de líquido em nossos pacientes diabéticos, o que permitiu a redução de 1 a 6kg no "peso seco"<sup>25</sup>.

Outras estratégias que podem ser associadas ao BVM com a finalidade de otimizar o ajuste do "peso seco" incluem a monitorização do diâmetro ou do índice de colapsabilidade da veia cava inferior<sup>19,27-36</sup> e a bioimpedância<sup>7,19,21</sup>, além da dosagem dos níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos cerebral e atrial<sup>29,33</sup>. A redução dos valores da relação do volume extracelular/água corporal total, acessados pela bioimpedância, e da redução do diâmetro da veia cava inferior foram mais evidentes nos pacientes que apresentaram queda do volume sanguíneo durante a diálise<sup>19,28,29,33,34</sup>. A utilização desses dois métodos é mais sensível para avaliação do volume sanguíneo do que a determinação dos peptídeos natriuréticos, embora esses últimos sejam bons marcadores de doença cardiovascular, conforme já descrito<sup>31,33,35</sup>.

Reddan *et al*<sup>36</sup> relataram maior número de interações e maior mortalidade nos casos em que foi utilizada monitorização do volume sanguíneo em comparação à monitorização convencional, tanto por causas cardiovasculares quanto por causas relacionadas ao acesso vascular nos pacientes renais crônicos em hemodiálise ambulatorial. Contudo, algumas considerações devem ser feitas em relação a esses achados. Inicialmente, o tempo de seguimento dos pacientes foi relativamente curto, isto é, seis meses. Embora os autores tenham relatado os valores da hemoglobina e do hematócrito pré-diálise, não o fizeram em relação aos valores pós-diálise. A monitorização *on line* da hemoglobina fornecida pelo BVM pode ser utilizada como uma ferramenta para ajuste da eritropoetina<sup>37</sup>. Dessa forma, no trabalho de Reddan *et al*<sup>36</sup>, o aumento das intercorrências cardiovasculares nos pacientes com monitorização do RBV pode ser atribuída a maior hemoconcentração no período pós-diálise, o que pode ter contribuído para o aumento dos eventos cardiovasculares. Contrapondo ainda os dados de Reddan *et al*<sup>36</sup>, outros autores descrevem que a manutenção dos valores da pressão sistólica elevados ou seu aumento durante a hemodiálise teriam maiores taxas de mortalidade cardiovascular e de internações<sup>38</sup>.

### RBV crítico

No Centro de Diálise Einstein, nosso estudo mostrou que a comparação do valor do RBV crítico definido empiricamente em relação ao RBV crítico obtido pela fórmula proposta por Barth *et al*<sup>18</sup> sugeriu haver uma discrepância nos dois métodos ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,63$ ), de modo que 65% dos pacientes obtiveram um valor menor do RBV definido empiricamente em comparação ao calculado pela fórmula<sup>25</sup>. Contudo, nosso estudo incluiu um número relativamente pequeno de pacientes e de observações (177 sessões de hemodiálise em 14 pacientes), de modo que em uma população maior talvez possa ser encontrada correlação melhor. Da mesma forma, mais estudos são necessários para validar o uso do RBV crítico definido empiricamente em uma série de sessões de hemodiálise subsequentes, bem como aqueles obtidos pela fórmula preestabelecida.

Além disso, em pacientes idosos e com várias comorbidades, a fórmula proposta por Barth *et al*<sup>18</sup> pode superestimar o valor do RBV crítico. Outro aspecto que poderia explicar a diferença nos valores atingidos do RBV crítico seria o fato de termos tentado estabelecer o "peso seco" em quase todos os pacientes, mesmo aqueles sem eventos morbidos intradialíticos, o que pode ter gerado várias mudanças no volume de líquido ultrafiltrado. Assim, o RBV crítico calculado pela fórmula, talvez, tenha maior aplicabilidade nos casos com menores variações de ultrafiltração. Da mesma forma, os pacientes em anasarca podem mobilizar mais líquido do extravascular para compensar o *refilling* e, conseqüentemente, o risco de hipotensão pode ser superestimado. E, finalmente, a fórmula proposta por Barth *et al*<sup>18</sup> não contempla o tempo de diálise e outras estratégias que podem minimizar o risco de hipotensão, como a tempera-

tura mais baixa do dialisato e o uso de perfis de ultrafiltração, que foram utilizados EM nosso estudo. Outras variáveis que interferem nos valores do RBV incluem a transfusão de sangue durante a hemodiálise e a administração de soro fisiológico nos casos em que a anticoagulação está contra-indicada, além da utilização de noradrenalina, já que nesse último caso ocorre diminuição do RBV devido ao aumento do tônus arteriolar<sup>39</sup>.

#### DIÂMETRO DA VEIA CAVA INFERIOR

O diâmetro da veia cava inferior durante a expiração e sua colapsabilidade permitem também a avaliação do volume intravascular, uma vez que têm correlação com a pressão venosa central, e a detecção da hipervolemia, assim como da hipovolemia<sup>1,19,28,29</sup>. Refletem, portanto, o volume intravascular e não o intersticial, variando também com a função cardíaca. O principal determinante do diâmetro da veia cava inferior na expiração, tanto durante quanto após a diálise, é o volume de ultrafiltração, já que esse diâmetro apresenta correlação linear com o volume de sangue circulante<sup>28</sup>. A recuperação do diâmetro da veia cava inferior e do volume de sangue circulante apresenta correlação, por sua vez, com o aumento da concentração da proteína sérica e é dependente do *refilling* plasmático<sup>28</sup>.

Como o *refilling* ocorre lentamente tanto durante quanto após a diálise, recomenda-se que o diâmetro da veia cava inferior seja realizado pelo menos 2 horas após o término da sessão, já que sua determinação logo após a diálise pode superestimar a ultrafiltração e subestimar o volume extracelular<sup>1,19</sup>. Dessa forma, as mudanças no seu diâmetro refletem as mudanças no volume sanguíneo.

Nos pacientes hipertensos, seu diâmetro medido após a sessão da hemodiálise é maior do que nos pacientes normotensos, sugerindo que a hipertensão seja secundária, dentre outros fatores, à hipervolemia<sup>19</sup>.

A análise do diâmetro da veia cava inferior é um método mais sensível que a dosagem nos peptídeos natriuréticos para a determinação do volume sanguíneo circulante nos pacientes em hemodiálise<sup>31</sup>. Apresenta correlação positiva com as variáveis obtidas pela bioimpedância, como a relação volume extracelular/água corporal total, volume extracelular ajustada para a altura e volume intracelular/volume extracelular<sup>40</sup>.

Em um grupo de pacientes monitorizados com BVM e com três padrões de curva, a saber, redução do RBV (50% dos pacientes), curva estável do RBV (32% dos pacientes) e platô com duração variável seguido de um decréscimo (18% dos pacientes), ocorre redução no diâmetro da veia cava inferior em torno de 14% em todos os grupos, exceto naquele com a curva estável do RBV, o que mostra uma concordância entre os dois métodos de avaliação para a estimativa do "peso seco"<sup>29</sup>. Da mesma forma, nos grupos com queda da curva do RBV, a relação do volume extracelular/água corporal total, avaliada pela bioimpedância, tanto pré-diálise quanto pós-diálise, encontra-se menor nos grupos com queda da curva do RBV em relação ao grupo com curva estável<sup>29</sup>.

A função renal residual nos pacientes em hemodiálise deve ser levada em conta na análise não só dos peptídeos natriuréticos, mas também na determinação do diâmetro da veia cava inferior<sup>30</sup>. Assim, o diâmetro da veia cava inferior medido durante a expiração nos pacientes não-oligúricos no período pré-diálise foi  $14,2 \pm 1$  mm e pós-diálise  $11,9 \pm 0,9$  mm, de modo que esse valor pós-diálise não deve ser interpretado como hipervolemia e sim como uma boa estimativa do valor do "peso seco", uma vez que nos pacientes oligúricos em hemodiálise o diâmetro da veia cava inferior pós-diálise foi  $8,2 \pm 0,3$  mm (*vs.*  $14,9 \pm 0,4$  mm pré-diálise)<sup>27,30</sup>.

Além da determinação da veia cava inferior, o índice de colapsabilidade ( $1 - \text{diâmetro mínimo da veia cava inferior na inspiração} / \text{diâmetro máximo da veia cava inferior na expiração}$ ), que tem uma correlação inversa com pressão venosa central, pode ser utilizado na estimativa do "peso seco" dos pacientes em hemodiálise<sup>27</sup>. Dessa forma, nos indivíduos saudáveis, o índice de colapsabilidade da veia cava inferior é de  $0,68 \pm 0,29$  mm (diâmetro da veia cava inferior na expiração e na inspiração  $16,7 \pm 3,2$  mm e  $5,7 \pm 5,4$  mm, respectivamente), enquanto para pacientes anúricos em hemodiálise os valores daquele índice foram  $0,68 \pm 0,24$  mm e  $0,94 \pm 0,09$  mm no período pré e pós-diálise, respectivamente<sup>27</sup>. Sugere-se, portanto, que os valores do diâmetro da veia cava inferior na expiração maior ou igual a 22 mm e que seu índice de colapsabilidade menor que 0,22 mm sejam compatíveis com hipervolemia associada a edema pulmonar<sup>27</sup>.

A determinação do diâmetro da veia cava inferior tem como desvantagens o fato de os resultados dependerem do operador, de o ultra-som não estar facilmente disponível, o custo e a necessidade de ser realizada após pelo menos 2 horas do término da diálise<sup>1</sup>.

#### BIOIMPEDÂNCIA

A bioimpedância permite o cálculo do volume extracelular, do intracelular e da água corporal total. Alguns conceitos são importantes para o entendimento da bioimpedância<sup>20</sup>:

**Impedância** – é a medida da oposição ao fluxo da corrente elétrica alternante e expresso como a combinação da resistência do tecido e da reactância. A impedância é baixa nos tecidos nos quais os fluidos intra e extracelulares e os eletrólitos predominam, e alta nos ossos, nos espaços que contêm ar e no tecido gorduroso. Geralmente, a impedância é proporcional à água corporal total.

**Resistência** – é a oposição à corrente de fluxo através das soluções iônicas do intra e do extracelular. É inversamente proporcional ao conteúdo de água tecidual nesses compartimentos.

**Reactância** – representa o componente capacitativo da impedância e está relacionada à energia das membranas, das organelas e das interfaces teciduais que funcionam como pequenos capacitores. Está correlacionada diretamente com a massa das células e com o fluido intracelular. Pode ser utilizada também para a avaliação do estado nutricional.

**Ângulo de fase** – reflete o tempo entre a corrente estimulatória e a voltagem gerada pela corrente alternante e é expresso em graus de mudança de fase. É visualizado pelo vetor de inclinação da relação da resistência/reactância e diminui com a perda de massa celular e com o aumento do conteúdo de água do extracelular. Como está associado à massa celular corporal, é utilizado como marcador do estado nutricional e está independentemente associado à sobrevida dos pacientes em hemodiálise.

Dessa forma, o compartimento extracelular é representado pela resistência, enquanto o intracelular é representado pela resistência e pela reactância<sup>20</sup>. A resistência intracelular é diferenciada da resistência extracelular por meio da mensuração da impedância sob diferentes frequências e pelo modelo de Cole-Cole, que representa as propriedades elétricas do corpo humano<sup>20</sup>. Assim, com frequências baixas e próximas a zero (< 10kHz), a corrente elétrica passaria apenas no compartimento extracelular, resultando em valores de reactância próximos a zero<sup>20</sup>. Da mesma forma, com frequências elevadas (> 100kHz), a reactância também se aproximaria de valores próximos a zero, de modo que a corrente passa tanto no compartimento extracelular quanto no intracelular<sup>20</sup>. Assim, os maiores valores da reactância são obtidos com frequências intermediárias (em torno de 50kHz), quando a capacitância celular é máxima e a corrente passa por ambos os compartimentos<sup>20</sup>.

Por outro lado, Piccoli *et al*<sup>41</sup> mostraram que a reactância não se aproximaria de zero com frequências baixas, uma vez que a corrente passaria pelas fibras musculares, principalmente quando a corrente elétrica é paralela a essas fibras. Dessa forma, as informações obtidas com a frequência de 50kHz seriam equivalentes às frequências altas e baixas<sup>41</sup>. Outra questão referente ao modelo de Cole-Cole é que ele não leva em conta a interface entre os eletrodos e a pele, nem o tecido subcutâneo que contém gordura e os pequenos vasos, uma vez que o modelo foi desenvolvido inicialmente para análise das células musculares.

A bioimpedância pode ser de única frequência ou de multifrequência e ambas têm aplicabilidade nos pacientes em hemodiálise<sup>20,42</sup>. No primeiro caso, é aplicada uma corrente única de 50kHz no corpo todo ou num segmento determinado, o que permite a estimativa da água corporal total. Nesse caso, os volumes intra e extracelulares são determinados por modelos de regressão múltipla associados aos dados antropométricos<sup>20,42</sup>. A bioimpedância de multifrequência baseia-se no estabelecimento de uma corrente de várias frequências (1 a 1.000kHz), daí o termo espectroscopia, permitindo a diferenciação dos compartimentos intra e extracelular<sup>20</sup>.

A bioimpedância pode ser do corpo total (pulso-tornozelo-tronco) ou de um único segmento corporal<sup>20</sup>.

Há três métodos de bioimpedância para avaliação do “peso seco”<sup>20</sup>:

1. *Slope* normovolemia/hipervolemia – baseia-se no fato de que, em condições de normovolemia, existe uma

relação linear entre o volume extracelular e o peso corporal. Dessa forma, o “peso seco” é atingido quando essa relação se aproxima do valor estabelecido para indivíduos saudáveis. Por esse método é possível reduzir a pressão arterial dos pacientes em hemodiálise, bem como 86% no uso de anti-hipertensivos<sup>43</sup>.

2. Método gráfico da resistência-reactância usando a bioimpedância do corpo total – os valores da resistência (abscissa) e da reactância (ordenada) normalizados para a altura são plotados nos eixos, sendo feita comparação com indivíduos normais (percentis 50, 75 e 90 localizados na área da elipse do gráfico). O vetor resultante representa na sua extensão a magnitude da impedância e sua inclinação reflete o ângulo de fase, o que depende do estado de hidratação e de nutrição, respectivamente. O tamanho do vetor é utilizado para a avaliação da volemia e aumenta durante a ultrafiltração, de modo que um vetor pequeno no início da hemodiálise sugere hipervolemia, especialmente se estiver fora do percentil 75. Quando o volume extracelular é normalizado para a altura e analisado pela bioimpedância de multifrequência, a sensibilidade e a especificidade para detecção de hipervolemia nos pacientes em hemodiálise são de 86% e 80%, respectivamente<sup>44</sup>. Contudo, esse método requer ainda mais estudos para sua validação, já que não está muito bem definido se os paciente após a hemodiálise devem atingir 50% ou 75% da área de referência.

3. Biompedância intradialítica contínua usando o método de um segmento (panturrilha) – baseia-se no fato de que as variações do volume extracelular na panturrilha refletem as mudanças desse compartimento em todo o corpo durante a hemodiálise. Acredita-se que o excesso do volume extracelular seja removido por último na panturrilha em relação a outras regiões, o que é atribuído ao efeito gravitacional.

Na prática, a monitorização contínua da resistência extracelular da panturrilha é avaliada no tempo zero em relação ao tempo de diálise, sendo gerado um gráfico. Quando o excesso de líquido extracelular é removido, o *slope* da curva diminui e estabiliza, indicando o tempo no qual o paciente atingiu o “peso seco”, ou seja, a ultrafiltração deve ser interrompida porque todo excesso de líquido do extracelular da panturrilha foi removido. É descrita uma variabilidade interpaciente de  $0,38 \pm 0,02\%$  no ponto da curva onde o “peso seco” é atingido e de 0 a 0,76% intrapaciente<sup>20</sup>. A monitorização permite a redução maior do “peso seco” do que aquele estabelecido clinicamente, bem como a maior redução da pressão arterial sistólica pré-diálise<sup>45</sup>. A incidência de sintomas clínicos de desidratação foi similar entre a determinação empírica do “peso seco” e aquela determinada pelo início do achatamento da curva (15%), embora maior no final da sessão da hemodiálise (46%), quando, teoricamente, o “peso seco” seria atingido pelos valores obtidos pela bioimpedância<sup>34</sup>.



Quadro 54.1 – Comparação dos métodos não-invasivos de avaliação do volume extracelular<sup>1</sup>.

Método	ANP/BNP	Diâmetro da VCI	Volume sangüíneo	Bioimpedância
Capacidade de detectar o aumento do volume extracelular	+	+	++	+++
Capacidade de detectar a diminuição do volume extracelular	0	+	+	+++
Capacidade de medir o volume plasmático	+	++	+++	0
Capacidade de medir o espaço intersticial	0	0	0	++
Acurácia	±	±	±	±
Reprodutibilidade	0	+	+	+++
Custo	±	++	++	++

ANP = atrial natriuretic peptide; BNP = brain natriuretic peptide; VCI = veia cava inferior. 0 = nulo; ± = muito baixo; + = baixo; ++ = médio; +++ = alto.

Ressalta-se, no entanto, que o achatamento da curva pode ser atingido independentemente de o “peso seco” ter sido atingido, uma vez que a remoção do líquido extracelular da panturrilha pode ser limitada devido à presença de trombose venosa profunda e de linfedema ou, simplesmente, pelo fato de a ultrafiltração ter sido interrompida.

A principal vantagem da bioimpedância, além de sua alta acurácia, é sua realização após a sessão de hemodiálise, sendo que o tempo não é um fator crítico, já que é altamente reproduzível mesmo até 120 minutos após o término da sessão<sup>45</sup>. Dessa forma, a resistência, a reatância e o ângulo de fase aumentam significativamente durante a sessão de hemodiálise devido à ultrafiltração, sendo os valores no final da sessão comparáveis aos valores após 120 minutos do seu término<sup>46</sup>. Entre uma sessão e outra de hemodiálise, contudo, ocorre redução daqueles parâmetros calculados pela bioimpedância.

A bioimpedância não permite, no entanto, prever a ocorrência de hipotensão intradiálitica<sup>46</sup>. Os pacientes com hipotensão intradiálitica apresentam um decréscimo do volume extracelular maior do que os indivíduos sem hipotensão ( $-12,44 \pm 4,22\%$  vs.  $-9 \pm 6,2\%$ , respectivamente) e um menor aumento do volume intracelular ( $+11,5 \pm 11,3\%$  vs.  $+18,4 \pm 25,2\%$ , respectivamente)<sup>46</sup>. Dessa forma, a menor redução das relações do volume extracelular/volume intracelular e do volume extracelular/água corporal total nos pacientes com hipotensão intradiálitica em relação aos pacientes sem hipotensão indica um *refilling* insuficiente do compartimento intracelular para o extracelular<sup>46</sup>. Contudo, nos pacientes sintomáticos durante a hemodiálise o método gráfico da resistência-reatância identifica, com maior precisão, os pacientes que se encontram realmente hipovolêmicos em relação à determinação isolada do volume extracelular comparada a indivíduos normais (73% vs. 18%)<sup>47</sup>. Por outro lado, aquele método gráfico também detecta alta porcentagem de hipovolemia nos pacientes assintomáticos em relação à determinação do volume extracelular (57% vs. 18%), o que certamente requer mais estudos para confirmação<sup>47</sup> (Quadro 54.1).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Charra B. Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 21-31.
- Davenport A. Intradialytic complications during hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10: 162-167.
- Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP *et al*. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol* 2005; 63: 276-283.
- Hoeben H, Abu-Alfa AK, Mahnensmith R, Perazella MA. Hemodynamics in patients with intradialytic hypotension treated with cool dialysate or midodrine. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 102-107.
- Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1883-1898.
- Zhou YL, Liu HL, Duan XF *et al*. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3231-3237.
- van der Zee S, Thompson A, Zimmerman R *et al*. Vasopressin administration facilitates fluid removal during hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 318-324.
- Racek J, Králova H, Trefil L *et al*. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c162-c172.
- Mark PB, Petrie CJ, Jardine AG. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of brain natriuretic peptide in dialysis and non-dialysis-dependent chronic renal failure. *Semin Dial* 2007; 20: 40-49.
- Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H *et al*. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005; 46: 118-123.
- Vickery S, Price CP, John RI *et al*. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 610-620.
- Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E *et al*. Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 2007; 53: 1264-1272.
- Sheen V, Bhalla V, Tulua-Tata A *et al*. The use of B-type natriuretic peptide to assess volume status in patients with end-stage renal disease. *Am Heart J* 2007; 153: 244. e1-e5.
- Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A *et al*. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-97.
- Madsen LH, Ladefoged S, Corell P *et al*. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548-554.
- deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007; 53: 1511-1519.
- Johner C, Chamney PW, Schnedlitz D, Kramer M. Evaluation of an ultrasonic blood volume monitor. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2098-2103.



18. Barth C, Boer W, Garzoni D *et al*. Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1353-1360.
19. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I *et al*. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 459-465.
20. Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW. Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 543-549.
21. Chang ST, Chen CL, Chen CC *et al*. Enhancement of quality of life with adjustment of dry weight by echocardiographic measurement of inferior vena cava diameter in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: c90-c97.
22. Germin Petrovic D. Effect of automated blood volume control on the incidence of intra-dialysis hypotension. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 17-22.
23. Garzoni D, Kusch G, Kleinoeder T *et al*. Reduced complications during hemodialysis by automatic blood volume controlled ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 16-24.
24. Steuer RR, Leyboldt JK, Cheung AK *et al*. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 525-532.
25. Rangel EB, Andreoli MCC, Matos ACC *et al*. Análise crítica dos resultados preliminares obtidos com a monitorização do volume sanguíneo em pacientes submetidos à hemodiálise convencional. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 135-142.
26. Steuer RR, Germain MJ, Leyboldt JK, Cheung AK. Enhanced fluid removal guided by blood volume monitoring during chronic hemodialysis. *Artif Organs* 1998; 22: 627-632.
27. Ando Y, Yanagiba S, Asano Y. The inferior vena cava diameter as a marker of dry weight in chronic hemodialyzed patients. *Artif Organs* 1995; 19: 1237-1242.
28. Tetsuka T, Ando Y, Ono S, Asano Y. Change in inferior vena cava diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J* 1995; 41: 105-110.
29. Lopot F, Kotyk P, Blaha J, Forejt J. Use of continuous blood volume monitoring to detect inadequately high dry weight. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 411-414.
30. Yanagiba S, Ando Y, Kusano E, Asano Y. Utility of the inferior vena cava diameter as a marker of dry weight in nonoliguric hemodialyzed patients. *ASAIO J* 2001; 47: 528-532.
31. Morishita Y, Ando Y, Ishii E *et al*. Comparison of markers of circulating blood volume in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 233-237.
32. Kraemer M, Rode C, Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1609-1620.
33. van de Pol AC, Frenken LA, Moret K *et al*. An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007; 11: 51-61.
34. Zhu F, Kuhlmann MK, Sarkar S *et al*. Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 104-109.
35. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P *et al*. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548-554.
36. Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V *et al*. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2162-2169.
37. Chesterton L, Lambie SH, Hulme LJ *et al*. Online measurement of haemoglobin concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1951-1955.
38. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V *et al*. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007; 71: 454-461.
39. Nette RW, Ie EH, Vletter WB *et al*. Norepinephrine-induced vasoconstriction results in decreased blood volume in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1305-1311.
40. Oe B, de Fijter CW, Oe PL *et al*. Diameter of inferior caval vein (VCD) and bioelectrical impedance analysis (BIA) for the analysis of hydration status in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 38-43.
41. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M *et al*. Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 67: 303-313.
42. Donadio C, Consani C, Ardini M *et al*. Estimate of body water compartments and of body composition in maintenance hemodialysis patients: comparison of single and multifrequency bioimpedance analysis. *J Ren Nutr* 2005; 15: 332-344.
43. Chamney PW, Krämer M, Rode C *et al*. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002; 61: 2250-2258.
44. van de Kerkhof J, Hermans M, Beerenhout C *et al*. Reference values for multifrequency bioimpedance analysis in dialysis patients. *Blood Purif* 2004; 22: 301-306.
45. Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004; 65: 2435-2440.
46. Koziolok MJ, Gauczinski S, Kahler E *et al*. Bioimpedance analysis and intradialytic hypotension in intermittent hemodialysis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 39-50.
47. Guida B, De Nicola L, Trío R *et al*. Comparison of vector and conventional bioelectrical impedance analysis in the optimal dry weight prescription in hemodialysis. *Am J Nephrol* 2000; 20: 311-318.

## REANÁLISE CRÍTICA DO $K_t/V$ DE URÉIA: VANTAGENS E DESVANTAGENS

Manuel Carlos Martins Castro



### INTRODUÇÃO

O conceito de diálise adequada tem-se modificado muito nas últimas três décadas em função de um maior conhecimento da fisiopatologia da insuficiência renal crônica terminal. Dessa forma, dependendo do marcador utilizado, o conceito de diálise adequada pode modificar-se. Considera-se um paciente adequadamente dialisado quando ele se encontra em equilíbrio metabólico, com ingestão protéico-calórica suficiente para permitir uma condição de eutrofia, com controle adequado da acidose metabólica, da anemia, do balanço cálcio-fósforo-paratormônio, da pressão arterial e do grau de expansão do volume de fluido do espaço extracelular.

Diante desse conceito mais amplo de diálise adequada, percebe-se que situações que afetam o paciente durante o intervalo de tempo dialítico ou interdialítico podem modificar a qualidade da diálise, provocando variações na morbidade e mortalidade do tratamento. Portanto, adequar diálise deve ser entendido como adequar o ciclo de diálise, o que significa controlar ao máximo os fenômenos que ocorrem no intervalo de tempo entre duas sessões consecutivas de diálise. Isso significa que adequar o ciclo de diálise implica modificar parâmetros do intervalo dialítico para atender às necessidades específicas observadas no intervalo interdialítico e vice-versa. Diante do exposto, seria altamente interessante que um marcador comum a esses dois intervalos de tempo pudesse ser utilizado para avaliar a qualidade do tratamento.

Desde o início da diálise, a uréia tem sido utilizada como um marcador da eficiência técnica da sessão de hemodiálise. Isto ocorreu não só porque sua dosagem é fácil, barata e reprodutível, mas também porque a concentração sérica de uréia guarda uma relação com a intensidade dos sintomas urêmicos. Por outro lado, a variação na concentração de uréia no intervalo interdialítico

pode ser utilizada para estimar a taxa de ingestão protéica do paciente, pois, na condição de equilíbrio metabólico, a geração de uréia reflete a ingestão protéica.

Esses conceitos foram fundamentais para que a comunidade nefrológica concentrasse suas atenções nas variações da concentração de uréia durante o ciclo de diálise para estimar a adequação do tratamento dialítico. Portanto, embora não seja a única maneira para quantificar a dose e a qualidade da diálise, a cinética de uréia é, sem dúvida, a principal ferramenta utilizada para essa finalidade.

Nesta revisão iremos concentrar nossa atenção na dose de tratamento oferecida no intervalo intradialítico (dose de diálise), que tem sido considerada o principal instrumento para avaliar a qualidade do ciclo de diálise. As considerações feitas neste texto aplicam-se à condição de hemodiálise três vezes por semana e não podem ser generalizadas para situações nas quais a frequência do tratamento é superior ou inferior a esse valor.

### CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE URÉIA DURANTE A HEMODIÁLISE

#### CONCEITO DE REDUÇÃO PERCENTUAL DE URÉIA

A concentração sérica de uréia sofre um decaimento exponencial durante uma sessão de hemodiálise, de tal modo que a dose do tratamento pode ser calculada por meio de equações matemáticas que relacionam a concentração de uréia pré e pós-diálise. Uma das primeiras e mais simples relações entre concentração de uréia pré e pós-diálise, utilizadas para quantificar a dose do tratamento, foi a redução percentual de uréia (RPU). A equação que descreve o fenômeno é:

$$RPU = [(C_0 - C_1)/C_0] \times 100$$

onde:  $C_0$  é a concentração de uréia pré-diálise e  $C_1$  a concentração pós-diálise.

Essa relação avalia o transporte difusional de uréia entre o fluido intravascular e o dialisato. Entretanto, embora facilmente calculada, ela não avalia a massa de uréia extraída pelo transporte convectivo, que é proporcional ao volume de ultrafiltrado durante a sessão de diálise. Por outro lado, a redução percentual de uréia na sua concepção também não leva em consideração o tempo de uma sessão de hemodiálise. Isso é um limitante para a utilização da redução percentual de uréia, principalmente após a indústria ter disponibilizado membranas de diálise com elevado coeficiente de transferência de uréia.

A utilização de uma membrana de alta eficiência para depurar o volume de fluido intravascular, o qual é relativamente pequeno, permite que em um tempo de tratamento muito reduzido se consiga atingir uma redução percentual de uréia muito elevada. Isso significa que quanto maior a eficiência do dialisador, maior será a variação percentual na concentração sérica de uréia, mesmo quando a massa extraída de uréia for pequena.

O cálculo da redução percentual de uréia utilizando a concentração  $C_1$  de uréia assume que o volume de distribuição de uréia equivale a um compartimento único, sendo o equilíbrio entre os eventuais compartimentos instantâneo. Entretanto, o volume de distribuição de uréia, que corresponde à água corporal total, distribui-se nos espaços intracelular, intersticial e intravascular. No início da sessão de hemodiálise, a concentração de uréia é semelhante nesses compartimentos. Contudo, durante uma sessão de diálise, o volume intravascular é o compartimento diretamente depurado de uréia, sendo os outros dois depurados por equilíbrio com ele. Essa transferência de uréia do intracelular para o interstício e daí para o intravascular é relativamente lenta em relação à transferência de uréia pela membrana do dialisador. Portanto, apesar da tendência ao equilíbrio intradiálítico entre os diversos compartimentos, a eficiência dos novos dialisadores permite atingir uma elevada redução percentual de uréia mesmo quando a massa extraída de uréia durante a diálise for pequena.

A longo prazo, isso pode induzir uma condição de subdiálise, apesar da obtenção de um valor elevado de redução percentual de uréia durante uma sessão de hemodiálise. Uma maneira de corrigir esse problema é utilizar a concentração de uréia de equilíbrio pós-diálise. Essa concentração se refere à concentração de uréia ao redor de 45 minutos pós-diálise, quando se presume que o equilíbrio entre os diversos compartimentos de distribuição da uréia já se esgotou<sup>1</sup>. Dessa maneira, passamos a estimar a redução percentual de uréia pós-equilíbrio (RPU<sub>eq</sub>). A equação que define essa relação é:

$$RPU_{eq} = [(C_0 - C_{eq})/C_0] \times 100$$

onde:  $C_{eq}$  é a concentração sérica de uréia de equilíbrio, colhida 45 minutos pós-diálise.

Embora essa maneira de interpretar a redução percentual de uréia possa diminuir o impacto da eficiência do dialisador na avaliação da dose de diálise, o efeito da depuração convectiva e do tempo de tratamento ainda estão presentes e não são mensurados.

Diante dessa restrição, outras formulações matemáticas estão sendo utilizadas para avaliar a dose de tratamento dialítico, englobando não só a variação na concentração de uréia pré e pós-diálise, como também o tempo de tratamento e o volume ultrafiltrado.

## CONCEITO DE Kt/V DE URÉIA

Uma maneira diferente da redução percentual de uréia para quantificar a dose de diálise é através do Kt/V de uréia. Essa relação é o produto da depuração efetiva de uréia do dialisador (mL/min) pelo tempo de tratamento (min) normalizado pelo volume de distribuição de uréia (mL). A resolução dimensional dessa equação mostra que Kt/V é um número adimensional, que exprime o número de vezes que a água corporal total foi depurada da uréia.

O cálculo adequado do Kt/V durante uma sessão de hemodiálise envolve um modelo de cinética de uréia altamente complexo e inviável para a aplicação na clínica. Conseqüentemente, diversas fórmulas foram desenvolvidas para estimar o Kt/V. Isso levou a uma grande confusão na literatura médica nefrológica, pois durante um longo período de tempo foi muito difícil interpretar os dados de diferentes centros de diálise, uma vez que os métodos de cálculos do Kt/V não eram semelhantes.

Um grande avanço na prescrição da diálise ocorreu com a padronização e aceitação generalizada da equação de Daugirdas de segunda geração para o cálculo do Kt/V de uréia<sup>2</sup>. Isso aconteceu após as diretrizes estabelecidas pela *National Kidney Foundation* (NKF-USA) em 1997<sup>3</sup> e, posteriormente, confirmadas em 2000<sup>4</sup> e 2006<sup>5</sup>, as quais preconizaram a equação de Daugirdas para a estimativa do Kt/V da hemodiálise.

A equação de Daugirdas de segunda geração estabelece que:

$$Kt/V = -\ln [(C_1/C_0) - 0,008 \times t] + [4 - 3,5 \times (C_1/C_0)] \times UF/P_s$$

onde: t é o tempo de diálise em horas; UF é o volume ultrafiltrado em litros; e  $P_s$  é o peso seco pós-diálise em quilos.

Se utilizarmos a concentração de uréia ao final da hemodiálise ( $C_1$ ), calculamos o Kt/V unicompartmental, ou seja, assumimos que a água corporal total se comporta como um compartimento único com equilíbrio imediato durante a diálise. Por outro lado, se optarmos pelo uso da concentração de uréia de equilíbrio pós-diálise ( $C_{eq}$ ), estaremos calculando o Kt/V de equilíbrio (Kt/V<sub>eq</sub>).

Na prática é importante observar que é inviável solicitar ao paciente que permaneça na clínica de diálise por mais 30 a 45 minutos para a coleta de sangue para dosagem da  $C_{eq}$ . Diante desse problema, algumas equações foram desenvolvidas para estimar o Kt/V<sub>eq</sub> a partir do Kt/V unicompartmental. A mais aceita é a equação de Daugirdas e Schneditz<sup>6</sup>, que estabelece:

$$Kt/V_{eq} = Kt/V - [0,6 \times (Kt/V)/t] + 0,03$$

onde: t é o tempo de diálise em horas.

## LIMITAÇÕES NA INTERPRETAÇÃO DO Kt/V

Embora essa equação seja útil do ponto de vista clínico, ela apresenta uma série de restrições. Sendo assim, quanto maior o tempo de diálise menor será a diferença entre o  $Kt/V_{eq}$  e o  $Kt/V$  unicompartmental, mas quanto maior a eficiência da diálise e menor o tempo de tratamento maior será a diferença entre esses valores, sendo essa diferença o reflexo do desequilíbrio na concentração de uréia entre os diversos compartimentos de distribuição da uréia. Isso significa que cada centro de diálise deve desenvolver sua própria equação de correlação entre  $Kt/V$  e  $Kt/V_{eq}$ . Nesse sentido, por exemplo, o estudo HEMO<sup>7</sup> propôs uma nova equação para estimar o  $Kt/V_{eq}$  onde:

$$Kt/V_{eq} = Kt/V - 0,39 \times [(Kt/V)/t]$$

O rebote de uréia pós-diálise é uma medida da elevação da concentração da uréia pós-diálise, refletindo o reequilíbrio da uréia entre os diversos compartimentos de distribuição. O rebote pode ser calculado pela equação:

$$R = [(C_{eq} - C_1)/C_1] \times 100$$

Em condições clínicas, o rebote varia na faixa de 15 a 30%<sup>7</sup>. Sem dúvida, quanto maior a eficiência do tratamento dialítico menor será  $C_1$  e maior será o rebote de uréia, fenômeno que será amplificado se a elevação na eficiência da diálise for acompanhada por redução no tempo de tratamento. Visto que cada centro de diálise apresenta características diferentes com relação à eficiência da diálise e ao tempo de tratamento, seria mais adequado utilizar o  $Kt/V$  unicompartmental em vez do  $Kt/V_{eq}$  calculado por uma equação que não foi individualizada para um determinado centro de diálise. Dessa maneira, sugerimos que o  $Kt/V_{eq}$  estimado pela equação de Daugirdas e Schneditz ou pela equação do estudo HEMO não sejam utilizadas na prática clínica, dando-se preferência ao cálculo do  $Kt/V$  de compartimento único.

A vantagem do  $Kt/V$  sobre a redução percentual de uréia para a adequação da hemodiálise é que ele leva em consideração o tempo de tratamento e a depuração convectiva estimada pelo volume ultrafiltrado durante a sessão de diálise. O impacto da depuração convectiva sobre o  $Kt/V$  será tanto maior quanto maior o volume ultrafiltrado durante a hemodiálise. Modelos matemáticos permitem estimar que para cada 3% do peso ultrafiltrado, o  $Kt/V$  sofre um incremento de, aproximadamente, 7,7%<sup>2</sup>. Portanto, para um paciente de 70kg, ultrafiltrar 4,2 litros durante uma sessão de diálise implica elevação de 15% no valor do  $Kt/V$ .

Diante do exposto, sugerimos que, embora de cálculo fácil, a redução percentual de uréia deve ser abandonada como estimativa da dose de diálise, devendo-se utilizar, exclusivamente, o  $Kt/V$  para essa finalidade. Nesse sentido, diversos sites na internet disponibilizam programas para o cálculo do  $Kt/V$ <sup>8,9</sup>. Além disso, com o auxílio de uma calculadora científica para cálculo do logaritmo natural (Ln), é possível estimar o  $Kt/V$  sem dificuldades.

A definição de depuração (mL/min) diz que ela representa o volume total de solvente clareado “completamente” do soluto na unidade de tempo (min). Portanto, quando  $Kt/V = 1$ , significa que  $Kt = V$ , ou seja, o volume de distribuição de uréia (V), deve ter sido “completamente” depurado de uréia no tempo t, então, a concentração de uréia ao final da diálise deve ser igual a zero. Na eventualidade de  $Kt/V = 1,3$ , matematicamente significa que 130% do volume de distribuição da uréia foi depurado durante uma sessão de diálise. Conseqüentemente, do ponto de vista matemático, a concentração de uréia pós-diálise seria um número negativo. Obviamente, isso não é o que se observa na prática. Dessa maneira, cabe ressaltar que  $Kt/V$  é uma razão matemática que expressa muito mal um fenômeno biológico. Não obstante essas limitações, o  $Kt/V$  cria uma escala de avaliação da dose de diálise que se calculada por todas as unidades de diálise da mesma maneira possibilita avaliações após a realização de eventuais modificações na prescrição da diálise e, ao mesmo tempo, permite que diferentes centros de tratamento possam comparar seus resultados.

## RECOMENDAÇÕES PARA ADEQUAR A DIÁLISE: QUAL A DOSE IDEAL DE TRATAMENTO?

### LIMITE MÍNIMO DO Kt/V

Diversas diretrizes têm sido publicadas estabelecendo os valores de  $Kt/V$  para uma dose mínima de tratamento a ser oferecida durante uma sessão de hemodiálise. A tabela 55.1 mostra as recomendações da NKF/USA<sup>3-5</sup>, da ERA-EDTA/Europa<sup>10</sup>, para a dose mínima de diálise. Os valores variam muito pouco entre essas diretrizes, quer a dose de tratamento seja calculada pelo modelo unicompartmental, quer multicompartmental.

Como estamos recomendando adequar o tratamento pelo  $Kt/V$  unicompartmental, verificamos na tabela 55.1 que o valor preconizado pela NKF é de  $Kt/V = 1,2$ , enquanto a EDTA recomenda um  $Kt/V = 1,4$ . Necessariamente, isso não significa que na Europa a variação na concentração  $C_0$  e  $C_1$  ou na depuração con-

Tabela 55.1 – Dose mínima de hemodiálise sugerida pela diretriz americana e européia de acordo com o modelo de distribuição da água corpórea total.

Diretriz	Americana	Européia
Modelo: volume variável, unicompartmental		
$Kt/V$	1,2	1,4
Redução percentual de uréia	65%	
Modelo: volume variável, multicompartmental		
$Kt/V$	1,0	1,2
Redução percentual de uréia	60%	



vectiva de uréia sejam muito diferentes daquelas observadas nos centros americanos. Na verdade, o grande diferencial que assegura um Kt/V maior nas diretrizes européias é que, nesse continente, tradicionalmente, o tempo de tratamento é de 4,5 a 5,0 horas, enquanto na América esse tempo varia entre 3,5 e 4 horas. Desse modo, se na relação Kt/V, K e V são mantidos constantes, quanto maior t maior a dose de diálise.

De qualquer maneira, deve-se ter em mente que adequar a diálise significa muito mais que atingir determinados valores de Kt/V. Diante da disponibilidade de membranas de alta eficiência, é relativamente fácil atingir valores muito elevados de Kt/V sem que isso signifique boa diálise. Nesse sentido, t é uma variável independente que impacta fortemente nos índices de morbidade e mortalidade do tratamento, sendo, inclusive, a única variável totalmente controlável pela equipe médica. Além disso, quanto maior t, mais gentil e fisiológica será a ultrafiltração, facilitando a obtenção do peso seco do paciente, permitindo um melhor controle do volume do fluido extracelular e da pressão arterial, com conseqüente redução do risco cardiovascular.

De acordo com essa visão, recomendamos que todo o paciente deva receber, no mínimo, 4 horas de tratamento, independente dos valores de Kt/V. De maneira ideal, t não deve ser reajustado para baixo, mas pode ser reajustado para cima, quando não se obtém os parâmetros mínimos de Kt/V em 4 horas de tratamento. Infelizmente, problemas operacionais e de demanda não permitem que a maioria dos centros de diálise trabalhem dessa maneira. Além disso, sempre existe, por parte do paciente, uma pressão para reduzir o tempo de tratamento.

#### LIMITE MÁXIMO DO Kt/V

Embora as diversas diretrizes tenham estabelecido a dose mínima de tratamento a ser administrada por sessão de hemodiálise, em nenhuma delas se discute o limite superior da dose na relação custo-benefício. Isso é particularmente importante, pois qualquer elevação do Kt/V acima de 1,2, por meio da implementação de técnicas mais refinadas de diálise, implica a elevação dos custos do tratamento.

O estudo HEMO foi a primeira tentativa prospectiva, randomizada e multicêntrica para avaliar o efeito da dose de diálise e do fluxo das membranas sobre a morbidade e a mortalidade do tratamento<sup>11,12</sup>. Os pacientes foram divididos em dois grupos: dose de diálise-padrão (Kt/V = 1,32 ± 0,09) e dose de diálise elevada (Kt/V = 1,71 ± 0,11). Ambos os grupos poderiam ser dialisados com membranas de baixo fluxo (K<sub>β<sub>2</sub></sub>-microglobulina < 20mL/min) ou membranas de autofluxo (K<sub>β<sub>2</sub></sub>-microglobulina > 20mL/min).

Independente do tipo de membrana utilizada nos pacientes com Kt/V-padrão o tempo médio de hemodiálise foi de 190 ± 23 minutos, enquanto no grupo Kt/V elevado o tempo de tratamento foi de 219 ± 23 minutos. Obviamente, os pacientes do grupo de membranas de baixo fluxo apresentaram depuração de β<sub>2</sub>-microglo-

bulina significativamente menor que aquela observada no grupo de membranas de alto fluxo (3,4 ± 7,2mL/min vs. 33,8 ± 11,4mL/min).

Surpreendentemente, o estudo HEMO não mostrou diferenças na mortalidade entre os pacientes tratados com dose-padrão ou elevada de diálise, nem entre os grupos dialisados com membranas de baixo e alto fluxo. Também em relação a hospitalizações por causas cardíacas, infecciosas ou redução da albumina sérica, não foram observadas diferenças entre os grupos<sup>12</sup>. Apenas quando os pacientes foram divididos por características específicas se observaram algumas diferenças. Assim, mulheres no grupo de dose alta de diálise apresentaram mortalidade menor que as do grupo de dose-padrão<sup>13</sup>. Pacientes com tempo de diálise prévio ao estudo superior a 3,7 anos apresentaram mortalidade significativamente menor quando alocados no grupo de membranas de alto fluxo; entretanto, isso não se repetiu nos pacientes com tempo de tratamento inferior a 3,7 anos<sup>14</sup>.

Ao final, o estudo HEMO sugeriu que elevar a dose de diálise acima dos valores preconizados nas diversas diretrizes, ou utilizar membranas de alto fluxo, não diminui a mortalidade dos pacientes, a não ser em subgrupos específicos<sup>12</sup>. Portanto, elevar indefinidamente a dose de diálise acima de um Kt/V de 1,2 não significa redução nos índices de morbidade e mortalidade da hemodiálise, podendo implicar custos adicionais ao tratamento. Entretanto, o estudo sugere também que mulheres podem beneficiar-se de uma dose de diálise maior. Portanto, se uma mulher em diálise com Kt/V de 1,2 não está evoluindo bem, o Kt/V deve ser elevado na tentativa de melhorar a condição clínica da paciente. Todavia, isso não parece verdadeiro para os homens. Dessa maneira, o estudo HEMO induz reflexões sobre se a dose de diálise deve ser diferente entre homens e mulheres.

#### LIMITAÇÕES DO Kt/V NA PRESCRIÇÃO DA HEMODIÁLISE

Pacientes dialisados com Kt/V baixo apresentam elevada mortalidade, que se reduz com a elevação do Kt/V; entretanto, pacientes que apresentam um Kt/V muito elevado também apresentam uma elevação da mortalidade<sup>15</sup>. Dessa maneira, a relação entre Kt/V e mortalidade é representada por uma curva J em reverso. Essa observação sugere que para pacientes pequenos ou muito desnutridos utilizar o Kt/V para adequar a diálise pode induzir subdiálise. Nesses pacientes, o volume de distribuição de uréia é reduzido e, como o desempenho das atuais membranas de diálise é muito boa, o Kt/V será elevado.

Para pacientes submetidos a sessões de diálise com o mesmo valor de K durante um intervalo de tempo t, quanto menor o volume V maior será a diferença entre C<sub>0</sub> e C<sub>1</sub> e, conseqüentemente, maior o valor da redução percentual de uréia e do Kt/V, o que pode induzir a equipe médica a reduzir o tempo de diálise com seus conseqüentes efeitos deletérios. Por outro lado, para pacientes muito grandes ou mesmo obesos, o volume

de distribuição de uréia é muito alto; conseqüentemente, o Kt/V pode não atingir os valores preconizados e, necessariamente, os pacientes não apresentarão uma elevação da mortalidade, desde que a redução da dose de diálise não esteja associada com a diminuição no tempo de tratamento. Nesse sentido, alguns estudos têm mostrado que o risco de mortalidade é reduzido quando o paciente apresenta tamanho corporal maior<sup>16,17</sup>.

Então, para um determinado tamanho corporal, a elevação do Kt/V está associada com redução do risco de mortalidade<sup>17,18</sup>. Por outro lado, para um dado valor de Kt/V, a redução no tamanho corporal está associada com a elevação da mortalidade<sup>17,18</sup>. Portanto, a evolução do paciente depende não só da dose de diálise (Kt/V), como também do tamanho corporal, que se associa com o peso corpóreo e com o volume de distribuição de uréia. Em resumo, essas observações sugerem que a relação entre Kt/V e mortalidade não é linear, depende do tamanho corporal e perde significado clínico nas faixas extremas do peso corpóreo.

### VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO DE URÉIA

O volume de distribuição de uréia é considerado igual à água corporal total. Embora diversas equações tenham sido propostas para estimar a água corporal a partir de variáveis como idade, sexo, peso, altura e superfície corpórea<sup>19,20</sup>, na prática esse volume é calculado como sendo, aproximadamente, 58 e 60% do peso corporal para mulheres e homens, respectivamente.

No início de uma sessão de hemodiálise, pode-se assumir que a concentração de uréia nos diversos compartimentos de distribuição da água corporal seja semelhante. Conseqüentemente, a massa de uréia no sistema pode ser calculada pelo produto da concentração de uréia pelo volume da água corporal. Por meio da coleta de dialisato é possível calcular a massa de uréia extraída durante uma sessão de hemodiálise. A partir da massa extraída, é possível calcular o volume de água disponibilizado para trocas durante a sessão de diálise. Essa técnica de avaliação do volume de distribuição de uréia é conhecida como quantificação direta da diálise e foi descrita por Malchesky *et al* em 1982<sup>21</sup>.

Utilizando essa técnica, Ferraboli<sup>22</sup> demonstrou que o volume disponibilizado para trocas durante uma sessão de diálise representa  $38 \pm 18,9\%$  do peso corporal; portanto, um valor bem abaixo da estimativa da água corporal total de 60% do peso. Isso significa que durante uma sessão de hemodiálise deve ocorrer compartimentalização no volume da água, fazendo com que uma parte desse volume não seja disponibilizada para trocas com o intravascular.

Então, dependendo do volume ultrafiltrado durante a diálise, da velocidade de ultrafiltração, das variações do débito cardíaco e dos ajustes na resistência vascular periférica, alguns territórios poderiam tornar-se hipoperfundidos, fazendo com que uma parcela da água corporal não fosse depurada de uréia. Certamente, outros fatores como temperatura do dialisato, temperatura ambiente e uso de hipotensores poderiam estar tam-

bém contribuindo para modular o volume de água disponibilizado para trocas durante uma sessão de hemodiálise. A associação de todas essas variáveis faz com que o volume disponibilizado para trocas durante uma sessão de diálise varie de paciente para paciente e de diálise para diálise no mesmo paciente, prejudicando a interpretação do Kt/V.

Por outro lado, o coeficiente de transferência de uréia entre os diversos compartimentos da água corpórea disponibilizada para trocas durante uma sessão de diálise também é variável<sup>22</sup>. Provavelmente, como conseqüência da própria compartimentalização da água durante a diálise, ou seja, o coeficiente de transferência de uréia deve sofrer influências da redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual. Isso significa que não só o volume de distribuição de uréia, mas também o transporte de uréia entre os compartimentos deste variam a cada sessão de diálise, o que torna sua interpretação na relação Kt/V ainda mais complexa e empírica<sup>22</sup>.

Isso tem implicações clínicas importantes. Se em determinada sessão de diálise o volume disponibilizado para trocas for muito reduzido, implica rápido decréscimo na concentração sérica de uréia e extração reduzida de uréia. Portanto, o Kt/V será elevado, mas a extração de uréia será pequena. Por outro lado, se o volume disponibilizado para trocas for alto, a redução na concentração sérica de uréia será mais lenta e menor em função do reequilíbrio da uréia entre o intravascular e os demais compartimentos do volume de distribuição. Isso significa que o Kt/V será menor, mas a massa extraída de uréia será maior.

Resumindo, normalizar a dose de diálise pelo volume permite a comparação da dose do tratamento entre indivíduos de diferentes tamanhos; entretanto, nos extremos da curva de distribuição do peso corporal, o Kt/V pode não representar adequadamente a dose do tratamento. Esse efeito é amplificado quando se considera que o volume disponibilizado para trocas durante uma sessão de diálise é variável e o transporte de uréia entre os compartimentos disponibilizados para a depuração também varia.

Conseqüentemente, adequar diálise significa que, na média dos tratamentos, a dose de diálise e a massa extraída de uréia sejam adequadas; ou seja, em determinado intervalo de tempo, algumas sessões de diálise serão excelentes, enquanto em outras a dose do tratamento poderá ser insuficiente, mas, na média, essa dose deve ser suficiente para manter o paciente em equilíbrio metabólico e livre de sintomas clínicos.

### RELAÇÃO Kt PARA ADEQUAÇÃO DA HEMODIÁLISE

Diante das restrições ao cálculo do volume de distribuição de uréia na adequação da diálise, alguns autores têm proposto utilizar a relação Kt para avaliar a dose do tratamento<sup>23</sup>. Diferente do Kt/V, a elevação do produto Kt está associada com redução do risco relativo de mortalidade em todos os pacientes, independente do tamanho corporal, ou seja, a relação entre Kt e mortalidade

não é representada por uma curva J em reverso. Por outro lado, tem sido observado que o aumento do tamanho corporal, principalmente quando reflete massa muscular, está associado com menor mortalidade apesar da redução do Kt/V, sugerindo que a mortalidade depende de duas variáveis independentes: dose do tratamento e massa corporal<sup>17,18,23</sup>.

Utilizando o conceito de Kt, estima-se que a dose mínima de diálise requer um valor de 40 a 45 litros/tratamento para as mulheres e 45 a 50 litros/tratamento para os homens<sup>23</sup>. Entretanto, não é possível descartar que valores mais elevados de Kt não tenham efeito benéfico na evolução do paciente.

Atualmente existem dispositivos que permitem avaliar a depuração de uréia do dialisador através da dialisância iônica. Esses dispositivos já estão incorporados nas modernas máquinas de diálise, permitindo a avaliação de K em tempo real e a intervalos regulares, sendo o Kt calculado sem problemas.

Ainda, por meio desses dispositivos, é possível, utilizando dados antropométricos, estimar a água corporal total e, portanto, o valor do Kt/V. O valor de Kt/V estimado pela técnica de dialisância iônica é menor que os valores de Kt/V de compartimento único ou Kt/V equilibrado calculados pela equação de Daugirdas utilizando as concentrações de uréia  $C_0$ ,  $C_1$  ou  $C_{eq}$ <sup>24</sup>. Contudo, a diferença é menor quando se compara o Kt/V por dialisância iônica com o  $Kt/V_{eq}$ , em relação ao Kt/V de compartimento único<sup>25</sup>.

#### Kt/V CALCULADO PELO SANGUE E PELO DIALISATO

O Kt/V calculado pelo lado do sangue, por meio da variação da concentração de uréia pré e pós-diálise, avalia fundamentalmente a eficiência do dialisador, a qual depende do fluxo de sangue, fluxo de dialisato, área de superfície da membrana do dialisador, recirculação no acesso vascular,  $K_0A$  do filtro e do volume de distribuição de uréia aberto para trocas durante a sessão de hemodiálise.

Por meio da variação da concentração de uréia pré e pós-diálise, o Kt/V calculado pelo sangue avalia com mais precisão o que ocorre no compartimento intravascular durante a sessão de diálise, o que, por sua vez, depende do desempenho do dialisador. Entretanto, entender as alterações observadas no intravascular para o volume total de distribuição da uréia é difícil e arriscado. Por outro lado, sendo o Kt/V calculado pelo lado do sangue dependente de tantas variáveis, é difícil ajustar e avaliar todos esses fatores durante uma sessão de diálise.

Já o cálculo do Kt/V pelo lado do dialisato envolve a avaliação direta da depuração de uréia por meio da massa de uréia extraída durante a sessão de diálise. Dessa maneira, o valor de K representa a resultante final de todas as variáveis envolvidas. Outra maneira de calcular o Kt/V pelo dialisato envolve a estimativa de K por meio da técnica de dialisância iônica em diversos momentos de uma sessão de diálise. A integração desses valores

permite o cálculo do Kt/V ao final do tratamento. Todavia, independente do método utilizado, o Kt/V calculado pelo dialisato avalia a eficiência da diálise em relação ao paciente e à água corporal total, o que, sem dúvida, é o fator mais importante na determinação da morbidade e mortalidade do tratamento.

Embora, menos preciso e sujeito a múltiplas críticas, o Kt/V calculado pelo lado do sangue é o mais aceito, difundido e preconizado nas diversas diretrizes. Isso se deve, principalmente, às facilidades de cálculo e custo relativo baixo. O uso do Kt/V de equilíbrio corrige parcialmente o peso dos fatores envolvidos no cálculo do Kt/V pelo lado do sangue e aproxima-se mais dos valores do Kt/V calculado pelo lado do dialisato. Entretanto, na eventualidade de se optar pela medida do Kt/V pelo dialisato para prescrever a diálise, os valores de Kt/V a serem atingidos deverão ser revistos, pois os valores atuais são válidos apenas para o Kt/V calculado pelo sangue.

### FUTURO NA PRESCRIÇÃO DA HEMODIÁLISE

O quadro 55.1 mostra os diversos parâmetros clínicos que têm sido utilizados para avaliar a qualidade do tratamento dialítico. Anormalidades em qualquer desses índices podem apresentar impacto na morbidade e mortalidade do tratamento, as quais representam o padrão-ouro de avaliação de qualquer serviço de diálise. Entretanto, o impacto dessas anormalidades sobre a morbidade e mortalidade apresenta um tempo de latência variável e incerto. Sendo assim, qualquer índice que possa ser utilizado para diagnosticar e prevenir complicações da diálise é útil. Nesse sentido, o Kt/V se destaca, pois valores repetidamente baixos apontam para a possibilidade de futuros problemas antes mesmo que eles venham a ocorrer.

Quadro 55.1 – Critérios clínicos para avaliação da qualidade da diálise.

Sinais e sintomas de uremia
Concentração de uréia pré-diálise
Controle da pressão arterial
Controle do hiperparatireoidismo
Controle da hiperfosfatemia
Controle da anemia
Controle da acidose
Condição nutricional
Índices de morbidade
Índices de mortalidade

Entretanto, o Kt/V é um índice de adequação que apresenta uma série de limitações, o que reduz sua sensibilidade e especificidade para antever problemas. Qualquer índice que controle algumas das limitações do Kt/V ou que represente o vetor final de todas as variáveis envolvidas na estimativa da dose de diálise pode aumentar a probabilidade de diminuir as complicações do tratamento dialítico.



Visto que a composição do dialisato após sua passagem pelo filtro de diálise reflete a resultante final de todas as variáveis envolvidas no processo de difusão e convecção da diálise, é natural supor-se que um índice que avalie a qualidade do tratamento por meio do dialisato seja superior a qualquer avaliação feita pelo volume do fluido intravascular. Nesse sentido, quantificar a dose de diálise por meio do dialisato, utilizando o modelo de cinética da uréia, recebeu um grande impulso com os métodos de dialisância iônica.

Hoje são disponíveis dispositivos que permitem avaliar não só a depuração de uréia, mas também a massa extraída de uréia durante uma sessão de hemodiálise. Conseqüentemente, novos estudos serão necessários para validar a prescrição da diálise pela massa extraída de uréia, que deverá estar em relação direta com a ingestão protéica no intervalo interdialítico. Demonstrada a segurança dessa técnica para a prescrição da diálise, deixará de ser importante a avaliação precisa do volume de distribuição de uréia disponibilizado para trocas durante uma sessão de diálise. Passará, também, a não ser fundamental o conhecimento das variações do desempenho do dialisador (K) durante a sessão de diálise. Então, prescrita a massa de uréia a ser extraída durante a diálise, de acordo com o comportamento das variáveis K e volume de distribuição de uréia, o tempo t será determinado a cada sessão de diálise.

Isso significa que em determinadas sessões de diálise nas quais as condições forem favoráveis para difusão e extração de uréia, o tempo de tratamento poderá ser encurtado, enquanto em outras sessões ele poderá ser estendido para atingir o objetivo prescrito para a extração de uréia. Entretanto, é fundamental observar que a depuração de moléculas pequenas não é o único marcador para uma dose de diálise satisfatória. Marcadores adicionais, tais como a depuração de moléculas médias, são importantes na adequação da diálise e quanto maior o peso molecular da toxina urêmica, mais dependente do tempo de tratamento será sua depuração. Desse modo, também nessa nova condição de prescrição da diálise, o tempo de tratamento ainda será uma variável independente na qualidade da diálise.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA *et al.* Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO study. *Kidney Int* 1997; 52: 1395-1405.
2. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213.
3. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 2): S15-S66.
4. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): S7-S64.
5. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl 1): S28-S32.
6. Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional 2-pool urea kinetic analysis. *ASAIO J* 1995; 41: M719-M724.
7. Daugirdas JT, Greene T, Depner TA *et al.* Factors that affect postdialysis rebound in serum urea concentration, including the rate of dialysis: results from the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 194-203.
8. <http://www.sbn.org.br/equacoes/cq3.htm> (acessado em 11 de fevereiro de 2008).
9. <http://www.hdcn.com/calcf/dzer.htm> (acessado em 11 de fevereiro de 2008).
10. European Best Practice Guidelines Expert Group on Dialysis, European Renal association: Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 16-31.
11. Greene T, Beck GJ, Gassman JJ *et al.* Design and statistical issues of the hemodialysis (HEMO) study. *Control Clin Trials* 2000; 21: 502-525.
12. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK *et al.* Effect of dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.
13. Depner T, Daugirdas J, Greene T *et al.* Dialysis dose and effect of gender and body size on outcome in the HEMO study. *Kidney Int* 2004; 65: 1386-1394.
14. Cheung AK, Levin NW, Greene T *et al.* Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3251-3263.
15. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM *et al.* Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872-1878.
16. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N *et al.* Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1891-1897.
17. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK *et al.* Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061-1066.
18. Wolf RA, Ashby VB, Daugirdas JT *et al.* Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80-88.
19. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
20. Hume R, Weyers E. Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol* 1971; 24: 234-238.
21. Malchesky PS, Ellis P, Nosse C *et al.* Direct quantification of dialysis. *Dial Transplant* 1982; 11: 42-49.
22. Ferraboli R. Avaliação do transporte de solutos em pacientes em hemodiálise: caracterização do transporte rápido e lento de solutos. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2001.
23. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL *et al.* The urea (clearance x dialysis time) product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 1999; 56: 729-737.
24. Grzegorzewska AE, Banachowicz W. Comparisons of Kt/V evaluated using an online method and calculated from urea measurements in patients on intermittent hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10: 55-59.
25. Teruel JL, Rangel LEA, Lucas MF *et al.* Control of the dialysis dose by ionic dialysance and bioimpedance. *Nefrologia* 2007; 27: 68-73.



# OPORTUNIDADES PARA MELHORAR A QUALIDADE DE VIDA E A SOBREVIDA DOS PACIENTES TRATADOS CRONICAMENTE POR HEMODIÁLISE: LIÇÕES DO DOPPS

Antonio Alberto Lopes



## INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, a hemodiálise representa a principal forma de terapia renal substitutiva para os pacientes que alcançam o estágio mais avançado da doença renal crônica. No Brasil, aproximadamente 90% dos pacientes em programas de diálise de manutenção são tratados por hemodiálise<sup>1</sup>. Apesar de avanços no tratamento hemodialítico de manutenção e no controle das complicações da doença renal crônica, muito ainda precisa ser feito para melhorar a sobrevida e o nível de qualidade de vida desses pacientes. O custo social e o financeiro do tratamento por hemodiálise são muito altos. Para melhorar a relação custo-benefício do tratamento, é importante aumentar a sobrevida, melhorar a qualidade de vida e promover a reinserção social desses pacientes.

Visando maior homogeneidade nas práticas de hemodiálise apoiadas pelas melhores evidências científicas, diretrizes têm sido desenvolvidas e divulgadas para a comunidade nefrológica. As diretrizes mais divulgadas são as do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), que são desenvolvidas pela *National Kidney Foundation* (NKF) dos Estados Unidos<sup>2</sup>. Diretrizes têm sido também desenvolvidas pela *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association*<sup>3</sup> e pela *Canadian Society of Nephrology*<sup>4</sup>. Diretrizes de condução da doença renal crônica foram desenvolvidas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, abordando questões gerais mais específicas no tratamento crônico por diálise<sup>5</sup>. É importante avaliar se essas diretrizes são realmente implementadas e se a adoção das recomendações contribui efetivamente para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

O *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) foi desenvolvido no momento em que a *National Kidney Foundation* conduzia as primeiras diretrizes do K/DOQI<sup>6</sup>. O DOPPS é o maior estudo observacional, prospectivo, na área de doenças renais que já foi desenvolvido. Análises utilizando os dados do DOPPS têm sido realizadas para identificar fatores associados com sobrevida<sup>7-10</sup>, com níveis mais baixos de qualidade de vida e níveis mais altos de sintomas depressivos<sup>8,9,11</sup>. O DOPPS compara as práticas adotadas nas unidades de hemodiálise para identificar aquelas mais capazes de reduzir o risco de efeitos adversos<sup>12,13</sup>. Ele também avalia até que ponto as diretrizes clínicas, a exemplo do K/DOQI, são adotadas na prática, os fatores associados em seguir ou não as recomendações e o impacto das diretrizes na sobrevida dos pacientes.

A primeira fase do DOPPS (DOPPS I) foi iniciada em 1996 nos Estados Unidos com a coleta de dados de pacientes adultos tratados por hemodiálise em 145 unidades<sup>6</sup>. Logo após, o estudo expandiu-se, incluindo dados de pacientes tratados em unidades de diálise de cinco países da Europa (101 unidades da França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) e do Japão (65 unidades). A coleta dos dados do seguimento dos pacientes da primeira fase finalizou em 2001. Permaneceram no DOPPS II todos os países da primeira fase, sendo incluídos mais cinco: Austrália, Nova Zelândia, Bélgica, Canadá e Suécia. Em 2005, foi iniciada a terceira fase (DOPPS III), que incluiu os mesmo 12 países participantes do DOPPS II, com um foco ainda maior na identificação de práticas em hemodiálise relacionadas com melhores resultados.

O DOPPS utiliza o mesmo protocolo em todos os países. O delineamento foi feito de forma que as amostras sejam representativas da população de pacientes tratados por hemodiálise em cada região. Os centros de diálise participantes em cada país são escolhidos aleatoriamente e em cada centro 20 a 40 pacientes são selecionados também randomicamente. O delineamento do DOPPS é descrito com mais detalhes em artigos anteriormente publicados<sup>6,14,15</sup>.

Aqui são revistos alguns resultados do DOPPS que apontam para práticas que podem melhorar a qualidade de vida e a sobrevida de pacientes tratados por hemodiálise. São revistos os potenciais efeitos da prescrição de diálise (dose, duração e taxa de ultrafiltração), do tipo de acesso vascular para a hemodiálise e do controle da anemia na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

### DOSE, DURAÇÃO E TAXA DE ULTRAFILTRAÇÃO DA HEMODIÁLISE

Tem sido sugerido que pacientes com doença renal crônica hemodialisados três vezes por semana podem beneficiar-se com sessões mais longas e com ultrafiltração mais lenta. O racional que apóia essa idéia é que a sessão de hemodiálise mais longa e com ultrafiltração mais lenta resulta em maior *clearance* de moléculas de peso molecular médio e em controle mais adequado da pressão arterial e do volume. Utilizando os dados de 22.000 pacientes dos países que participaram tanto da fase I quanto da II do DOPPS, foi avaliado se os efeitos do tempo mais longo da sessão de hemodiálise e da ultrafiltração lenta na sobrevida eram independentes do efeito da dose de diálise medida pelo  $Kt/V$ <sup>13</sup>.

De acordo com os resultados do DOPPS, a duração da sessão de hemodiálise é menor nos Estados Unidos do que nos países da Europa e no Japão<sup>13</sup>. De modo geral, os pacientes tratados com sessões mais longas de hemodiálise e com ultrafiltração mais lenta apresentaram maior sobrevida no DOPPS, bem como melhor controle do fósforo e melhores escores de qualidade de vida<sup>13,16</sup>. Duração da sessão maior que 240 minutos se associou com a redução de quase 20% no risco de morte (risco relativo - RR = 0,81;  $p = 0,0005$ )<sup>13</sup>. Os dados do DOPPS sugerem que um aumento de 30 minutos na sessão de hemodiálise é capaz de reduzir o risco de morte em 7% (RR = 0,93;  $p < 0,0001$ )<sup>13</sup>. Contrariamente, ultrafiltração mais rápida, superior a 10mL/h/kg, associou-se com aumento de 30% nas chances de hipotensão intradiálise ( $p = 0,045$ ) e de 9% no risco de morte (RR = 1,09;  $p = 0,02$ )<sup>13</sup>.

Pacientes tratados por hemodiálise com  $Kt/V$  mais alto tiveram também maior sobrevida<sup>13</sup>. Utilizando a regressão de Cox com diversas co-variáveis, incluindo  $Kt/V$  e duração da sessão de diálise, os níveis mais altos desses dois fatores continuaram significativamente associados com maior sobrevida<sup>13</sup>. Para qualquer nível de  $Kt/V$ , duração maior da sessão de hemodiálise foi associada com risco menor de morte. No entanto, o efeito da sessão mais longa de hemodiálise na melhora da so-

brevida foi maior em pacientes com níveis maiores de  $Kt/V$ , o que demonstra um efeito benéfico da interação entre a duração mais longa e a maior dose de hemodiálise. Em outra publicação do DOPPS, foi mostrado que pacientes tratados com sessões mais longas de diálise também apresentam menor chance de se queixar de problemas com falta de apetite<sup>7</sup>.

### ACESSO VASCULAR USADO PARA O TRATAMENTO HEMODIALÍTICO

O K/DOQI recomenda que o paciente com doença renal crônica seja encaminhado ao cirurgião vascular para a colocação da fistula arteriovenosa para hemodiálise quando é esperado que necessite de terapia renal substitutiva em um ano ou quando o *clearance* de creatinina é inferior a 25mL/min<sup>17</sup>. Os dados mostram que quanto mais precoce o paciente é encaminhado para o nefrologista, maior é a probabilidade que tenha uma fistula arteriovenosa madura para iniciar hemodiálise de manutenção<sup>18</sup>. Infelizmente, com grande frequência, os portadores de doença renal crônica são vistos pela primeira vez por um nefrologista muito próximo do início da hemodiálise.

Em apoio às recomendações do K/DOQI, os dados do DOPPS mostram que a sobrevida dos pacientes tratados cronicamente por hemodiálise é maior em unidades de diálise que apresentam maiores percentuais de pacientes utilizando fistula arteriovenosa para o acesso vascular<sup>18</sup>. Tem sido também mostrado maior sobrevida da fistula arteriovenosa em relação ao enxerto arteriovenoso, mesmo em unidades que o diretor médico refere que prefere enxerto em lugar de fistula arteriovenosa<sup>19</sup>. Os dados do DOPPS apóiam o desenvolvimento de estratégias para aumentar o percentual de pacientes que iniciam hemodiálise de manutenção com uma fistula arteriovenosa madura.

O DOPPS tem mostrado que existe grande variação entre regiões e unidades de diálise no percentual de pacientes em hemodiálise de manutenção utilizando cateter ou enxerto vascular em lugar de uma fistula arteriovenosa como forma de acesso vascular. Os dados da primeira fase do DOPPS mostram que no Japão, Itália, Alemanha, Espanha e França mais de 75% dos pacientes são dialisados através de fistula arteriovenosa e em torno de 10% ou menos por meio de enxerto arteriovenoso<sup>18</sup>. Contrastando com esses dados, nos Estados Unidos o percentual de pacientes com fistula foi de 30%, e de enxerto vascular, de 42%.

Além do tempo que o paciente é visto pelo nefrologista antes do início de hemodiálise de manutenção, outro fator que deve contribuir para a variação entre países na taxa de cateter utilizado como acesso vascular observado no DOPPS é a disponibilidade de cirurgião vascular para a confecção do acesso vascular definitivo<sup>20,21</sup>. O longo tempo de espera entre a consulta ao nefrologista e a avaliação do paciente por um cirurgião é uma das razões para um elevado percentual de pacientes hemodialisados por cateter em unidades do Canadá<sup>21</sup>.

Utilizando os dados da primeira fase do DOPPS, foi avaliado se o uso de medicações cardiovasculares que antagonizam mecanismos propiciadores de trombose arterial eram capazes de reduzir o risco de falência do acesso vascular por fístula arteriovenosa ou enxerto vascular<sup>22</sup>. Foram avaliados os riscos de falência primária e falência secundária do acesso vascular. Para determinar o risco de falência primária foi calculado o tempo entre a colocação do acesso até o primeiro episódio de trombose ou da realização de procedimento para salvar o acesso. O tempo entre a colocação e a perda definitiva do acesso ou criação de um novo acesso foi usado para determinar o risco de falência secundária. Foram avaliados 2.844 acessos vasculares (1.944 fístulas arteriovenosas e 900 enxertos colocados durante o período do estudo entre 1996 e 2001). É importante observar que os medicamentos avaliados provavelmente não foram utilizados primariamente para a proteção do acesso vascular. De acordo com os resultados, pacientes que estavam em tratamento com bloqueador dos canais de cálcio apresentaram menor risco de falência primária (RR = 0,86; p = 0,034), e os que estavam em uso de aspirina, menor risco de falência secundária do enxerto vascular (RR = 0,70; p < 0,001). Menor probabilidade de falência secundária da fístula arteriovenosa foi observada em pacientes em uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (RR = 0,56; p = 0,001).

### CONTROLE DA ANEMIA

Os dados do DOPPS confirmam o importante papel do controle da anemia na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes tratados por hemodiálise e alertam para a necessidade de melhorar o controle em pacientes tratados por hemodiálise em diversos países<sup>23,24</sup>. Os percentuais de pacientes com mais de 180 dias em diálise de manutenção com concentração de hemoglobina < 11g/dL variam de 23% na Suécia a 77% no Japão. Os percentuais de pacientes com hemoglobina < 11g/dL ao ingressar no programa de hemodiálise são ainda maiores. De acordo com os dados do DOPPS, as dificuldades de controle da anemia são maiores nos pacientes mais jovens, do sexo feminino e nos hemodialisados por cateter<sup>24</sup>. Inflamação e infecção são potenciais explicações para a maior dificuldade de controle da anemia em pacientes sendo hemodialisados por cateter.

O DOPPS mostra que o controle da anemia é também influenciado pelas políticas de saúde de cada região. A menor concentração de hemoglobina nos pacientes tratados no Japão, por exemplo, é provavelmente explicada pelo fato de que no Japão o uso de doses maiores que 9.000 unidades/semana de eritropoetina só é autorizado após a avaliação de solicitação escrita<sup>24</sup>. É interessante observar que, apesar dos níveis mais baixos de hemoglobina, a sobrevida é melhor em pacientes tratados por hemodiálise no Japão do que nos Estados Unidos e Europa. Isso indica que outros fatores como o menor percentual de pacientes sendo dialisados por cateter e o tempo mais longo da sessão de hemodiálise

devem ser responsáveis pela melhor sobrevida dos pacientes no Japão. De acordo com os dados do DOPPS, também no Japão, a sobrevida dos pacientes poderá ser ainda maior se for melhorado o controle da anemia.

O controle da anemia desempenha também um importante papel na qualidade de vida dos pacientes tratados por hemodiálise<sup>25</sup>. No DOPPS, os pacientes com concentrações mais baixas de hemoglobina apresentaram escores mais baixos em diversas escalas de qualidade de vida, no que se refere tanto aos aspectos físicos quanto aos mentais de qualidade de vida<sup>25</sup>.

### CONCLUSÕES/COMENTÁRIOS FINAIS

O DOPPS representa em torno de 70% da população em hemodiálise no mundo. O objetivo principal desse grande estudo prospectivo de coorte é identificar práticas que aumentem a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Os resultados do DOPPS têm sido importantes para orientar políticas de saúde e testar o impacto de diretrizes e práticas referentes ao tratamento de pacientes tratados cronicamente por hemodiálise em diversos países<sup>26-28</sup>. Nesse sentido, o DOPPS conta com dados de uma grande amostra de pacientes e de um número considerável de unidades de diálise. Devido ao método de seleção, as amostras do DOPPS são representativas das populações de pacientes em hemodiálise crônica de cada país. A variedade de características dos pacientes e de práticas nas unidades de diálise são utilizadas para identificar o que pode melhorar a qualidade do tratamento oferecido para a imensa população em hemodiálise de manutenção. Os resultados obtidos podem ser generalizados para orientar práticas mesmo em países que não participam do DOPPS como o Brasil, que detém a posição de terceiro país em número de pacientes em terapia renal substitutiva no mundo.

Um exemplo da influência do DOPPS em políticas de saúde é a iniciativa *Fistula First* nos Estados Unidos. A iniciativa foi motivada pelos dados do DOPPS mostrando que o baixo percentual de pacientes em hemodiálise com fístula arteriovenosa contribui para a menor sobrevida dos pacientes nos Estados Unidos em relação ao Japão e aos países da Europa<sup>29</sup>. A iniciativa já resultou em aumento importante do percentual de pacientes sendo hemodialisados cronicamente por fístula arteriovenosa em lugar de enxerto. O DOPPS tem mostrado, no entanto, que o percentual de pacientes que iniciam hemodiálise por cateter não tem reduzido nos Estados Unidos. Isso tem levado alguns a sugerir que a iniciativa deve ter duplo objetivo, ou seja, favorecer fístula arteriovenosa (isto é, *Fistula First*) e ao mesmo tempo desestimular o uso de cateter como forma de acesso vascular para hemodiálise de manutenção, ou seja, *Catheters Last*<sup>30</sup>. Além do mais, o objetivo de alcançar 66% de pacientes prevalentes em hemodiálise crônica com fístula arteriovenosa nos Estados Unidos tem sido visto como uma meta muito modesta, considerando percentuais bem maiores (em torno de 80%) em países da Europa participantes do DOPPS<sup>29</sup>.



De acordo com os dados do Censo 2007 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, aproximadamente 9% dos pacientes em hemodiálise estavam usando cateter venoso central como forma de acesso vascular<sup>1</sup>. Esse percentual, no entanto, deve ser bem superior em pacientes novos no programa de hemodiálise. Os dados de um estudo que vem sendo realizado em Salvador, BA, "Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes Tratados por Hemodiálise" (Estudo PROHEMO), que já conta com uma amostra de aproximadamente 900 pacientes em acompanhamento em clínicas satélites de hemodiálise, em torno de 80% dos pacientes que iniciaram terapia renal substitutiva por hemodiálise o procedimento foi realizado inicialmente através de cateter<sup>31</sup>. Além disso, aproximadamente 18% dos pacientes entrevistados no PROHEMO iniciaram terapia renal substitutiva por diálise peritoneal intermitente, sendo posteriormente transferidos para hemodiálise. O percentual de pacientes vistos por um médico nefrologista menos do que três meses antes de iniciar terapia renal substitutiva foi significativamente maior em pacientes que iniciaram tratamento por diálise peritoneal intermitente ou por hemodiálise por cateter no estudo PROHEMO<sup>31</sup>. Em outro estudo realizado em Salvador, BA, foi mostrado que entre 122 pacientes que iniciaram hemodiálise de manutenção em um hospital público apenas um iniciou o tratamento por fístula arteriovenosa e o restante por cateter temporário.

Sob a premissa que os dados do DOPPS podem ser generalizados podemos prever uma melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise crônica no Brasil, com o aumento da ênfase para elevar o percentual de pacientes iniciando hemodiálise por fístula arteriovenosa. Espera-se também que sejam aumentados os cuidados para que a fístula arteriovenosa permaneça funcionando adequadamente ao do tratamento por hemodiálise. Para aumentar o percentual de pacientes iniciando hemodiálise de manutenção com fístula arteriovenosa, é necessário desenvolver estratégias para que pacientes com doença renal crônica sejam encaminhados mais precocemente para os nefrologistas.

No Brasil, os pacientes em hemodiálise crônica são, de modo geral, submetidos a três sessões semanais, com duração de 4 horas. Os dados do DOPPS sobre o benefício do tempo mais longo da sessão de hemodiálise<sup>13</sup> devem servir para chamar a atenção dos pacientes e profissionais de saúde que a redução desse tempo mínimo é prejudicial. Em verdade, de acordo com os dados do DOPPS, será benéfico criar condições para aumentar a duração da diálise e ultrafiltrar de forma mais lenta para prevenir episódios hipotensivos e a sensação de cansaço após a hemodiálise, que contribuem para reduzir o apetite, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes<sup>7,13,16</sup>.

Os dados do Censo 2007 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) mostram que em torno de 38% dos pacientes tratados por diálise no Brasil apresentam concentração de hemoglobina abaixo do que é recomendado pelas diretrizes K/DOQI, ou seja, 11g/dL<sup>1</sup>. Os dados do PROHEMO mostram que em pacientes tratados em

Salvador com mais de 180 dias em hemodiálise o percentual de pacientes com hemoglobina < 11g/dL fica em torno de 65%<sup>32</sup>, portanto maior do que o observado em países participantes do DOPPS<sup>24</sup>. Isso tem sido observado em Salvador apesar de o uso de eritropoetina ser similar ao observado em outros locais. Resultados do PROHEMO indicam que a hemodiálise por cateter é um dos fatores que contribuem para as concentrações mais baixas de hemoglobina nesses pacientes. Esses dados chamam a atenção para a necessidade de aumentar a ênfase no controle da anemia dos pacientes tratados por hemodiálise em nosso meio. Tomando por base os dados do DOPPS, o melhor controle da anemia deverá contribuir para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise no Brasil<sup>24,25</sup>.

Em conclusão, os dados do DOPPS apontam para práticas que podem melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise crônica. Os resultados publicados desse grande estudo internacional são úteis para apoiar a adoção de políticas de saúde mais eficientes e para orientar nefrologistas e demais profissionais de saúde para adotarem boas práticas de hemodiálise. Os dados indicam que o aumento da dose da diálise é mais benéfico em melhorar a sobrevida quando combinado com o aumento da duração da sessão da diálise e não com o aumento da velocidade de ultrafiltração. Os resultados observados no DOPPS, particularmente quando analisados em conjunto com os resultados de estudos realizados no Brasil, a exemplo do censo da SBN e do PROHEMO desenvolvido em Salvador, BA, servem para apoiar iniciativas em nosso meio visando aumentar o percentual de pacientes em hemodiálise crônica através de fístula arteriovenosa. Os dados também apóiam a maior ênfase no controle da anemia em nosso meio. Esses esforços deverão resultar em melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes tratados cronicamente por hemodiálise em nosso país. Embora o DOPPS não tenha incluído pacientes tratados no Brasil, parece plausível que os resultados mostrando benefícios das intervenções que foram aqui abordadas também se apliquem para os pacientes em programas de hemodiálise crônica em nosso país.

### Agradecimentos

A Gildete B. Lopes, Marcelo B. Lopes e Cácia Mendes Matos pela avaliação deste trabalho e pelas sugestões. O estudo PROHEMO recebe apoio financeiro do CNPq (processos: 308068/2006-8 e 484743/2006-6).

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Resultados do Censo de Diálise da SBN, *J Bras Nefrol* 2007; 29: 197-202.
2. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI> (acessado em outubro de 2007).
3. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. <http://www.ndt-educational.org/guidelines.asp> (acessado em outubro de 2007).



4. Jindal K, Chan CT, Deziel C *et al.* Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S1-S27.
5. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. <http://www.sbn.org.br> (acessado em outubro de 2007).
6. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL *et al.* The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int Suppl* 2000; 74: 574-581.
7. Lopes AA, Elder SJ, Ginsberg N *et al.* Lack of appetite in haemodialysis patients: associations with patient characteristics, indicators of nutritional status and outcomes in the international DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3538-3546.
8. Lopes AA, Albert JM, Young EW *et al.* Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 66: 2047-2053.
9. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Satayathum S *et al.* Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 605-615.
10. Lopes AA, Bragg J, Young E *et al.* Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
11. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL *et al.* Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64: 1903-1910.
12. Port FK, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL *et al.* DOPPS estimates of patient life years attributable to modifiable hemodialysis practices in the United States. *Blood Purif* 2004; 22: 175-180.
13. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW *et al.* Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 1222-1228.
14. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM *et al.* The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 7-15.
15. Goodkin DA, Mapes DL, Held PJ. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): how can we improve the care of hemodialysis patients? *Semin Dial* 2001; 14: 157-159.
16. Kerr P, Bragg JL, Pisoni RL *et al.* Longer treatment time is associated with better PO<sub>4</sub> control and higher quality of life: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 78A.
17. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): S137-S181.
18. Rayner HC, Besarab A, Brown WW *et al.* Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 22-26.
19. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA *et al.* Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2002; 61: 2266-2271.
20. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM *et al.* Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-316.
21. Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ *et al.* Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 721-728.
22. Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA *et al.* Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1255-1263.
23. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T *et al.* Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 27-33.
24. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW *et al.* Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 94-111.
25. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA *et al.* Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res* 2007; 16: 545-557.
26. Yeates KE, Mendelssohn DC, Ethier J *et al.* Optimizing hemodialysis practices in Canada could improve patient survival. *Cannt J* 2007; 17: 22-34.
27. Wikström B, Fored M, Eichleay MA *et al.* The financing and organization of medical care for patients with end-stage renal disease in Sweden. *Int J Health Care Finance Econ* 2007; 7: 269-281.
28. Pontoriero G, Locatelli F, Andreucci VE *et al.* Stima DOPPS dell'impatto delle Linee Guida sulla sopravvivenza in emodialisi in Italia. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 221-229.
29. Schon D, Blume SW, Niebauer K *et al.* Increasing the use of arteriovenous fistula in hemodialysis: economic benefits and economic barriers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 268-276.
30. Lacson E Jr., Lazarus JM, Himmelfarb J *et al.* Balancing fistula first with catheters last. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 379-395.
31. Leite EB, Rosado MJ, Matos C *et al.* The impact of late referral to nephrologist and lack of health insurance on starting hemodialysis by catheter among hemodialysis patients treated in Salvador, Brazil, enrolled in the PROHEMO Study (abstract). Bok of Abstracts. World Congress of Nephrology 2007: Rio de Janeiro, 2007, pp 112-113, n° 239.
32. Matos C, Amorim J, Cruz CS *et al.* Hemoglobin level in end-stage renal disease patients treated by hemodialysis and associations with baseline characteristics and risk of adverse outcomes in the PROHEMO Study (abstract). Bok of Abstracts. World Congress of Nephrology 2007: Rio de Janeiro, 2007, pp 180, n° 485.

RESISTÊNCIA INSULÍNICA  
APÓS O TRANSPLANTE RENAL E O  
TRANSPLANTE DE PÂNCREAS E INS

**Transplante**



# RESISTÊNCIA E SECREÇÃO INSULÍNICAS APÓS O TRANSPLANTE RENAL E O TRANSPLANTE DE PÂNCREAS-RINS

Érika Bevilaqua Rangel  
João Roberto de Sá  
José Osmar Medina Pestana



## INTRODUÇÃO

Os dados do *United Network for Organ Sharing* (UNOS) e do *International Pancreas Transplant Registry* (IPTR) relatam a realização de mais de 23.000 transplantes de pâncreas até dezembro de 2004, sendo que cerca de 17.000 desses ocorreram nos Estados Unidos da América, e 6.000, em outros países<sup>1</sup>.

A indicação para realização do transplante simultâneo de pâncreas-rins inclui pacientes com *diabetes mellitus* insulino-dependente, englobando classicamente os pacientes com o tipo 1 e com insuficiência renal em tratamento conservador com *clearance* de creatinina menor ou igual a 20mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou em terapia substitutiva da função renal.

## SOBREVIDA APÓS O TRANSPLANTE SIMULTÂNEO DE PÂNCREAS-RINS

Nos Estados Unidos da América, as sobrevidas do paciente após o transplante simultâneo de pâncreas-rins em um ano, cinco anos e 10 anos são maiores que 95%, 80% e 69%, respectivamente<sup>1</sup>. No caso do enxerto pancreático, as sobrevidas em um ano, cinco anos e 10 anos são 85%, 69% e 46%, respectivamente, enquanto para o enxerto renal, as sobrevidas em um ano e cinco anos são 92% e 77%, respectivamente<sup>1</sup>. Os dados europeus são compatíveis com sobrevidas em cinco anos e 10 anos do paciente em 81% e 67%, respectivamente; do enxerto pancreático em 73% e 50%, respectivamente; e do enxerto renal em 67% e 44%, respectivamente<sup>2</sup>.

Conforme os dados do UNOS, o aumento da sobrevida no primeiro ano do enxerto pancreático de 75% para 85% no período de 1988/1989 a 2002/2003 é atribuído à redução das perdas por causas técnicas de 12% para 6% e das perdas imunológicas de 7% para 2%<sup>1</sup>. A análise dos dados dos transplantes simultâneos de pâncreas-rins realizados em outros países, além dos Estados Unidos da América, mostra as sobrevidas em um ano do paciente, do enxerto renal e do enxerto pancreático em 94%, 92% e 87%, respectivamente<sup>1</sup>.

No Brasil, os dados do Sistema Estadual de Transplantes – Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo referentes a julho de 1997 a dezembro de 2004 são compatíveis com as sobrevidas atuariais do paciente submetido a transplante simultâneo de pâncreas-rins em um ano e cinco anos de 83% e 77,3%, respectivamente<sup>3</sup>.

## FATORES QUE INFLUENCIAM A SOBREVIDA DOS ENXERTOS RENAL E PANCREÁTICO APÓS O TRANSPLANTE SIMULTÂNEO DE PÂNCREAS-RINS

Em relação ao enxerto renal, a sobrevida em três a quatro anos nos pacientes submetidos a transplante simultâneo de pâncreas-rins não difere daquela dos submetidos ao transplante de rim isolado, embora aqueles tenham menor tempo de isquemia fria e recebam rins de doadores mais jovens<sup>4,5</sup>. Por outro lado, os pacientes com transplante simultâneo de pâncreas-rins apresentam maior incidência de rejeição aguda, além de alterações

crônica renais, as quais podem ser atribuídas ao uso de doses maiores dos inibidores de calcineurina. As causas de perda do enxerto renal incluem rejeição aguda, rejeição crônica e microangiopatia trombótica, podendo ocorrer em 3,8% em quatro anos de seguimento<sup>5</sup> e em 8,3 a 19,8% em 12 a 16 anos de seguimento<sup>6,7</sup>.

Como o tempo de isquemia fria do rim no transplante simultâneo de pâncreas-rins é geralmente menor do que o transplante renal isolado com doador falecido, as taxas de função retardada do enxerto renal por necrose tubular aguda são menores, variando de 2,9 a 4,2%<sup>6,8</sup>.

O risco relativo de perda do enxerto renal quando a rejeição aguda envolve apenas o enxerto renal após o transplante simultâneo de pâncreas-rins é de 1,32, aumentando para 1,53 quando a rejeição aguda ocorre tanto no rim quanto no pâncreas, de modo que a sobrevida do enxerto renal em cinco anos nos casos sem rejeição aguda, nos casos com rejeição aguda apenas do enxerto renal, nos casos com rejeição aguda apenas do enxerto pancreático e nos casos com rejeição aguda nos dois enxertos é de 91%, 88%, 94%, e 86%, respectivamente<sup>9</sup>. No caso do enxerto pancreático naqueles quatro grupos, as sobrevidas são 85%, 84%, 83% e 78%, respectivamente<sup>9</sup>.

A sobrevida do enxerto pancreático após o transplante simultâneo de pâncreas-rins é influenciada por fatores relacionados ao tempo de transplante, de modo que a perda do enxerto pancreático nas primeiras 24 horas até a primeira semana é secundária à trombose de causa técnica e à rejeição aguda, enquanto as perdas após a primeira semana até o primeiro mês são secundárias àquelas duas causas e também à infecção<sup>10</sup>. Após o primeiro mês, as perdas por rejeição aguda e crônica predominam, sendo que após o sexto mês a principal causa de perda do enxerto pancreático é a rejeição crônica<sup>10</sup>.

De acordo com os dados do UNOS, no primeiro ano 45% dos pacientes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas-rins não apresentam rejeição aguda, 36% têm rejeição aguda apenas renal, 3% têm rejeição aguda apenas pancreática e 16% apresentam rejeição aguda nos dois enxertos<sup>9</sup>. Os dados de centros isolados também relatam taxas de rejeição aguda renal após o transplante simultâneo de pâncreas-rins de 22,8 a 30%, quando não é utilizada globulina antitímocito<sup>8,11,12</sup>.

A função retardada do enxerto pancreático ocorre em cerca de 30% dos casos e está associada à idade do doador acima de 45 anos<sup>12</sup>. Mas, ao contrário do que ocorre no transplante renal, parece não ter impacto na sobrevida do enxerto pancreático. Contudo, a própria definição de função retardada do enxerto pancreático é conflitante na literatura, sendo a mais aceita aquela definida como alta hospitalar em uso de insulina.

As principais causas de insucesso do transplante pancreático incluem as perdas técnicas e a rejeição crônica, as quais ocorrem em cerca de 13% e 8,8% dos casos, respectivamente<sup>13,14</sup>. As perdas técnicas incluem trombose (52%), pancreatite (20,3%), infecções (18,7%), fistulas (6,5%) e sangramento (2,4%) e estão associadas ao índice de massa corpórea do receptor maior

que 30kg/m<sup>2</sup>, ao tempo de isquemia fria do pâncreas maior que 24 horas e à causa de morte cerebral do doador que não seja atribuída ao traumatismo<sup>14</sup>. O transplante simultâneo de pâncreas-rins está associado a elevadas taxas de complicações pós-operatórias, sendo que cerca de 16 a 43% dos pacientes necessitam de relaparotomias para abordagem de complicações do pâncreas transplantado<sup>8,15,16</sup>. Além disso, as complicações sépticas são mais frequentes nos casos de transplante simultâneo de pâncreas-rins do que nas outras modalidades de transplante pancreático<sup>15</sup>. Os principais fatores envolvidos na rejeição crônica incluem, além da rejeição aguda, a infecção por citomegalovírus, o retransplante, a modalidade de transplante pancreático (solitário *vs.* simultâneo pâncreas-rim) e uma ou duas incompatibilidades no *locus* B do *human leucocyte antigens* (HLA)<sup>13</sup>.

### FUNÇÃO ENDÓCRINA DO ENXERTO PANCREÁTICO APÓS O TRANSPLANTE SIMULTÂNEO DE PÂNCREAS-RINS

Além das perdas técnicas e imunológicas, a sobrevida do enxerto pancreático é influenciada por vários outros fatores clínicos. Dentre esses fatores, são incluídos a recorrência auto-imune do *diabetes mellitus* tipo 1<sup>17</sup> e seu desenvolvimento pós-transplante<sup>18-20</sup>. No caso do transplante simultâneo de pâncreas-rins, a melhor definição para o surgimento de hiperglicemia após o transplante seria a falência parcial (intolerância à glicose e/ou glicemia de jejum alterada) ou falência total (critérios para o diagnóstico de *diabetes mellitus*) do enxerto pancreático.

O *diabetes mellitus* pós-transplante está associado à idade acima de 40 anos, ao uso dos imunossuppressores, à história familiar de diabetes, à obesidade, à infecção pelo vírus da hepatite C, à raça negra e ao desenvolvimento de síndrome metabólica<sup>18-20</sup>. O diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante é definido pelos critérios da *American Diabetes Association* (ADA) e pela *World Health Organization* (WHO) e está associado à menor sobrevida do paciente e do enxerto, além do aumento do risco cardiovascular<sup>18,19</sup>. Os pacientes com *diabetes mellitus* pós-transplante após o transplante renal isolado têm maiores valores de colesterol e triglicérides, além de hipertensão arterial sistêmica<sup>19</sup>.

Outros fatores que influenciam o aparecimento de hiperglicemia após o transplante incluem os efeitos dos imunossuppressores, seja pela resistência insulínica, seja pelo comprometimento da secreção de insulina, além de outras causas, como ganho de peso, história familiar positiva para *diabetes mellitus*, raça negra, sexo masculino e idade<sup>18</sup>, além da própria glicotoxicidade.

Em relação à imunossupressão após o transplante simultâneo de pâncreas-rins, o esquema de eleição inclui o tacrolimus, a prednisona e o micofenolato<sup>1,11, 21-25</sup>.

No transplante renal isolado, o tacrolimus está associado à diminuição da secreção da insulina, o que tem correlação inversa com seu nível sérico<sup>20,26-29</sup>. Nas primeiras três semanas após o transplante, ocorre redução em torno de 50% na secreção de insulina e do pep-



tídeo C pelo pâncreas nativo<sup>29,30</sup>. No pâncreas transplantado, o tacrolimus também reduz a secreção de insulina de forma dose-dependente, além de promover o edema citoplasmático, a vacuolização e a apoptose das ilhotas<sup>31</sup>.

Os corticosteróides, por sua vez, estão associados ao aumento da resistência insulínica<sup>28,32</sup> e à exacerbação da lesão das ilhotas desencadeada pelos inibidores de calcineurina no pâncreas transplantado<sup>31</sup>.

A resistência insulínica é definida como uma resposta biológica subnormal a determinada concentração desse hormônio. Pode ser avaliada por vários métodos, tais como teste de tolerância intravenosa à glicose (modelo mínimo de Bergman), teste de tolerância oral à glicose, teste de tolerância à insulina e *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que é o padrão-ouro. Contudo, há métodos mais simples que utilizam as dosagens em jejum da insulina ou do peptídeo C basal e da glicemia, tais como o HOMA-IR (*Homeostatis Model Assessment-Insulin Resistance*)<sup>33</sup> e o QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)<sup>34</sup>. No quadro 57.1, são descritas as fórmulas para cálculo da resistência e da secreção de insulina.

O modelo HOMA reflete a relação entre a insulina e a glicose em condições basais, o que, por sua vez, depende do balanço entre a produção hepática de glicose e a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas<sup>35</sup>. O HOMA-IR reflete a resistência hepática à ação da insulina, enquanto o HOMA-IS (*Homeostatis Model Assessment-Insulin Sensitivity*) reflete a sensibilidade à ação da insulina. O HOMA-beta reflete o funcionamento das células beta do pâncreas, ou seja, a secreção de insulina.

Tanto o HOMA-IR quanto o QUICKI e também o índice de McAuley já foram validados nos pacientes transplantados renais<sup>36</sup> e nos pacientes submetidos ao transplante simultâneo pâncreas-rins<sup>37</sup>. A incorporação do FFA ou *free fatty acid* ao índice QUICKI (QUICKI revisado) permite a melhor avaliação de indivíduos não-diabéticos com alterações moderadas na sensibilidade insulínica<sup>37</sup>.

Após o transplante renal, os valores médios do HOMA-IR foram 6,4 (5,2-9,3), do QUICKI 0,32 (0,3-0,34) e o McAuley 5,4 ± 1,2<sup>36</sup>. Em comparação aos indivíduos normais, os pacientes submetidos a transplante simultâneo de pâncreas-rins apresentam significativamente menores valores dos índices de sensibilidade insulínica: HOMA-IS 0,795 ± 0,323 *vs.* 0,37 ± 0,175; QUICKI 0,365 ± 0,027 *vs.* 0,325 ± 0,025 e QUICKI revisado 0,416 ± 0,055 *vs.* 0,359 ± 0,047, respectivamente<sup>37</sup>.

O modelo com maior sensibilidade para definição de resistência insulínica baseado no HOMA é aquele descrito por Stern *et al.*<sup>38</sup>: índice de massa corporal > 28,9kg/m<sup>2</sup> ou HOMA-IR > 4,65 ou índice de massa corporal > 27,9kg/m<sup>2</sup> e HOMA-IR > 3,6. Mathews *et al.*<sup>33</sup>, por sua vez, sugeriram a definição de resistência insulínica o valor do HOMA-IR acima de 2,5. O peptídeo C plasmático de jejum pode ser utilizado no lugar da insulina plasmática de jejum, já que reflete a secreção endógena de insulina<sup>39</sup>. O peptídeo C é um produto da clivagem enzimática da pró-insulina em insulina e é secretado na circulação em concentrações equimolares à insulina. Além disso, não é influenciado pelos anticorpos antiinsulina. Por outro lado, os valores séricos do peptídeo C podem ser influenciados pela função renal, sendo superestimados quando o *clearance* de creatinina se encontra reduzido.

A resistência insulínica é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, doença cardiovascular e doença renal crônica, estando associada à hipertensão arterial sistêmica, ao aumento dos valores dos triglicérides, do LDL-colesterol (*low density lipoprotein-colesterol*), do inibidor do ativador do plasminogênio circulante, além da redução dos valores do HDL-colesterol (*high density lipoprotein-colesterol*)<sup>40,41</sup>.

## RESISTÊNCIA E SECREÇÃO INSULÍNICAS APÓS O TRANSPLANTE RENAL

No transplante renal, a aplicabilidade do modelo HOMA é escassa, mas pode ser uma ferramenta útil para a identificação da resistência insulínica naqueles pacientes com

Quadro 57.1 – Cálculo do *homeostatis model of assessment* (HOMA) of insulin resistance (HOMA-IR), *homeostatis model of assessment of insulin sensitivity* (HOMA-IS), do *homeostatis model of assessment-beta* (HOMA-beta), do QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e do índice McAuley.

	Cálculo
HOMA-IR	[glicose (mmol/L) × insulina (μU/mL)]/22,5
HOMA-IS	1/HOMA-IR
HOMA-beta	[20 × insulina (μU/mL)]/[(glicose (mmol/L) - 3,5)]
QUICKI	1/[(log insulina, em μU/mL) + (log glicose, em mmol/L)]
QUICKI revisado	1/[(log insulina, em μU/mL) + (log glicose, em mmol/L) + (log FFA, em mmol/L)]
McAuley	Exp[2,63 - 0,28 (ln insulina, em μU/mL) - 0,31 (triglicérides, em mmol/L)]

Conversão da glicose = 1 mg/dL equivale a 0,056 mol/L; do peptídeo C = 1 g/mL equivale a 0,3 mol/L. FFA = *free fatty acid*.

maior risco de eventos cardiovasculares, bem como naqueles com comprometimento da função do enxerto renal secundário ao aumento do peso após o transplante<sup>42-44</sup>. Outras aplicabilidades podem incluir a identificação de pacientes com maior risco de *diabetes mellitus* pós-transplante e a detecção dos efeitos tóxicos dos imunossupressores nas células beta do pâncreas.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, o modelo HOMA pode também ser aplicado para avaliar a eficácia do tratamento com a pioglitazona e a metformina<sup>45</sup>.

Em estudos epidemiológicos, a utilização do modelo HOMA para avaliação da sensibilidade insulínica já foi validada e apresenta boa correlação com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico em pacientes com graus variados de tolerância à glicose e sensibilidade insulínica, além de diferentes idades e em relação ao sexo<sup>46,47</sup>. No transplante renal, o modelo HOMA também já foi validado em relação à resistência insulínica, embora o índice de McAuley, que leva em conta a insulina e os triglicérides, tenha mostrado a melhor correlação<sup>36</sup>.

Em indivíduos normais, o coeficiente de variação do HOMA é descrito em 7,8 a 11,7%<sup>48</sup>. Por outro lado, a variabilidade do HOMA em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 é maior do que em indivíduos normais, requerendo, portanto, cautela na análise dos valores após a intervenção terapêutica<sup>47,49</sup>.

Os pacientes submetidos ao transplante renal podem apresentar valores mais elevados do peptídeo C basal em relação a indivíduos saudáveis e ao transplante simultâneo de pâncreas-rins, bem como secreção máxima de insulina após o teste de tolerância oral à glicose e ao teste intravenoso ao glucagon<sup>50,51</sup>. Outros autores, no entanto, relatam níveis glicêmicos e do peptídeo C semelhantes após o transplante simultâneo de pâncreas-rins e o transplante renal, mas valores de insulina pré e pós-prandiais maiores após o transplante simultâneo de pâncreas-rins<sup>52,53</sup>. Tais diferenças, na literatura, podem ser atribuídas a diferentes esquemas imunossupressores e respectivas doses, além da provável análise envolvendo diferentes estágios de secreção de insulina pelo pâncreas, tanto nativo quanto transplantado.

Os glicocorticóides estão relacionados à menor utilização periférica da glicose e, provavelmente, contribuem para o aumento da gliconeogênese hepática e para a redução da síntese do glicogênio pelas células dos músculos esqueléticos. Evidências clínicas dessa correlação foram relatadas por outros autores por meio da melhora da sensibilidade à ação da insulina após a diminuição da dose da prednisona<sup>28,32,54</sup>, além da menor captação periférica da glicose promovida pela insulina tanto nos pacientes diabéticos quanto nos transplantados diabéticos ou não e em uso de corticosteróides em relação aos indivíduos saudáveis<sup>55</sup>. Dessa forma, acredita-se que os pacientes diabéticos insulino-dependentes apresentem resistência insulínica tanto hepática quanto periférica, o que seria exacerbado com o uso dos corticosteróides. No entanto, os pacientes transplantados renais não-diabéticos em uso de corticosteróides podem apresentar resistência insulínica comparável aos diabéticos insuli-

no-dependentes não-transplantados<sup>55</sup>. Além disso, a menor captação periférica da glicose parece refletir o comprometimento do metabolismo não-oxidativo da glicose, ou seja, a síntese de glicogênio.

Da mesma forma, conforme descrito por outros autores, a redução da dose da prednisona está associada ao aumento da secreção do peptídeo C e da insulina pelas células beta do pâncreas, embora não tenha tido correlação com a redução dos valores do HOMA-IR<sup>28</sup>. É relatado também que, após um ano do transplante renal, a redução da dose da prednisona leva à diminuição de 55% para 34% na incidência de pacientes intolerantes à glicose, de modo que para cada 1mg de redução da prednisolona há uma diminuição de 0,12mmol/L da glicose 2 horas após a sobrecarga oral de glicose<sup>56</sup>.

A disfunção das células beta após o transplante pode ser incluída na classificação de Weir e Weir<sup>57</sup>. No estágio 1, ocorre aumento da secreção de insulina à custa tanto do aumento da massa das células beta quanto da sua hipertrofia, de modo a manter níveis glicêmicos normais na presença de resistência insulínica, a qual pode ser secundária à obesidade, ao sedentarismo ou à predisposição genética. No estágio 2, a glicemia de jejum varia de 89 a 130mg/dL e ocorrem alterações na diferenciação e na função das células beta do pâncreas, de modo que existe diminuição da secreção de insulina 3-10 minutos após infusão de glicose. A progressão para os estágios subsequentes está associada à redução da massa das células beta e à descompensação do *diabetes mellitus*. Além de ser a história natural da progressão do *diabetes mellitus* tipos 1 e 2, as mudanças dos estágios de disfunção das células beta do pâncreas devem corresponder à história natural também do *diabetes mellitus* pós-transplante, de modo que os imunossupressores têm papel importante neste mecanismo. Assim, a piora da resistência insulínica ao longo do tempo pode estar associada à redução dos valores do HOMA-beta secundária à exaustão e à sobrecarga das células beta do pâncreas.

Assim, a prednisona poderia indiretamente estimular a secreção de insulina pelo aumento da resistência insulínica. O modelo do HOMA, por sua vez, poderia identificar aqueles pacientes com maior resistência insulínica e, subsequentemente, maior risco de *diabetes mellitus* pós-transplante, mesmo quando as doses de manutenção da prednisona são administradas. Embora a resistência insulínica seja um dos fatores de risco para a intolerância à glicose e *diabetes mellitus* pós-transplante, a disfunção das células beta do pâncreas está também associada às alterações glicêmicas após o transplante<sup>58-61</sup>. Dessa forma, tanto a deficiência de secreção de insulina quanto a resistência insulínica estão presentes nas situações de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, bem como no *diabetes mellitus* pós-transplante<sup>62</sup>.

Em relação ao tacrolimus, é relatado que ele promove a inibição da síntese da insulina por um mecanismo dose-dependente, de modo que os maiores níveis séricos estão associados à inibição da secreção tanto da insulina quanto do peptídeo C<sup>28</sup>. Doses mais elevadas

do tacrolimus podem também ter associação com os maiores valores da insulina estimulada pela glicose<sup>63</sup>, com os menores valores dos índices de sensibilidade à insulina<sup>27</sup> e com o HOMA-IR<sup>64</sup>. Por outro lado, os corticosteróides podem exacerbar os efeitos tóxicos do tacrolimus, já que são inibidores do citocromo P-450-3A4 e, subsequentemente, estão associados ao aumento dos níveis séricos dos inibidores da calcineurina.

O índice de massa corporal nos pacientes transplantados renais apresenta também correlação com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico<sup>54</sup>, os índices de disposição da insulina<sup>65</sup>, HOMA, QUICKI e McAuley<sup>36,64</sup>. O índice de massa corpórea pode levar à disfunção das células beta, de modo similar ao que acontece com os glucocorticóides, ou seja, o aumento da resistência insulínica levaria a uma sobrecarga compensatória das células beta do pâncreas, que se associa a um aumento na secreção de insulina secundária tanto ao aumento da massa de células beta quanto à hipertrofia<sup>58</sup>. Dessa forma, os pacientes transplantados renais com maiores valores dos índices do HOMA se beneficiariam da redução da dose da prednisona e da perda de peso. As mudanças no estilo de vida em pacientes não-diabéticos, mas com glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose, estão associadas à redução do aparecimento do *diabetes mellitus* e são mais eficazes que o uso da metformina<sup>66,67</sup>. Contudo, as mudanças de estilo de vida após o transplante podem ter um efeito limitado, já que os pacientes estão permanentemente em uso dos imunossuppressores. Dessa forma, o uso das glitazonas após o transplante está associado à melhora da sensibilidade insulínica e da função endotelial e poderia ser uma ferramenta útil para os pacientes com glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose<sup>68</sup>.

Outros fatores descritos na literatura associados à disfunção das células beta do pâncreas após o transplante de rim incluem a idade, a infecção por citomegalovírus, o uso de diuréticos e betabloqueadores<sup>24,64,65</sup>. O uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina está associado ao aumento da secreção de insulina, mas, conforme outros autores, não foi encontrada correlação do seu uso com os índices de secreção insulínica após o transplante renal<sup>65</sup>.

Em relação ao sexo, a resistência insulínica pode ser maior no sexo masculino<sup>64,69</sup>, embora as mulheres no período perimenopausa apresentem aumento da resistência insulínica<sup>69</sup>.

### RESISTÊNCIA E SECREÇÃO INSULÍNICAS APÓS O TRANSPLANTE SIMULTÂNEO DE PÂNCREAS-RINS

Após o transplante simultâneo pâncreas-rins, os dados utilizando os índices de resistência e de sensibilidade à insulina também são escassos na literatura. Há alguns aspectos, no entanto, que devem ser considerados quando se utiliza o peptídeo C para a análise da secreção de insulina pelos aloenxertos pancreáticos. Em primeiro lugar, os valores do peptídeo C podem ser in-

fluenciados pela oferta sistêmica direta da insulina liberada pelo aloenxerto pancreático com drenagem sistêmica, já que não existe a primeira passagem da insulina pelo fígado. Em segundo lugar, da mesma forma que ocorre nos pacientes transplantados renais, os valores do peptídeo C sofrem influência do *clearance* de creatinina. Assim, alguns autores sugerem que o método mais adequado para a avaliação da secreção de insulina seria a análise da cinética do peptídeo C, embora seja um método laborioso<sup>51</sup>.

No entanto, Aguilera *et al*<sup>70</sup> demonstraram haver correlação positiva entre o HOMA-beta e a área sob curva da insulinemia após a sobrecarga oral de glicose nos pacientes submetidos ao transplante simultâneo pâncreas-rins. Alguns estudos também demonstraram que os pacientes submetidos ao transplante de pâncreas são hiperinsulinêmicos, apresentam inibição do número de receptores da insulina nos monócitos e são resistentes à ação antilipolítica da insulina<sup>50,51,53,71-74</sup>. Uma das explicações para o hiperinsulinismo seria a ausência de *feedback* inibitório para a secreção de insulina no pâncreas transplantado, que é desnervado<sup>73,75</sup>.

Por outro lado, após o transplante simultâneo pâncreas-rins é descrito que a secreção máxima de insulina se encontra reduzida em 25 a 50% em relação aos pacientes transplantados renais, além de ocorrer mais tardiamente (50 minutos *vs.* 30 minutos)<sup>50,51,76</sup>. Após a sobrecarga por via oral da glicose, a liberação da insulina apresenta, no entanto, padrão bifásico<sup>71</sup>.

Além disso, em comparação aos indivíduos saudáveis, os pacientes submetidos ao transplante simultâneo pâncreas-rins podem apresentar secreção de insulina basal aumentada, mas reduzida após ingestão alimentar<sup>77</sup>. Assim, a secreção de insulina em 24 horas é em torno de 70% da secreção basal nos indivíduos saudáveis e 40% no transplante simultâneo pâncreas-rins<sup>77</sup>.

A hiperinsulinemia após o transplante simultâneo pâncreas-rins está associada à supressão do peptídeo C, mas mesmo os seus valores mais baixos são maiores do que nos indivíduos normais<sup>73</sup>. Tal mecanismo pode explicar os valores mais altos do peptídeo C nos pacientes do transplante simultâneo pâncreas-rins em relação aos indivíduos normais. Da mesma forma, outros autores relatam que no *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico não há diminuição do peptídeo C nos pacientes do transplante simultâneo pâncreas-rins, enquanto ocorre diminuição em torno de 45% nos pacientes com uveíte em uso de ciclosporina e prednisona e em indivíduos saudáveis<sup>75</sup>.

A produção basal hepática de glicose pode estar, por sua vez, aumentada em relação aos indivíduos normais em 43% no transplante simultâneo pâncreas-rins e em 33% no transplante renal<sup>50</sup>. Contudo, alguns autores relatam normalização da produção hepática de glicose após o transplante simultâneo pâncreas-rins e o transplante renal<sup>78,79</sup>, enquanto outros relatam que a resistência insulínica hepática estaria aumentada apenas no transplante simultâneo pâncreas-rins, sendo similar no transplante renal e nos indivíduos normais<sup>80</sup>.



Conforme revisado por Robertson *et al*<sup>81,82</sup>, o funcionamento das células beta após o transplante de pâncreas tem as seguintes características: relação normal entre a secreção rápida da insulina e a glicemia de jejum, apesar da drenagem venosa sistêmica e da hiperinsulinemia; a secreção rápida de insulina estimulada pela glicose e pela arginina diminui paralelamente ao aumento da glicemia de jejum, embora a resposta à arginina esteja presente quando a resposta à glicose já desapareceu; a secreção rápida de insulina estimulada pela glicose e pela arginina são fortes preditores da massa de células beta do pâncreas e da reserva de secreção de insulina. Dessa forma, a preservação da secreção rápida de insulina estimulada pela glicose e pela arginina está associada à maior sobrevida do enxerto pancreático por uma a duas décadas, de modo que, após esse período, os pacientes diabéticos submetidos somente ao transplante de pâncreas, ao de pâncreas após rim e transplante simultâneo pâncreas-rins podem apresentar função endócrina preservada com valores normais da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada e do teste de tolerância oral à glicose, o que é refletido por uma boa reserva de massa de células-beta<sup>81-83</sup>.

A importância da massa de células beta preservada após o transplante de pâncreas é refletida pela redução da secreção de insulina na primeira fase (0-5 minutos) após estímulo da glicose e da arginina<sup>84,85</sup>. Desta forma, indivíduos normais secretam 43% da quantidade total de insulina na primeira fase, enquanto os pacientes submetidos ao transplante simultâneo pâncreas-rins secretam 25%, os transplantados renais e os pacientes submetidos ao transplante segmentar do pâncreas secretam 24%, e os pacientes submetidos ao transplante segmentar do pâncreas com intolerância à glicose, 13%<sup>84</sup>.

Em nosso serviço, observamos que a dose da prednisona teve correlação positiva com os valores do HOMA-beta após o transplante simultâneo pâncreas-rins<sup>86</sup>, o que sugere que a prednisona, ao elevar a resistência insulínica, leva ao aumento compensatório da secreção de insulina naqueles aloenxertos pancreáticos com boa função, podendo corresponder também da liberação sistêmica da insulina sem a primeira passagem pelo fígado. Dessa forma, a estimulação exacerbada das células beta do pâncreas pode finalmente levar a sua exaustão e apoptose. Em outras situações nas quais o uso dos corticosteróides também é prolongado, como na artrite reumatóide, é descrito aumento da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas<sup>87</sup>.

Por outro lado, Smets *et al*<sup>88</sup> relatam que os pacientes submetidos ao transplante simultâneo pâncreas-rins tenham, além da menor capacidade de secreção insulínica, maior resistência periférica e maiores valores da glicemia após sobrecarga com glicose do que aqueles submetidos ao transplante renal. Contudo, a imunossupressão no referido estudo incluía ciclosporina e prednisona 10mg/dia, não sendo feito o ajuste para o peso.

Além disto, Battezzati *et al*<sup>89</sup> relatam que a redução na capacidade da secreção insulínica, e não a resistência insulínica, seja o principal determinante da função do

enxerto pancreático após quatro anos, sugerindo que a média da glicemia plasmática acima de 127mg/dL e o pico de secreção máxima de insulina após estímulo pela glicose menor que 32μU/mL estejam associados à falência da função endócrina do enxerto pancreático.

Nankivell *et al*<sup>90</sup> relatam que os principais determinantes da resistência periférica após o transplante simultâneo pâncreas-rins seriam os glicocorticóides, o aumento do peso corpóreo e o tempo após o transplante.

Um outro mecanismo associado à hiperglicemia após o transplante de pâncreas engloba a indução de anticorpos antiilhotas estimulada pelo uso do tacrolimus, principalmente o ICA (*islet cells antigens*), em detrimento do GAD-Ab (*antibody against glutamic acid decarboxylase*) e do IA2-Ab (*antibodies against the protein tyrosine phosphatase-like protein IA2*), caracterizando a auto-imunidade latente do *diabetes mellitus* nos adultos<sup>91</sup>.

Além do efeito dos imunossupressores, a resistência insulínica secundária ao hiperinsulinismo após o transplante simultâneo pâncreas-rins está associada à redução de 50% das taxas de metabolismo não-oxidativo da glicose nos tecidos periféricos em comparação a indivíduos normais<sup>92-94</sup>. Conseqüentemente, há redução da capacidade de síntese de glicogênio a partir da glicose, uma vez que ocorre diminuição da enzima glicogênio sintase nos músculos esqueléticos. À medida que os pacientes do transplante simultâneo pâncreas-rins mudam do estágio de normoglicemia para intolerância à glicose, ocorre diminuição progressiva das taxas de secreção tanto basal quanto estimulada pela glicose e aumento progressivo da resistência insulínica<sup>94</sup>. A intolerância à glicose após o transplante simultâneo pâncreas-rins, como em outras situações, está associada à redução da resposta rápida de secreção de insulina<sup>94,95</sup>. Dentre os fatores relacionados à intolerância à glicose após o transplante simultâneo pâncreas-rins, encontram-se o tempo de isquemia fria e as incompatibilidades no *locus DR*, o que estaria associado à maior taxa de rejeição após o transplante<sup>95</sup>.

Além disso, a sensibilidade insulínica varia com o período após o transplante simultâneo pâncreas-rins, de modo que está reduzida nos três a seis primeiros meses devido ao provável efeito das doses maiores de corticosteróides e da hiperinsulinemia<sup>93</sup>. Por volta de um ano após o transplante, ocorre melhora na sensibilidade insulínica e sua normalização após 24 a 48 meses, apesar do uso dos imunossupressores e da hiperinsulinemia. Dessa forma, acredita-se que a redução da resposta insulínica após o estímulo pela glicose no transplante simultâneo pâncreas-rins seja decorrente da normalização da sensibilidade insulínica e não da redução da capacidade funcional das células beta do pâncreas<sup>93,96</sup>.

Uma estratégia para minimizar os efeitos do uso dos corticosteróides seria os protocolos de retirada ou de não utilização dessa medicação após o transplante simultâneo pâncreas-rins. Vários relatos na literatura têm mostrado bons resultados em um a três anos após o transplante simultâneo pâncreas-rins, não havendo di-



ferença na sobrevida do enxerto pancreático e na ocorrência de rejeição aguda em comparação aos casos em que os corticosteróides foram mantidos<sup>97,98</sup>. No entanto, uma outra opção, que tem sido a utilizada na UNIFESP-EPM, é a utilização de doses baixas de prednisona (5mg/dia) após o sexto mês do transplante, que não interfere na sensibilidade insulínica<sup>99</sup>.

Em nosso serviço, observamos também que a história familiar positiva para *diabetes mellitus* em parentes de primeiro grau teve correlação positiva com os valores do HOMA-beta<sup>86</sup>, o que está de acordo com outros autores<sup>69</sup>. Uma das possíveis explicações seria a menor sensibilidade à ação da insulina, expressa pelos menores valores do HOMA-IS, quando está presente a história familiar de *diabetes mellitus*. No entanto, outros autores relatam valores maiores do HOMA-IR em parentes de primeiro grau de pacientes com hiperglicemia, sendo o funcionamento das células beta do pâncreas o principal determinante<sup>48,100,101</sup>. Assim, quando há mudança da condição de tolerância normal à glicose para a tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum alterada e, subsequentemente, *diabetes mellitus* ocorre aumento progressivo do HOMA-IR paralelamente ao decréscimo dos valores do HOMA-beta<sup>101</sup>. As alterações nos índices do HOMA e também a elevação dos triglicérides podem ocorrer antes do diagnóstico de tolerância à glicose alterada<sup>48</sup>. No entanto, a história positiva para *diabetes mellitus* após o transplante simultâneo pancreático necessita de mais estudos para avaliar seu impacto na função endócrina do enxerto pancreático e na sua sobrevida.

### DRENAGEM DO DUCTO PANCREÁTICO APÓS O TRANSPLANTE DE PÂNCREAS: SISTÊMICA VS. PORTAL

Em relação às diferenças da drenagem do ducto pancreático, os ratos com diabetes induzido pela estreptozotocina, mas sem imunossupressão, apresentam valores basais de insulina e de glicose similares nas drenagens sistêmicas e portais, bem como a utilização periférica de glicose e a produção hepática de glicose, mesmo em relação ao grupo controle<sup>102</sup>. Da mesma forma, os valores basais do peptídeo C e da insulina também foram similares nos grupos de drenagem portal e sistêmica em relação ao controle, bem como a taxa do *clearance* metabólico da insulina durante o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, sugerindo que a extração hepática de insulina após o transplante de pâncreas não se modifica<sup>102</sup>. Além disso, a pressão arterial sistêmica e o perfil lipídico não foram diferentes na drenagem sistêmica, em comparação à portal, sugerindo não haver aumento do risco de aterosclerose após o transplante de pâncreas, embora a espessura da íntima da aorta tenha sido maior no grupo de drenagem sistêmica em comparação ao grupo de drenagem portal e ao controle<sup>102</sup>.

Após o transplante de pâncreas, os pacientes apresentam as seguintes diferenças em relação à drenagem exócrina<sup>103,104</sup>:

- a) **Sistêmica** – maiores valores basais de insulina, menor utilização periférica de glicose durante o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, maiores valores do HDL-colesterol, maior área sob a curva da insulina (mesmo com curva de tolerância oral à glicose normal) e maiores valores do HOMA-IR. Os valores do HOMA-IR apresentam correlação positiva com a insulina de jejum mesmo depois de 6 e 24 meses após o transplante, mas não ultrapassando 3,2.
- b) **Portal** – maiores valores basais de glicose plasmática, maiores valores de triglicérides tanto basais quanto durante o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, maiores valores do colesterol total e do LDL-colesterol e menores valores do HOMA-beta. Contudo, valores similares do colesterol total e do LDL-colesterol foram também descritos nos grupos de drenagem sistêmica e portal<sup>103</sup>.

Por outro lado, o sítio de drenagem do pâncreas não alterou os seguintes parâmetros<sup>103-105</sup>:

- Produção hepática de glicose e sua supressão durante o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.
- Valores basais e durante o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico dos ácidos graxos livres.
- Valores do índice QUICKI.
- Valores da pró-insulina avaliados em jejum, após estímulo com glucagon e após o teste de sobrecarga oral à glicose, embora maior do que o grupo controle.

Dessa forma, tanto na drenagem sistêmica quanto na portal parece não haver resistência insulínica periférica ou hepática, embora na drenagem sistêmica seja observada responsividade reduzida à ação da insulina<sup>103</sup>. Contudo, a drenagem portal não oferece vantagens metabólicas em relação à sistêmica.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transpl* 2005; 19: 433-455.
2. Drognitz O, Benz S, Pfeffer F *et al.* Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe. *Transplantation* 2004; 78: 1802-1808.
3. Ferraz AAB, Sette MJA. Transplante de fígado: realidade brasileira. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2005; 18: 133-137.
4. Lee CM, Scandling JD, Krieger NR *et al.* Outcomes in diabetic patients after simultaneous pancreas-kidney versus kidney alone transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1288-1294.
5. Rerolle JP, Thervet E, Anglicheau D *et al.* Long-term renal allograft outcome after simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 905-909.
6. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ *et al.* Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228: 284-296.
7. Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwinski J *et al.* Surgical complications of simultaneous pancreas-kidney transplantation: a 16-year experience at one center. *Transplant Proc* 2005; 37: 3555-3557.
8. Sansalone CV, Maione G, Aseni P *et al.* Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2651-2653.

9. Reddy KS, Davies D, Ormond D *et al.* Impact of acute rejection episodes on long-term graft survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 439-444.
10. Drachenberg CB, Papadimitrou JC, Farney A *et al.* Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001; 71: 1784-1791.
11. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri H *et al.* Simultaneous kidney-pancreas transplantation without antilymphocyte induction. *Transplantation* 2000; 69: 49-54.
12. Tan M, Kandaswamy R, Sutherland DE *et al.* Risk factors and impact of delayed graft function after pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4: 758-762.
13. Humar A, Khwaja K, Ramcharan T *et al.* Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 918-923.
14. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R *et al.* Technical failure after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors – a multivariate analysis. *Transplantation* 2004; 78: 1188-1192.
15. Wullstein C, Woeste G, Taheri AS *et al.* Morbidity following simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Chirurg* 2003; 74: 652-656.
16. Martins L, Pedroso S, Henriques AC *et al.* Simultaneous pancreas-kidney transplantation: five-year results from a single center. *Transplant Proc* 2006; 38: 1929-1932.
17. Esmatjes E, Rodriguez-Villar C, Ricart MJ *et al.* occurrence of immunological markers for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in immunosuppressed patients after pancreas transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 128-131.
18. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation* 2003; 75 (10 Suppl): 553-5524.
19. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S *et al.* Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2000; 62: 1440-1446.
20. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T *et al.* Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72: 1655-1661.
21. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangsvest MB *et al.* Use of FK 506 in pancreas transplantation. *Transpl Int* 1996; 9 (Suppl 1): S251-S257.
22. Gruessner RW. Tacrolimus in pancreas transplantation: a multicenter analysis. Tacrolimus Pancreas Study Group. *Clin Transpl* 1997; 11: 299-312.
23. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ *et al.* A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1751-1759.
24. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J *et al.* Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation: initial experience in 50 consecutive cases. *Transplantation* 1999; 67: 586-593.
25. Demartines N, Schiesser M, Clavien PA. An evidence-based analysis of simultaneous pancreas-kidney transplantation and pancreas transplantation alone. *Am J Transpl* 2005; 5: 2688-2697.
26. Filler G, Neuschulz I, Vollmer I *et al.* Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 867-871.
27. van Duijnhoven EM, Boots JMM, Christiaans MHL *et al.* Influence of Tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 583-588.
28. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH *et al.* Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 221-227.
29. van Hooff JB, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19 (Suppl 6): vi8-vi12.
30. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM *et al.* Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 213-220.
31. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR *et al.* Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68: 396-402.
32. Midtvedt K, Hjeltnes J, Hartmann A *et al.* Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3233-3239.
33. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
34. Katz A, Nambi SS, Mather K *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.
35. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
36. Oterdoom LH, de Vries AP, van Son WJ *et al.* Validation of insulin resistance indexes in a stable renal transplant population. *Diabetes Care* 2005; 28: 2424-2429.
37. Perseghin G, Caumo A, Sereni LP *et al.* Fasting blood sample-based assessment of insulin sensitivity in kidney and pancreas-transplanted patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 2207-2211.
38. Stern SE, Williams K, Ferrannini E *et al.* Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54: 333-339.
39. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ *et al.* C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes* 2004; 53: 250-264.
40. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-1184.
41. Bonora E, Formentini G, Calzavara F *et al.* HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1135-1141.
42. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ *et al.* Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004; 4: 1675-1683.
43. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5: 2922-2928.
44. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM *et al.* Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2710-2718.
45. Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 2004; 21: 136-141.
46. Bonora E, Targher G, Alberiche M *et al.* Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
47. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19: 527-534.
48. Han XY, Ji LN, Zhou XH. Cross-sectional study of the pathophysiologic and clinical features in the first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2005; 37: 159-162.
49. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE *et al.* Biological variation of homeostasis model assessment-derived insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2022-2025.
50. Christiansen E, Andersen HB, Rasmussen K *et al.* Pancreatic beta-cell function and glucose metabolism in human segmental pancreas and kidney transplantation. *Am J Physiol* 1993; 264 (3 Pt 1): E441-E449.
51. Christiansen E, Kjems LL, Volund A *et al.* Insulin secretion rates estimated by two mathematical methods in pancreas-kidney transplant recipients. *Am J Physiol* 1998; 274 (4 Pt 1): E716-E725.

52. Katz H, Homan M, Velosa J *et al*. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N Engl J Med* 1991; 325: 1278-1283.
53. Osei K, Cottrell DA, Henry ML *et al*. Minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in type 1 (insulin-dependent) diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetologia* 1992; 35: 676-680.
54. Hjelmsaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care* 2001; 24: 2121-2126.
55. Ekstrand AV. Effect of steroid-therapy on insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients after kidney transplantation. *J Diabet Complications* 1991; 5: 244-248.
56. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J *et al*. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 829-835.
57. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving  $\beta$ -cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 3): S16-S21.
58. Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C *et al*. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation* 1992; 53: 563-569.
59. Midtvedt K, Hartmann A, Hjelmsaeth J *et al*. Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 427-431.
60. Nam JH, Mun JI, Kim SI *et al*. Beta-cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001; 71: 1417-1423.
61. Hagen M, Hjelmsaeth J, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 2154-2159.
62. Hjelmsaeth J, Hagen M, Hartmann A *et al*. The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transpl* 2002; 16: 389-396.
63. Dmitrewski J, Krentz AJ, Mayer AD *et al*. Metabolic and hormonal effects of tacrolimus (FK506) or cyclosporin immunosuppression following renal transplantation. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 287-292.
64. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT *et al*. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 29-35.
65. Hjelmsaeth J, Jenssen T, Hagen M *et al*. Determinants of insulin secretion after renal transplantation. *Metabolism* 2003; 52: 573-578.
66. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE *et al*. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
67. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M *et al*. Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323-332.
68. Voytovich MH, Simonsen C, Jenssen T *et al*. Short-term treatment with rosiglitazone improves glucose tolerance, insulin sensitivity and endothelial function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 413-418.
69. Schianca GP, Castello L, Rapetti R *et al*. Insulin sensitivity: gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 339-344.
70. Aguilera E, Recasens M, Flores L *et al*. HOMA test in diabetic patients with simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 206-208.
71. Landgraf R, Nusser J, Riepl RL *et al*. Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia* 1991; 34 (Suppl 1): S61-S67.
72. Boden G, Chen X, Ruiz J *et al*. Insulin receptor down-regulation and impaired antilipolytic action of insulin in diabetic patients after pancreas/kidney transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 657-663.
73. Wasada T, Aoki K, Babazono T *et al*. Insulin sensitivity and negative insulin feedback after pancreas transplantation in insulin-dependent diabetic patients. *Endocr J* 1995; 42: 747-752.
74. Carpentier A, Patterson BW, Ufferman KD *et al*. The effect of systemic versus portal insulin delivery in pancreas transplantation on insulin action and VLDL metabolism. *Diabetes* 2001; 50: 1402-1413.
75. Luzi L, Battezzati A, Perseghin G *et al*. Lack of feedback inhibition of insulin secretion in denervated human pancreas. *Diabetes* 1992; 41: 1632-1639.
76. Teuscher AU, Seaquist ER, Robertson RP. Diminished insulin secretory reserve in diabetic pancreas transplant and nondiabetic kidney transplant recipients. *Diabetes* 1994; 43: 593-598.
77. Blackman JD, Polonsky KS, Jaspán JB *et al*. Insulin secretory profiles and C-peptide clearance kinetics at 6 months and 2 years after kidney-pancreas transplantation. *Diabetes* 1992; 41: 1346-1354.
78. Luzi L, Secchi A, Facchini F *et al*. Reduction of insulin resistance by combined kidney-pancreas transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33: 549-556.
79. Wilczek H, Gunnarsson R, Felig P *et al*. Normalization of hepatic glucose regulation despite systemic insulin delivery. Studies in patients with pancreatic transplantation for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 345-349.
80. Rooney DP, Robertson RP. Hepatic insulin resistance after pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 134-138.
81. Robertson RP, Sutherland DER, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 1999; 48: 1737-1740.
82. Robertson RP. Consequences on beta-cell function and reserve after long-term pancreas transplantation. *Diabetes* 2004; 53: 633-644.
83. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O *et al*. Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1427-1431.
84. Christiansen E, Tibell A, Volund A *et al*. Insulin secretion, insulin action and non-insulin-dependent glucose uptake in pancreas transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1561-1569.
85. Christiansen E, Tibell A, Volund A *et al*. Pancreatic endocrine function in recipients of segmental and whole pancreas transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3972-3979.
86. Rangel EB. Resistência e secreção insulínicas após o transplante simultâneo de pâncreas-rim (TSPR) em comparação ao transplante renal (TR). Tese de Doutorado em Nefrologia. Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina. São Paulo: 2007.
87. Desein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2765-2775.
88. Smets YF, van der Pijl JW, Frolich M *et al*. Insulin secretion and sensitivity after simultaneous pancreas-kidney transplantation estimated by continuous infusion of glucose with model assessment. *Transplantation* 2000; 69: 1322-1327.
89. Battezzati A, Benedini S, Caldara R *et al*. Prediction of the long-term metabolic success of the pancreatic graft function. *Transplantation* 2001; 71: 1560-1565.
90. Nankivell BJ, Chapman JR, Bovington KJ *et al*. Clinical determinants of glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1705-1711.
91. Lohmann T, List C, Lamesch P *et al*. Diabetes mellitus and islet cell specific autoimmunity as adverse effects of immunosuppressive therapy by FK506/tacrolimus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 347-352.
92. Christiansen E, Vestergaard H, Tibell A *et al*. Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in pancreas-kidney transplant recipients. Dose-response effects of insulin on glucose turnover. *Diabetes* 1996; 45: 1267-1275.



93. Cottrell DA. Normalization of insulin sensitivity and glucose homeostasis in type I diabetic pancreas transplant recipients: a 48-month cross-sectional study – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 3513-3519.
94. Christiansen E, Tibell A, Volund AA *et al*. Metabolism of oral glucose in pancreas transplant recipients with normal and impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 2299-2307.
95. Pfeffer F, Nauck MA, Benz S *et al*. Determinants of a normal (versus impaired) oral glucose tolerance after combined pancreas-kidney transplantation in IDDM patients. *Diabetologia* 1996; **39**: 462-468.
96. Pox C, Ritzel R, Busing M *et al*. Combined pancreas and kidney transplantation in a lean type 2 diabetic patient. Effects on insulin secretion and sensitivity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; **110**: 420-424.
97. Nakache R, Malaise J, Van Ophem D; Euro-SPK Study Group. A large, prospective, randomized, open-label, multicenter study of corticosteroid withdrawal in SPK transplantation: a 3-year report. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20** (Suppl 2): ii40-ii47, ii62.
98. Cantarovich D, Karam G, Hourmant M *et al*. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transpl* 2005; **5**: 1332-1338.
99. Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J *et al*. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. *Diabetologia* 1991; **34** (Suppl 1): S95-S99.
100. Jensen CC, Cnop M, Hull RL *et al*. American Diabetes Association GENNID Study Group. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002; **51**: 2170-2178.
101. Han XY, Ji LN, Zhou XH. Insulin sensitivity and beta function in the first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; **84**: 1777-1780.
102. Kissler HJ, Gepp H, Tannapfel A, Schwille PO. Effect of venous drainage site on insulin action after pancreas transplantation in the rat – is there insulin resistance and a risk for atherosclerosis? *Metabolism* 2000; **49**: 458-466.
103. Petruzzo P, Laville M, Badet L *et al*. Effect of venous drainage site on insulin action after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2004; **77**: 1875-1879.
104. Petruzzo P, Badet L, Lefrançois N *et al*. Metabolic consequences of pancreatic systemic or portal venous drainage in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabet Med* 2006; **23**: 654-659.
105. Bak MI, Grochowicki T, Galazka Z *et al*. Proinsulinemia in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. *Transpl Proc* 2006; **38**: 280-281.



## DOADORES DE RIM QUE EVOLUÍRAM PARA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Elizete Keitel  
Patrícia D'Almeida Bianco  
Valter Duro Garcia



### INTRODUÇÃO

O transplante renal com doador vivo, após o sucesso inicial em 1954<sup>1</sup>, tem sido amplamente realizado devido ao número insuficiente de órgãos de doador cadáver e por apresentar os melhores resultados. Apresenta como vantagens a realização eletiva da cirurgia, o tempo de preservação reduzido, o emprego do rim em melhores condições, a melhor compatibilidade imunológica em muitos casos com conseqüente melhor função do enxerto e melhor sobrevida a longo prazo<sup>2</sup>. A meia-vida dos enxertos de doador vivo HLA idêntico está em torno de 40 anos e com HLA haploidêntico e distinto é de cerca de 16 anos, enquanto a meia-vida dos rins provenientes de doador cadáver é de 10 anos<sup>3</sup>. Além disso, o transplante com doador vivo pode ser realizado precocemente, mesmo antes de o receptor ingressar em programa de diálise, diminuindo o custo social.

As maiores séries de nefrectomia com acompanhamento a longo prazo concluíram que a doação é segura, com baixa mortalidade e pequena alteração da função renal<sup>4-5</sup>. A limitação desses relatos é a falta de seguimento de toda a população de doadores. Entre as complicações precoces, a mortalidade do doador tem sido relatada em torno de 0,03% (3 por 10.000 casos) nas grandes séries<sup>7,8</sup>, podendo essa taxa ser superior, pois algumas mortes não são relatadas formalmente<sup>9</sup> e a morbidade é inferior a 10% nas séries publicadas<sup>6</sup>. As complicações tardias como o aparecimento de hipertensão e de proteinúria têm sido analisadas em estudos retrospectivos, entretanto, a complicação tardia mais grave, o desenvolvimento de doença renal crônica terminal, tem sido pouco relatada.

### CASUÍSTICA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE

Foram analisados retrospectivamente os prontuários dos 470 doadores vivos de rim nos transplantes realizados na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) entre 1977 e 1997. O seguimento mínimo foi de dez anos pós-doação, com um tempo médio de acompanhamento de 17,4 anos (10-30 anos). Foram revisados os casos dos doadores que desenvolveram doença renal crônica terminal, analisando a evolução da hipertensão arterial, da creatinina sérica, da proteinúria e os fatores de risco para essa doença como *diabetes mellitus*, dislipidemia, obesidade e tabagismo.

Cinco dos 470 doadores desenvolveram doença renal crônica terminal (1,1%), com uma incidência calculada de 610 por milhão de população por ano (pmp/ano). Os cinco doadores desenvolveram doença renal crônica terminal em média 13,8 anos (7 a 25 anos) após a nefrectomia unilateral. A evolução desses cinco doadores que foram submetidos a nefrectomia unilateral para doação está sumarizada na tabela 58.1.

Dois pacientes foram submetidos a transplante renal em um e três anos após terem ingressado na lista de espera (casos 3 e 4, respectivamente) e dois pacientes encontram-se ainda na lista de espera quatro e oito anos após o início do tratamento dialítico (casos 5 e 1, respectivamente). Uma doadora (caso 2) não entrou em lista para transplante renal pela idade avançada e por outras co-morbidades.

O caso nº 1, sexo masculino, raça negra, 40 anos de idade com avaliação pré-doação normal, apresentou insuficiência renal aguda no pós-nefrectomia em 1980

Tabela 58.1 – Dados demográficos dos doadores com doença renal crônica na ISCMPA.

Caso	Data da doação	Idade em anos	Sexo/raça	Tempo HD (anos)	Ano de ingresso em HD	Data TX	HAS	Fumo	Obesidade
1	1980	42	M/N	19	1999	Em HD	Pós	Não	Sim
2	1981	54	F/B	25	2006	Óbito 2007	Pré e pós	Não	Sim
3	1986	37	M/B	13	1998	1999	Pós	Sim	Sim
4	1990	23	M/B	7	1997	2001	Não	Sim	Não
5	1991	22	F/B	11	2003	Em HD	Pós	Sim	Não

M = sexo masculino; F = sexo feminino; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HD = tempo para o início da hemodiálise pós-doação; TX = transplante renal; N = raça negra; B = raça branca.

(creatinina sérica em torno de 3mg/L tendo normalizado em uma semana). Compareceu ao ambulatório de doadores somente em 1995, 15 anos após a doação do rim para sua filha, com creatinina de 1,7mg/dL. Outras co-morbidades encontradas foram hipertensão, dislipidemia, hiperuricemia, obesidade e tabagismo após a doação. Retornou em 1999 com 5,4mg/dL de creatinina e em alguns meses iniciou hemodiálise, permaneceu em lista de espera para transplante por oito anos. Atualmente, em avaliação na urologia para estadiamento de adenocarcinoma de próstata.

O caso nº 2, sexo feminino, raça branca, 54 anos de idade, na investigação para a doação apresentava hipertensão arterial leve, creatinina sérica de 0,7mg/dL, proteinúria de 120mg/24 horas e rim esquerdo com diminuição do tamanho (10,5cm *vs.* 12cm) e da função medida por cintilografia renal com Tc<sup>99m</sup>-DMSA (19% no rim esquerdo *vs.* 27,2% no rim direito; valores normais de 30 ± 3% para cada rim). Por ser a única possível doadora da família ter insistido em doar, após dois anos de indecisão médica doou o rim esquerdo para seu filho com síndrome de Alport em julho de 1980. O seguimento no ambulatório de doadores foi irregular, e a pressão arterial e ganho de peso foram pobremente controlados. Em 1992, 11 anos após a nefrectomia, apresentava-se com creatinina de 1,1mg/dL e proteinúria de 180mg/24 horas<sup>11</sup>. Entretanto, em agosto de 2006, 25 anos após a doação, e com 79 anos de idade, interinou com quadro de uremia, com história de hipertensão não-controlada e piora progressiva da função renal. Ingressou em programa de hemodiálise, tendo falecido em abril de 2007 em decorrência de complicações associadas ao acesso vascular para hemodiálise.

O caso nº 3, sexo masculino, raça branca, 37 anos de idade, tabagista, proveniente de outro estado, em novembro de 1986, na investigação para a doação do rim para seu irmão urêmico por glomerulosclerose segmentar e focal, estava acima do peso com índice de massa corpórea de 32 e com hipertensão arterial moderada. Em agosto de 1990, quatro anos após a nefrectomia, retornou ao ambulatório de doadores por apresentar edema, obesidade, distúrbio do sono. Na investigação foi encontrada proteinúria nefrótica e foi submetido a biópsia renal a céu aberto, que mostrou glomerulosclerose segmentar e focal. Não realizou acompanhamento no ambulatório e retornou em fevereiro de 1996 com

creatinina de 3,2mg/dL, proteinúria de 27g/24h, dislipidemia e índice de massa corpórea de 34. Nessa ocasião, relatou que em 1994 havia sofrido um infarto agudo do miocárdio. Novamente, perdeu o seguimento, retornando já em hemodiálise em agosto de 1998. Em outubro de 1999 foi submetido a transplante renal com doador cadáver, na ocasião o índice de massa corpórea era 27. Atualmente, oito anos após o transplante, mantém-se com boa função do enxerto em acompanhamento regular no ambulatório de transplantados. Como ambos apresentaram glomerulosclerose segmentar e focal como doença de base, permanece a dúvida se ela era familiar, sem manifestação antes da doação, ou desenvolveu-se por hiperfiltração decorrente da obesidade associada ao estado uninefrectomizado.

O caso nº 4, sexo masculino, raça branca, 24 anos de idade, com investigação prévia normal, doou o rim em 1990 para sua irmã, a qual apresentava doença renal crônica terminal de causa desconhecida. Retornou apenas em novembro 2000, já em hemodiálise desde 1997, para investigar para transplante renal. Foi submetido a transplante com doador cadáver em setembro de 2001. A doença renal de base foi considerada como familiar, provavelmente hiperoxalúria, baseada em dados de outros familiares encaminhados ao serviço para serem investigados para entrar em lista de espera para transplante renal.

O caso nº 5, sexo feminino, raça branca, 22 anos de idade, tabagista, com avaliação pré-doação normal, foi submetida a nefrectomia em novembro de 1991, para doar o rim para sua filha única de três anos. A doadora teve três gestações após a nefrectomia, sendo que em 1998, na sua segunda gravidez após a doação, já apresentava hipertensão arterial, porém não fez acompanhamento adequado. Em 2003, na terceira gestação após a doação, evoluiu com pré-eclâmpsia e piora da função renal, sendo realizado abortamento terapêutico. Apresentou perda progressiva de função renal e ingressou em programa de hemodiálise em dezembro de 2003. Atualmente, permanece em lista de espera para transplante renal.

Nesse estudo a incidência da doença renal crônica em estágio final nos doadores foi de 610 por milhão de população por ano (pmp/ano), cinco vezes maior que a incidência na população do Rio Grande do Sul (136pmp/ano). Entretanto, essa correlação não foi ajustada

tada para a idade, pois não se conhece a incidência estratificada por faixa etária no país, mas, se for extrapolada de dados internacionais, pode-se pressupor de incidência duas a três vezes maior na população com idade em torno de 50 anos. Portanto, a incidência de doença renal crônica terminal nesses doadores permanece elevada.

Observa-se que nenhum dos doadores fez seguimento regular após a doação, apesar da orientação junto aos receptores para que trouxessem seus familiares para a avaliação clínico-laboratorial anual nos casos sem anormalidades. Quando retornaram ao acompanhamento no hospital, já apresentavam doença renal crônica avançada.

Alguns questionamentos devem ser levantados com a análise desses dados: Qual é a incidência de doença renal crônica em doadores de rim comparada com a população geral e com os familiares dos doadores? Que fatores de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica estão presentes nesses doadores? O risco da doação, tanto de desenvolvimento de doença renal crônica terminal quanto de morte por doença cardiovascular, é maior do que os estudos iniciais estimavam? O seguimento regular desses doadores, com tratamento precoce e agressivo da hipertensão e da microalbuminúria poderia reverter ou tornar mais lenta a progressão da insuficiência renal como nos diabéticos?

#### RELATOS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL EM DOADORES NA LITERATURA

Najarian *et al*, em Minnesota, avaliaram 57 doadores de rim com média de idade de 61 anos e com acompanhamento médio de 23 anos após doação e compararam a presença de proteinúria, hipertensão e função renal entre esses doadores e seus irmãos ( $n = 65$ ), com média de idade de 58 anos. Os doadores tiveram depuração média de creatinina de 82mL/min e prevalência de hipertensão de 32% e de proteinúria de 23%, enquanto seus irmãos apresentavam depuração de creatinina de 89mL/min e tinham prevalência de hipertensão de 44% e de proteinúria de 22%. Esse tipo de estudo é importante, pois compara os doadores não com a população geral, mas com os irmãos que não doaram. Nenhum doador evoluiu para insuficiência renal crônica em estágio final durante o tempo de acompanhamento<sup>7</sup>.

Goldfarb *et al*, na Clínica de Cleveland, analisaram 182 doadores com seguimento entre 20 e 32 anos pós-doação. Observaram que dois doadores desenvolveram doença renal crônica terminal (1,1%) e 24 haviam falecido<sup>12</sup>, enquanto Ramcharan e Matas, em Minnesota, obtiveram informações sobre 464 dos 773 indivíduos que doaram rim entre 1963 e 1979, cinco doadores desenvolveram doença renal crônica terminal (prevalência de 1,1%), três deles faleceram em diálise e dois realizaram transplante renal<sup>4</sup>.

Fehrman-Ekholm *et al*, na Suécia, mostraram que 0,24% dos 402 doadores seguidos desenvolveram doença renal crônica terminal, com um tempo médio de

observação de 15,8 anos. A incidência foi de 375pmp, sendo maior do que na população como um todo, mas considerada similar quando ajustada para a idade<sup>13</sup>. Posteriormente, os mesmos autores publicaram os dados de 1.112 doadores, com média de acompanhamento de 20 anos, após a nefrectomia e mostraram que seis desenvolveram doença renal crônica terminal (0,5%). Os doadores entraram em diálise entre 14 e 27 anos (mediana de 20 anos) após a doação, com idade entre 45 e 89 anos (mediana de 77 anos)<sup>14,15</sup>.

A Análise do Registro Americano de Transplantes (UNOS/OPTN)<sup>16</sup> mostrou que no período de 1993 a 2005 ingressaram em lista de espera para transplante renal 102 pacientes que foram doadores de rim no passado. A média de idade ao doar o rim era de 32 anos, 64% eram do sexo masculino e o tempo médio entre a nefrectomia e a entrada na lista de espera para transplante foi de 17,6 anos. A doença de base nesses doadores foi hipertensão (26,5%), de causa desconhecida (18,6%), glomerulosclerose segmentar e focal (12,7%), outras doenças glomerulares (15,7%) e *diabetes mellitus* (8,8%). Nesse período, foram registrados 62.327 doadores de rim, sendo 68% caucasianos e 14% afro-americanos, enquanto que dos 102 doadores que estavam em lista de espera 44% eram afro-americanos e 40% caucasianos. O estudo enfatizou o maior risco dos doadores afro-americanos evoluírem para doença renal crônica em um menor espaço de tempo, comparado aos caucasianos. Deve-se observar que esse número de doadores listados para transplante é, com segurança, menor que o número real dos doadores que desenvolveram doença renal crônica terminal visto que não estão incluídos aqueles que ingressaram em diálise mas não em lista de espera por vários motivos, como terem um doador vivo, não desejarem realizar o transplante ou não terem condições para realizar o transplante, por idade avançada ou outras co-morbidades.

Na tabela 58.2 estão resumidos os dados de algumas séries que analisam doadores de rim em relação à taxa de insuficiência renal ou à prevalência de necessidade de diálise ou transplante renal. O grupo da Noruega, ao analisar sua experiência em 1997 com 1.249 doadores, encontrou que apenas um havia desenvolvido doença renal crônica terminal e ao rever sua casuística em 2003 com 1.800 doadores e maior tempo de seguimento relatou que sete haviam desenvolvido essa doença<sup>7</sup>.

Observa-se que a prevalência de ingresso em diálise ou em lista de espera para transplante renal variou de zero a 1,1%. Deve-se salientar que esses dados não são de registros completos, mas de uma parcela dos doadores que foram acompanhados ou rastreados, podendo-se supor que essa taxa deva ser maior. Portanto, esses relatos sugerem que haja maior risco de desenvolver doença renal crônica terminal após a doação do que previamente reconhecido, embora os números absolutos sejam pequenos, e evidenciam a necessidade de avaliação rigorosa do candidato a doador, assim como buscar fatores de risco para essa situação<sup>18</sup>.



Tabela 58.2 – Doadores de rim que evoluíram para doença renal crônica em diversos estudos ao longo dos anos.

Autor/ano	Doadores N	Glomerulosclerose segmentar e focal < 60 mL/min N %	Glomerulosclerose segmentar e focal < 30mL/min N %	Díalise ou transplante N (%)	Tempo de acompanhamento
Gibney <i>et al</i> , 2007 <sup>16</sup>	62.327	–	–	102 (0,16%)	17,6 anos
Ramcharam e Matas, 2002 <sup>4</sup>	773	–	–	5 (0,64%)	20 a 37 anos
Goldfarb <i>et al</i> , 2001 <sup>12</sup>	70	–	–	Nenhum	25 anos
Fehrman-Ekholm <i>et al</i> , 2001 <sup>13</sup>	402	–	5	1 (0,24%)	15,8 anos
2006 <sup>14,15</sup>	1.112	–	–	6 (0,5%)	20 (14-27 anos)
Gossmann <i>et al</i> , 2005 <sup>19</sup>	152	135 (89%)	–	Nenhum	11 ± 7 anos
Gracida <i>et al</i> , 2004 <sup>20</sup>	1.269	–	–	4 (0,31%)	12 ± 7 anos
Textor <i>et al</i> , 2004 <sup>21</sup>	148	147 (99,3%)	–	Nenhum	281 dias (125-446)
Hartmann <i>et al</i> , 2003 <sup>17</sup>	1.800	–	–	7 (0,38%)	31 anos

### RISCO DE DESENVOLVER DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL NA POPULAÇÃO E EM FAMILIARES DE PACIENTES URÊMICOS

Doença renal não conhecida, de qualquer tipo, tem sido encontrada em zero a 14% da população estudada, e em cinco estudos ela foi cerca de 2%<sup>22,23</sup>. Estudos populacionais têm mostrado que tabagismo, obesidade, hipertensão e hiperglicemia são associados com maior risco para desenvolver proteinúria, que é um marcador de doença renal<sup>24</sup>.

Nos Estados Unidos, o risco de desenvolver doença renal crônica terminal durante a vida é de 2,5% para homens e de 1,8% para mulheres de etnia branca e de 7,3% para os homens e de 7,8% para as mulheres de etnia negra, 47,5% ocorrendo após os 64 anos de idade e quase metade desses ocasionada por nefropatia diabética<sup>25</sup>. Portanto, o risco de desenvolver doença renal crônica terminal é três vezes maior em indivíduos de etnia negra. Esses dados são para indivíduos não selecionados, muitos dos quais apresentam anormalidades médicas precoces e não seriam considerados para a doação de rim. Ainda, deve-se ter cautela ao tentar extrapolar essas taxas para a população brasileira, que apresenta menor incidência de doença renal crônica terminal que a americana.

Para se estimar o risco de desenvolver doença renal crônica terminal no futuro, de acordo com cada alteração observada, deve-se estimar a prevalência da alteração na população geral e a incidência dessa doença ocasionada pelas doenças responsáveis pela alteração. Por exemplo, nos Estados Unidos, estima-se que a hematuria isolada seja observada em duas análises de urina em 4% dos candidatos à doação e 90% deles não têm causa definida para a hematuria. Dados do Registro Americano de Doença Renal mostram que 16% dos pacientes que ingressam em diálise cada ano por glomerulonefrite têm nefropatia por IgA, purpura de Henoch-Schönlein, nefropatia por IgM e “outras glomerulonefrites proliferativas”. Cerca de um terço dos pacientes que desenvolvem glomerulopatia terminal são relatados apenas como glomerulonefrite crônica e a maioria não foi

biópsiada. Adicionando 16% do grupo de glomerulonefrite crônica não-biópsiada ao grupo proliferativo, estima-se em 1.645 novos casos por ano de nefropatia por IgA ou outras nefropatias associadas à hematuria. Então, o risco anual de pacientes com hematuria isolada desenvolver doença renal crônica terminal é de 1 a 2 por 10.000 (1.645/11 milhões), e o risco cumulativo em 20 anos é de 1 para 250 a 1 para 500. Essa análise superestima o risco, pois pressupõe que todas essas glomerulonefrites crônicas iniciem por hematuria isolada<sup>3</sup>. Nos Estados Unidos, um terço dos centros de transplante renal exclui os potenciais doadores com hematuria persistente, 19% aceitam se apresentam avaliação urológica adicional normal e 37% aceitam se a biópsia renal é normal<sup>26</sup>. Essa mesma estimativa para outras anormalidades está apresentada na tabela 58.3<sup>27</sup>.

Tabela 58.3 – Estimativa de risco de desenvolver doença renal crônica terminal, nos Estados Unidos, de acordo com a anormalidade encontrada.

Anormalidade	Risco anual	Risco cumulativo em 20 anos (%)
Hematuria isolada	1-2/10.000	0,25-0,5
Proteinúria (traços ou +)	1-5/10.000	0,2-1,0
Nefrolitíase	1/20.000	0,1
Função renal levemente diminuída sem causa aparente	5/10.000	1

Além de fatores raciais e de alterações urinárias como fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica terminal, deve ser salientado o risco adicional dos familiares de pacientes com essa doença desenvolverem nefropatia. Um estudo em dois estados americanos mostrou que 76% dos pacientes com doença renal crônica terminal de qualquer causa tinham um familiar de primeiro ou segundo grau com hipertensão, comparado com apenas 21% com controles para idade, raça e sexo<sup>28</sup>. A presença de um parente de primeiro, segundo ou terceiro grau com doença renal crônica terminal aumentou em mais de cinco vezes o risco de desenvolver insuficiência renal crônica<sup>28</sup>.



Excluindo pacientes com doença renal crônica com herança mendeliana (doença renal policística e síndrome de Alport), foi observado no Canadá um aumento de quatro vezes na incidência de doença renal crônica terminal em familiares de primeiro grau de pacientes em diálise<sup>29,30</sup>. Outro estudo multi-racial com 689 pacientes com diagnóstico recente de doença renal crônica terminal, omitindo as doenças com herança mendeliana, encontrou um risco de 1,3 para doença renal crônica terminal em indivíduos com um familiar com essa doença e de 10,4 para indivíduos com dois familiares. O risco de doença renal crônica terminal para um familiar com essa doença foi de 1,1 na raça branca e de 1,7 na negra. Nesse estudo, o risco aumentado foi parcialmente explicado pela presença coexistente de hipertensão e de diabetes. Uma incidência aumentada de doença renal crônica terminal foi demonstrada, também, nos familiares de pacientes urêmicos de etnia branca<sup>30</sup>.

O impacto da hereditariedade, embora não completamente entendido, deve ser incluído na orientação durante a avaliação dos potenciais doadores, pois o risco de desenvolver doença renal crônica terminal é aproximadamente três vezes maior nos indivíduos de etnia negra em relação aos de etnia branca e, também, parece ser maior nos familiares de pacientes com essa doença.

#### FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL NOS DOADORES

A nefrectomia unilateral em adultos saudáveis reduz a função renal em cerca de 20% imediatamente após a cirurgia<sup>27</sup> e mais 5mL/min do ritmo de filtração glomerular é perdido por década de vida, valor similar ao da população não-doadora<sup>31</sup>.

Uma metanálise de 48 estudos, incluindo 3.124 uninefrectomizados a longo prazo e 1.703 controles, mostrou diminuição no ritmo de filtração glomerular de 17mL/min, mas com recuperação de 1,4mL/min por década na diferença entre doadores e população. Os pacientes submetidos a nefrectomia apresentaram aumento progressivo de proteinúria de 76mg/dia por década; entretanto, nos casos em que a causa da remoção do rim foi traumatismo ou doação, não houve aumento significativo de proteinúria. A pressão arterial sistólica e diastólica teve um pequeno incremento após a nefrectomia, mas não houve aumento na prevalência de hipertensão<sup>32</sup>.

Outra metanálise recente, com os dados de seis estudos controlados, totalizando 239 doadores e 189 controles mostrou diminuição média ajustada de 10mL/min (IC: 95% 6-15) no ritmo de filtração glomerular após a doação; o grupo controle apresentou ritmo de filtração glomerular de 96mL/min; e o de doadores, de 84mL/min, sem relação com o tempo pós-doação e sem haver diminuição além da esperada pela idade no ritmo de filtração glomerular nos 15 anos subsequentes<sup>33</sup>.

Nos potenciais doadores de rim, é importante considerar o risco futuro de desenvolvimento de insufici-

ência renal crônica terminal, independente da nefrectomia (risco de desenvolver doença familiar, diabetes ou hipertensão, função renal diminuída ou presença de alterações urinárias), e o risco adicional associado com a doação. Considerando uma perda de 17-20% no ritmo de filtração glomerular após nefrectomia significa que, se o doador necessitar entrar em diálise no futuro, a probabilidade diminui em um ano para cada cinco anos que ficaria livre de diálise. De outra forma, a doação de um rim pode tornar mais precoce a doença renal crônica que o indivíduo possa vir a adquirir no futuro. Poucos dados são disponíveis e capazes de calcular o efeito da nefrectomia na progressão e nas complicações da doença renal crônica<sup>27</sup>.

Em um centro holandês, o protocolo de investigação para doação incluiu a determinação do ritmo de filtração glomerular pela depuração de iotalamato e sua medida durante a infusão de baixa dose de dopamina e aminoácidos que refletem a capacidade da reserva renal. A idade, o ritmo de filtração glomerular pré-doação e o índice de massa corpórea foram importantes na avaliação de fatores de riscos para a diminuição da função renal (ritmo de filtração glomerular < 60mL/min) a curto prazo após a doação (119 ± 99 dias)<sup>34</sup>, e esses parâmetros devem ser levados em conta na avaliação de potenciais doadores.

Nos potenciais doadores que apresentam anormalidades médicas isoladas durante a avaliação, como hematúria microscópica, hipertensão leve, proteinúria leve, história de doença renal familiar, *diabetes mellitus*, baixa taxa de depuração da creatinina endógena e litíase renal, o risco adicional de desenvolver doença renal crônica deve ser estimado antes da decisão de aceitá-los ou não como doadores. Para estimar esse risco é necessário conhecer a prevalência da doença renal crônica associada à condição patológica apresentada pelo potencial doador e em segundo lugar conhecer o número desses casos de doença renal crônica por ano.

Em estudo recente nos Estados Unidos, foi verificado aumento na prevalência de doença renal crônica estágios 1 a 4, comparando os períodos de 1999-2004 em relação ao de 1988-1994. Esse dado foi parcialmente explicado pelo aumento da prevalência de *diabetes mellitus* e da hipertensão arterial naquele país<sup>35</sup>. O risco de desenvolver doença renal crônica terminal por nefrosclerose hipertensiva é de um para 5.000 por ano, em 20 anos, portanto, esse risco é de um em 200 em hipertensos. As equipes de transplante, ao avaliar o doador hipertenso, devem julgar se esse risco é ou não razoável, e mais da metade dos centros americanos de transplantes não aceita hipertensos como candidatos a doadores<sup>27</sup>. Na presença do risco de desenvolver diabetes no futuro, a questão é quando o potencial doador vai desenvolver e avaliar o quanto a nefrectomia poderia acelerar o desenvolvimento da nefropatia diabética<sup>27</sup>, e esses questionamentos ainda não foram esclarecidos.

O que é claro é que a doação por si só resulta na perda de quase 20% da função renal pré-doação e, por-

tanto, doadores que venham a adquirir doença renal após a doação necessitarão pelo menos 20% mais cedo de diálise do que os não-doadores.

A síndrome metabólica representa o maior problema atual e futuro para os doadores, e aqueles que a desenvolvem apresentam um aumento do risco de desenvolver doença renal no futuro, principalmente a nefropatia diabética. Obesidade, o principal fator de risco para diabetes, é a grande vilã para a segurança do doador. A lesão renal observada com a obesidade e a síndrome metabólica estão relacionadas ao metabolismo anormal da glicose, hipertensão, dislipidemia e aumento dos níveis dos fatores inflamatórios. A equipe de transplante deve discutir com os doadores os riscos da obesidade atual ou futura, especialmente se têm história familiar de diabetes, doença renal ou síndrome metabólica<sup>18,36</sup>.

### RISCO DE DESENVOLVER HIPERTENSÃO E MICROALBUMINÚRIA APÓS A DOAÇÃO RENAL

A doação renal diminui a massa renal em 50% e a função renal em 17-30%<sup>7</sup>. A maioria das condições que diminuem a função renal está associada com hipertensão e com a redução da massa renal pela doação. Na população não-doadora, com o aumento da idade, diminui a função renal e aumenta a incidência de hipertensão e a sensibilidade ao sal. Há controvérsias na relação entre a doação renal e o desenvolvimento de hipertensão. Uma das dificuldades na avaliação de tal relação pode ser a dificuldade de obtenção de medidas adequadas da pressão. Um estudo realizado com a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e a investigação de microalbuminúria em 29 doadores 11 anos após a nefrectomia mostrou prevalência de 29% de hipertensão e de 24% de microalbuminúria<sup>37</sup>. Um estudo na população geral americana encontrou prevalência de hipertensão de 27,1% e de microalbuminúria de 8,2%<sup>35</sup>. A hipótese foi de que a prevalência da microalbuminúria poderia traduzir um dano subclínico no glomérulo, no entanto, não foi observada nesses doadores perda progressiva da função no rim remanescente 19,8 anos após a nefrectomia<sup>37</sup>.

Uma metanálise recente compilando dados de 5.145 doadores, com média de idade na doação de 41 anos, encontrou somente dez estudos controlados comparando a pressão arterial de doadores, entre 6 e 13 anos após a doação, com não-doadores emparelhados por sexo, idade e etnia. As limitações dos dados dos estudos somente permitiram mostrar que entre 5 e 10 anos de acompanhamento houve nos doadores um aumento da pressão arterial acima do esperado para a idade, em torno de 5mmHg. Em um estudo controlado de 29 doadores comparados com 31 indivíduos controles, emparelhados por sexo e idade, foi mostrado risco relativo de 1,9 para hipertensão arterial sistêmica nos doadores, os quais apresentavam função renal similar e maior prevalência de albuminúria<sup>38,39</sup>.

### IMPACTO DA NEFRECTOMIA NA SOBREVIDA A LONGO PRAZO

Em um estudo na Holanda, a taxa de sobrevida de 232 pacientes submetidos a nefrectomia por condições benignas, com seguimento de 2 meses a 26 anos, mostrou que, se o rim remanescente fosse normal, a sobrevida era semelhante à população geral<sup>40</sup>. Na Suécia, Ferhman-Ekholm *et al* observaram que doadores de rim tinham maior sobrevida que a da população<sup>5</sup>, refletindo uma seleção de indivíduos saudáveis para a doação. Entretanto, em relatos recentes, a creatinina aumentada ou proteinúria, ambos presentes em doadores de rim, correlaciona-se com risco cardiovascular<sup>41,42</sup>, reforçando, portanto, a necessidade de registro de doadores para determinar se eles apresentam risco cardiovascular associado com os níveis de creatinina e de proteinúria apresentados após a nefrectomia<sup>43</sup>. Não são conhecidos estudos comparando as causas de morte dos doadores com a da população.

### POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO DOADOR

Um dos possíveis benefícios para o potencial doador é a avaliação minuciosa que ele se submete, podendo ser detectadas doenças cardiovasculares, neoplasias malignas e outras doenças passíveis de serem tratadas precocemente<sup>2</sup>. Outro possível benefício relatado pelos estudos realizado na Noruega e na Suécia mostrou que doadores de rim melhoraram sua sobrevida no longo prazo ao serem comparados com a população em geral<sup>44</sup>, porém esse dado pode ser pelo fato de os doadores serem pessoas saudáveis selecionadas, que não apresentavam fatores de risco da população geral como *diabetes mellitus*. O que está bem claro na literatura é que a qualidade de vida e a auto-estima dos doadores são melhores<sup>44</sup>.

### SUMÁRIO

Os potenciais doadores devem ser submetidos a uma avaliação detalhada e informados dos potenciais riscos a que serão submetidos. Todos os envolvidos no transplante renal com doador vivo devem saber que a doação sempre envolve o risco e o desconforto do procedimento cirúrgico e o risco a longo prazo de apresentar apenas um rim. O risco pode ser aceitável para muitos centros e muitos indivíduos, mas nunca é nulo<sup>45</sup>. E esse risco pode ser diferente para várias classes de doadores aceitáveis. Os doadores jovens viverão mais e terão mais tempo de exposição para desenvolver doença renal, assim como doadores de etnia negra têm maior risco que caucasianos<sup>46,47</sup>. Os familiares de pacientes com algumas doenças renais, mesmo com avaliação normal, podem apresentar risco aumentado após a doação<sup>48</sup>. Portanto, os centros não devem focar apenas avaliar se há risco, mas tentar quantificá-lo.

Durante a avaliação do potencial doador, os achados que mais freqüentemente aumentam o risco de desenvolver doença renal crônica terminal são hiperten-

são, diabetes, hematúria microscópica, doença renal familiar, proteinúria de baixo grau, baixo clearance de creatinina e cálculos.

Todos os potenciais doadores, mesmo os com baixo risco, devem saber que podem vir a desenvolver doença renal crônica terminal em alguma época de sua vida, com ou sem a doação. Também, as equipes de transplante devem aceitar o desenvolvimento de doença renal crônica terminal como uma possibilidade real com ou sem a doação. O risco que a doação, por si só, causará ao doador de ingressar em diálise no futuro poderá ser apenas uma fração do risco pré-doação para indivíduos não selecionados, o qual pode ser tão alto quanto 2 a 7%<sup>25</sup>.

Quando se aceita que todos – doadores ou não – têm algum risco de desenvolver doença renal crônica terminal durante sua vida, não é surpreendente que alguns doadores eventualmente a desenvolvam. Se, por exemplo, doadores bem avaliados tenham um risco similar de desenvolver doença renal crônica terminal que indivíduos não-selecionados, talvez um em 100 ou 300 doadores, que vivam tempo suficiente, a desenvolverão em alguma fase de sua vida.

Esses resultados mostram a necessidade de criar-se um programa de seguimento dessa população de doadores, assim como se tem um programa de acompanhamento de receptores pela equipe de transplante, bem como a organização de registro nacional de doadores, pois os dados na maioria dos países são incompletos e têm-se informações de apenas 40 a 70% dos doadores no longo prazo<sup>43</sup>. A partir desses resultados se poderá saber se os doadores apresentam um risco aumentado de desenvolver doença renal crônica terminal a longo prazo (> 15 anos), se a proteinúria e a leve disfunção renal observada nos doadores sinalizam o desenvolvimento de insuficiência renal ou de risco maior de mortalidade por doença cardiovascular e se a liberalização dos critérios de aceitação dos potenciais doadores (obesidade, hipertensão leve, risco de diabetes, alterações urinárias isoladas), proposta por alguns centros de transplante devido ao crescimento da demanda, poderá ser estimulada ou deverá ser banida.

Além disso, deve-se discutir a implementação de políticas para priorizar na lista de espera os doadores nela inscritos, como já ocorre nos Estados Unidos, onde os doadores estão abaixo apenas do “zero incompatibilidades”, e no Eurotransplante, onde recebem uma pontuação extra, na tentativa de compensar a morbidade que esses indivíduos desenvolveram após ato generoso de doação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH *et al.* Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160: 277-282.
- Najarian JS. Living donor kidney transplants: personal reflections. *Transplant Proc* 2005; 37: 3592-3594.
- Cecka MJ, Terasaki PI (eds). *Clinical Transplants 2003*. UCLA Immunogenetics Center: Los Angeles, 2003.
- Ramcharan T, MATAS Aj. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002; 2: 959-964.
- Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M *et al.* Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; 15: 976-978.
- Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE *et al.* Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993; 43: 1110-1115.
- Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE *et al.* 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340: 807-810.
- Matas AJ, Bartellett ST, Leichtman AB *et al.* Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001 Survey of United States transplant centers. *Am J Transplant* 2003; 3: 830-834.
- Starlz TE, Marcos A, Shapiro R (eds). *Living Donor Organ Transplantation*. Ed. Informa Healthcare: New York, 2007, pp 1-6.
- Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ *et al.* Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997; 64: 1124-1128.
- Garcia VD, Keitel E, Garcia CD *et al.* Successful transplants using living donor kidneys with impaired function. *Transplant Proc* 1992; 24: 2750-2751.
- Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE *et al.* Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001; 166: 2043-2047.
- Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B *et al.* No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Clin Transplant* 2001; 72: 444-449.
- Fehrman-Ekholm I, Nórdén G, Lennerling A *et al.* Living kidney donors developing end-stage renal disease. *Transplant Proc* 2006; 38: 2642-2643.
- Fehrman-Ekholm I, Nórdén G, Lennerling A. Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. *Transplantation* 2006; 27: 1646-1648.
- Gibney EM, King AL, Maluf DG *et al.* Living kidney donors requiring transplantation: focus on african americans. *Transplantation* 2007; 84: 647-649.
- Hartmann A, Fauchald P, Westlie L *et al.* The risk of living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 871-873.
- Davies CL. Long-term risks of living donation. In Tan HP, Marcos A, Shapiro R (eds). *Living Donor Transplantation*. Informa Healthcare: New York, 2007, pp 77-85.
- Gossmann J, Wilhelm A, Kachel HG *et al.* Long term consequences of live kidney donors in a single transplant center. *Am J Transplant* 2005; 5: 2417-2424.
- Gracida C, Espinoza R, Cancino J. Can a living kidney donor become a kidney recipient. *Transplant Proc* 2004; 36: 1630-1631.
- Textor SC, Taler SJ, Driscoll N *et al.* Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation* 2004; 78: 276-282.
- Mohr DN, Offord KP, Owen RA *et al.* Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986; 11: 224-229.
- Unruh M, Wu C, Tan HP *et al.* Evaluation; specific issues for living-donor kidney transplantation. In Tan HP, Marcos A, Shapiro R (eds). *Living Donor Transplantation*. Ed Informa Healthcare: New York, 2007, pp 87-100.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C *et al.* Triglyceride, but not total cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol levels, predict development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 1743-1749.
- Kiberd BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end-stage renal disease in the US population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 3: 1635-1644.
- Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM *et al.* Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995; 27: 322-327.
- Steiner RW, Danovitch G. The medical evaluation and risk estimation of end stage renal disease for living kidney donors. In Steiner RW (ed). *Educating, Evaluating, and Selecting Living Kidney Donors*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004, pp 51-79.
- Freedman BI, Spray BJ, Tuttle AB *et al.* The familial risk of end stage renal disease in African Americans. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 387-393.

29. [http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/corr\\_annual\\_report\\_2006\\_e.pdf](http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/corr_annual_report_2006_e.pdf). (acessado em dezembro de 2007).
30. O'Dea DF, Murphy SW, Hefferton D. Higher risk for renal failure in first-degree relatives of white patients with end-stage renal disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 794-801.
31. Coresh J, Astor BC, Greene T *et al*. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
32. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; 48: 814-849.
33. Garg AX, Muirhead N, Knoll G *et al*. for the Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006; 70: 1801-1810.
34. Rook M, Hofker HS, van Son WJ *et al*. Predictive capacity of predonation GFR and renal reserve capacity for donor renal function after living kidney donation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1653-1659.
35. Coresh J, Selvin E, Stevens L *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
36. Abrass CK. Overview: obesity: what does it have to do with kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2768-2772.
37. Eberhard OK, Kliem V, Offner G *et al*. Assessment of long-term risks for living related kidney donors by 24-h blood pressure monitoring and testing for microalbuminuria. *Clin Transplant* 1997; 11: 415-419.
38. Boudville N, Prasad GV, Knoll G *et al*. Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 185-196.
39. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P *et al*. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988; 45: 59-65.
40. Andersen B, Hansen JB, Jorgensen SJ. Survival after nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 2: 91-94.
41. Henry RM, Kostense PJ, BOS G *et al*. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407.
42. Muntner P, HE J, Hamm L *et al*. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-753.
43. Matas AJ, Ibrahim H. Long-term outcomes for the donor. In Tan HP, Marcos A, Shapiro R (eds). *Living Donor Transplantation*. Informa Healthcare: New York, 2007, pp 87-100.
44. Johnson EM, Anderson JK, Jacobs C *et al*. Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after kidney donation. *Transplantation* 1999; 67: 717-721.
45. Steiner RW, Bennett WM, Gert B. Ethical approaches to living kidney donor education and acceptance. In Steiner RW (ed). *Educating, Evaluating and Selecting Kidney Donors*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004, pp 1-13.
46. Smith SR, Sverkey LP, Dennis VW *et al*. Racial differences in the incidence and progression of renal diseases. *Kidney Int* 1991; 40: 815-822.
47. Lopes AA, Port FK. Differences in the patterns of age-specific black/white comparisons between end-stage renal disease attributed and not attributed to diabetes. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 714-721.
48. Lei HH, Perneger TV, Klag MJ *et al*. Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1270-1276.



## TRANSPLANTE RENAL EM PACIENTES HIPERSENSIBILIZADOS – PROBLEMAS E SOLUÇÕES

Maria Cristina Ribeiro de Castro



### INTRODUÇÃO

Define-se sensibilização em transplante como o desenvolvimento de níveis persistentes de anticorpos contra antígenos do sistema maior de histocompatibilidade. Essa sensibilização, que implica perda aguda e crônica do enxerto, pode ser causada por transfusões sanguíneas, gestações, transplantes anteriores e eventualmente reatividade a antígenos ambientais. O papel das transfusões é de extrema importância, conforme já demonstrado por Scornik *et al*<sup>1</sup>, que avaliou 30 pacientes transplantados com rejeição irreversível de transplante renal. Após o transplante, 25 (83%) persistiram com PRA (*panel reactive antibody*) negativo e somente 5 (17%) apresentaram PRA positivo. Daqueles pacientes com PRA negativo, sete que não receberam transfusão continuaram sem anticorpos, enquanto, dos 18 que receberam alguma transfusão sanguínea, 13 (72%) desenvolveram anticorpos. Fica claro o papel extremamente importante das transfusões como fator desencadeante de sensibilização anti-HLA.

Sabemos que conseguir doadores para pacientes sensibilizados é sempre mais difícil do que para os não-sensibilizados. Dados do UNOS (*United Network for Organ Sharing*)<sup>2</sup>, avaliando 5.000 pacientes com PRA maior que 9% (cerca de 10% dos listados nos Estados Unidos), revelam que somente 300 deles (6%) são transplantados a cada ano.

Dados do *Établissement Français de Greffe*<sup>3</sup> revelam que pacientes com painel entre 0 e 4% esperam em média 12 meses em lista, enquanto aqueles entre 5 e 79% esperam cerca de 35 meses e que pacientes com PRA maior que 80% esperam mais de 50 meses por um doador com prova cruzada negativa.

No Brasil, dados da Central de Transplantes do Estado de São Paulo<sup>4</sup>, analisados entre 2002 e 2004 e estudando 5.439 pacientes em lista de espera de rim, mostram que 4,7% (152) apresentavam PRA maior que 50% e que, entre esses, cerca de 2% (108) tinham PRA maior que 80%. No entanto, no período de um ano, dos 262 pacientes transplantados, somente 29 (11%) apresentavam PRA superior a 20%.

Sabemos que a sobrevida do enxerto renal é muito influenciada pelo grau de sensibilização anti-HLA pré-transplante tanto no primeiro ano (90% de sobrevida naqueles com PRA menor que 9% *versus* 87% naqueles com PRA maior que 80%) quanto no terceiro ano (81% naqueles com PRA de 0 a 9% *versus* 71% naqueles com PRA maior que 80%), conforme confirmam dados do UNOS<sup>2</sup>. Dados da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em 2002, mostram uma correlação direta entre o aumento do PRA e a piora da sobrevida dos enxertos e dos pacientes (Fig. 59.1).

Dados da Central de Transplantes do Estado de São Paulo<sup>4</sup>, também demonstram sobrevida do enxerto aos 30 meses de 93% se o PRA é menor que 20% e de 55% se maior que 20% em 498 transplantes realizados em 2002 e 2003.

Kerman<sup>5,6</sup> mostra a relação direta que existe entre o painel e a precocidade dos episódios de rejeição que ocorrem em média aos 55 dias pós-transplante nos pacientes com PRA negativo, aos 53 dias naqueles com PRA menor que 15%, aos 30 dias naqueles com PRA menor que 30% e aos 15 dias naqueles com PRA maior que 30%.

Panigrahi *et al*<sup>7</sup> mostra que não somente a prevalência de rejeição aguda é maior em pacientes com PRA

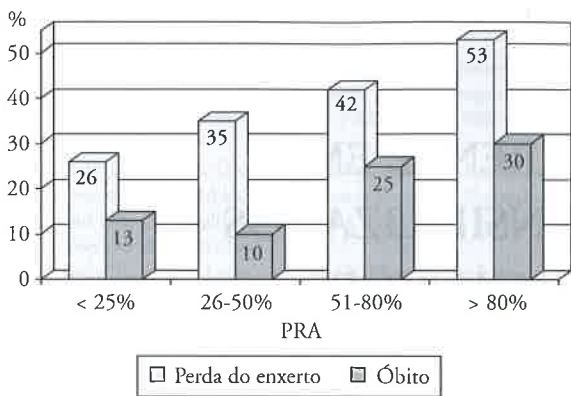


Figura 59.1 – Relação entre PRA e sobrevida do enxerto e do paciente.

mais elevado (35% nos com PRA de 0 a 10%; 43% nos com PRA de 11 a 50%; e 84% nos com PRA maior que 51%), mas também a ocorrência de rejeição crônica é maior (20% de 0-10; 47% de 11-50% e 58% se PRA maior que 51%). No mesmo estudo, ele demonstra que os anticorpos que aparecem somente após o transplante também podem influenciar negativamente o transplante, aumentando a prevalência de rejeição aguda e diminuindo a sobrevida do enxerto, principalmente se esses anticorpos forem dirigidos especificamente contra os antígenos do doador e contra o sistema HLA.

Quando analisamos os anticorpos que aparecem nos períodos pré ou pós-transplante renal, devemos considerar inúmeros fatores: a especificidade desses anticorpos (auto-anticorpos, contra classes I, II, não-HLA ou AECA-anticélula endotelial), a época de aparecimento (anticorpos presentes no soro atual ou no soro histórico do paciente), a relação com o evento imunizante, o isotipo (IgG ou IgM), o mecanismo de ação por citotoxicidade, ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), por ativação; e o título dos anticorpos, principalmente daqueles específicos contra o doador.

Sabemos, por exemplo, que baixos títulos de anticorpos dirigidos contra o doador podem determinar uma prova cruzada por citotoxicidade negativa, mas uma prova cruzada por citometria de fluxo positiva. Esses pacientes apresentam evolução mais tormentosa, mesmo quando utilizamos imunossupressão intensa no transplante, com cerca de 33% de rejeição mediada por anticorpos. Podem, no entanto, evoluir com excelente sobrevida do enxerto (96% aos 6 meses) por meio de um mecanismo de acomodação<sup>8,9</sup>. Por outro lado, sabemos que indivíduos com altos títulos de anticorpos apresentam prova cruzada sempre positiva por citotoxicidade com ou sem antiglobulina, além de prova cruzada positiva por citometria de fluxo, e que evoluem com 100% de episódios de rejeição mediada por anticorpo. Esses pacientes necessitam de tratamentos de dessensibilização no pré-transplante com altas doses de imunoglobulinas polivalentes, (IVIG, *intravenous immunoglobulins*) ou plasmaférese associada a doses baixas de IVIG.

A especificidade do anticorpo é muito importante: sabemos dos trabalhos de Susal e Opetz<sup>10</sup> que a presen-

ça de anticorpos dirigidos contra antígenos de classe I conferem uma sobrevida aos dois anos de cerca de 77%, e que a presença de anticorpos anticlasse II confere uma sobrevida de 79%, mas que a associação de anticorpos anticlasses I e II teriam uma sobrevida de 71%. Pacientes sem anticorpos anti-HLA, segundo o mesmo autor, apresentariam sobrevida de 84%.

Dos trabalhos de Taylor *et al*<sup>11</sup>, sabemos que os anticorpos de isotipo IgM não determinam pior sobrevida do enxerto, com 70% de sobrevida aos 10 anos de transplante, contra 20% dos que apresentam anticorpos de isotipo IgG.

Gebel *et al*<sup>12</sup>, analisando a presença de anticorpos no soro atual e no soro histórico, sugere que podemos classificar os pacientes pré-transplante em três grupos: os de baixo risco imunológico que têm prova cruzada por citotoxicidade e citometria negativas com o soro atual e com o soro histórico; os de médio risco, que têm esses testes positivos somente com o soro histórico, mas negativos no momento do transplante; e os de alto risco imunológico, que têm os testes positivos no momento do transplante.

São três os principais problemas que ocorrem com os pacientes hipersensibilizados. O primeiro é a dificuldade de se encontrar um doador com prova cruzada negativa. Isso pode ser feito aumentando a transplantabilidade dos pacientes em lista de doador cadáver, oferecendo a eles prioridade regional ou nacional, permitindo o uso de transplantes ABO compatíveis e não somente ABO idênticos, ou dando mais pontos em lista aos pacientes sensibilizados. Podemos também avaliar doadores vivos que normalmente lhe seriam negados: os com prova cruzada positiva e os ABO incompatíveis. O segundo cuidado que devemos ter com os sensibilizados é garantir bons resultados nesses transplantes, pois sabemos que eles têm mais rejeições mediadas por anticorpo, mais rejeições mediadas por células, mais função retardada do enxerto e mais rejeição crônica. O terceiro desafio é lidar com os problemas frequentes que ocorrem em hipersensibilizados, decorrentes do longo tempo em diálise, como as co-morbidades cardíacas e vasculares, os problemas com falta de acesso para diálise e para o transplante, e a necessidade imperiosa de se evitar transfusões.

E como encontrar doadores com prova cruzada negativa para pacientes hipersensibilizados? A primeira opção é encontrar um doador HLA idêntico, o que é, em geral, bastante difícil, principalmente no sistema de distribuição de rins brasileiro. Nas quatro listas de espera para transplante renal existentes no Estado de São Paulo, entre 2002 e 2004, a probabilidade de se encontrar um HLA idêntico nos loci A, B e DR variou de 0% (nas listas de até 400 pacientes) e no máximo de 4,5% nas listas de 3.000 pacientes. No entanto, somente uma lista no Brasil alcança 3.000 pacientes, a maioria das nossas listas não tem nem 500 pacientes.

A segunda opção seria definir as incompatibilidades HLA aceitáveis (*acceptable mismatches*), definindo-se as especificidades dos anticorpos do receptor e en-

contrando o melhor doador: esse processo é em geral caro, trabalhoso e bastante difícil em pacientes com PRA maior que 80%, não sendo rotina na maior parte dos laboratórios de imunologia. Esses estudos podem ser feitos por meio da utilização de plataformas de Lumines, que são microesferas contendo antígenos isolados, um método simples, mas mais caro e não rotineiro. Pode-se também utilizar o conceito CREG (*cross reactive groups*), ou o método *HLA matchmaker* (sistema computadorizado que analisa a seqüência de aminoácidos – *triplets* – da molécula do HLA). Com esses métodos podemos tentar encontrar doadores mais compatíveis para os receptores hipersensibilizados.

Na prática diária, o que ocorre de fato é que existem poucos doadores HLA idênticos nas listas do país e que não se realizam de rotina estudos imunológicos suficientes para se identificar os melhores doadores para esses receptores. Os pacientes hipersensibilizados acabam ficando na lista por anos, sem probabilidade efetiva de receber um transplante, em competição bastante desigual.

Outra opção, essa mais recente na literatura, é tentar diminuir os títulos de anticorpos, por meio de tratamentos de dessensibilização. Basicamente, existem dois processos de desimunização bem definidos: as técnicas de remoção dos anticorpos, como a plasmaférese e a imunoabsorção e as técnicas de bloqueio ou modulação dos anticorpos por meio de altas doses de imunoglobulinas polivalentes (IVIG). Existem também outras terapias que podem ser usadas como adjuvantes a essas, como a esplenectomia e a administração de anticorpos monoclonais anti-CD20, receptor presente na superfície dos linfócitos B (rituximab, Mabthera<sup>®</sup>, Hoffman La Roche).

Quatro grupos no mundo têm obtido resultados consistentes em dessensibilização de hipersensibilizados: Montgomery *et al*<sup>13</sup> e Gloor *et al*<sup>14</sup>, utilizando plasmaférese e reposição com doses baixas de IVIG, e Glotz *et al*<sup>15</sup> e Jordan *et al*<sup>16</sup>, utilizando doses altas de IVIG. Os quatro grupos apresentam resultados muito bons, usando diferentes protocolos de dessensibilização e imunossupressão, com taxas variadas de rejeição mediada por anticorpo, mas todos com excelente sobrevida do enxerto. No entanto, as técnicas que utilizam plasmaférese são mais complexas e arriscadas, pois podem evoluir com reaparecimento rápido dos anticorpos após a suspensão do procedimento, e propiciam mais quadros infecciosos e sangramentos.

Sabemos que altas doses de IVIG são capazes de reduzir os níveis de anticorpos inespecíficos e específicos contra o doador, e que por isso permitem o tratamento de rejeições graves e mediadas por anticorpos, assim como permitem o transplante de pacientes hipersensibilizados<sup>17</sup>. O mecanismo de ação das imunoglobulinas ainda não está bem determinado, mas sabemos que os mecanismos possíveis são a indução de anticorpos anti-idiotipo, a supressão ou eliminação de células T e B reativas aos anticorpos anti-HLA, a inibição de citocinas responsáveis pela síntese de IgG e a inibição da expressão de receptores de superfície das células B<sup>18</sup>.

Pelos trabalhos de Glotz *et al*<sup>19</sup>, sabemos que a inibição de citotoxicidade por IVIG é dose-dependente, sendo máxima em torno de 3,12mg/mL, o que significa, na prática, que somente doses altas de IVIG são eficazes. Sabemos também que essa inibição é de longa duração, mantendo-se mesmo após várias semanas após a meia-vida da droga, que é em geral de três semanas.

Jordan *et al*<sup>20</sup> compararam a administração de quatro doses mensais de IVIG (49 pacientes) com a administração de albumina (52 pacientes) em pacientes renais crônicos em lista de espera e demonstraram que ocorreu queda significativamente maior do painel no grupo IVIG do que no grupo albumina e que mais pacientes foram transplantados nesse grupo (37% × 17%).

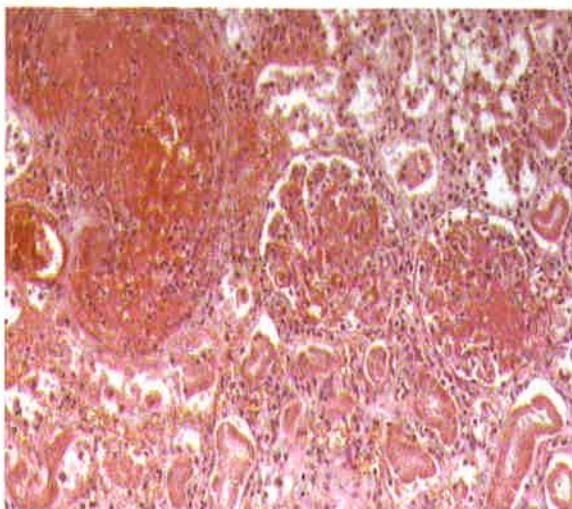
Os efeitos secundários das IVIG são raros e conhecidos, como cefaléia, febre, náuseas, flebite e raramente meningite asséptica, e variam com o tipo de IVIG utilizado, em função do seu diluente. Muitos desses efeitos podem ser minimizados nos renais crônicos evitando-se aquelas IVIG com alto teor de sucrose ou maltose e ricas em sal e procedendo-se à administração lenta da droga.

Vieira *et al*<sup>21</sup> tentaram a desimunização de nove pacientes com painel maior que 50% utilizando isoladamente o rituximab, em três diferentes doses, mas os resultados foram pobres, apesar da intensa redução das células CD19: 78% tiveram leve redução do PRA, 22% não tiveram nenhuma resposta e somente um transplante pôde ser realizado com um receptor que apresentava prova cruzada prévia positiva contra o doador.

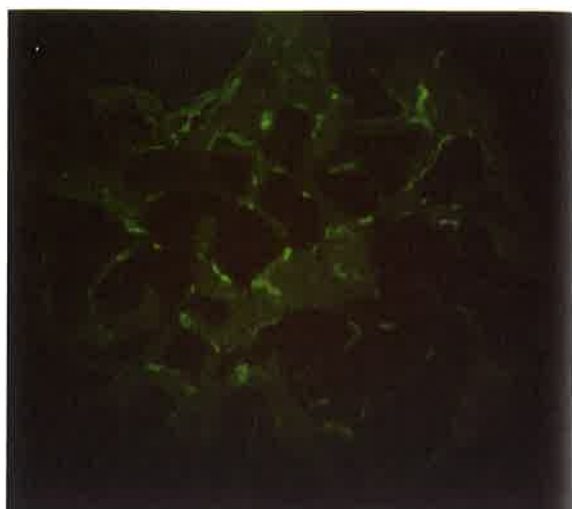
Em 2002, iniciamos na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo um estudo para viabilizar o transplante de pacientes hipersensibilizados que possuíam doadores vivos com prova cruzada positiva. Esse estudo vem sendo realizado com a colaboração do Laboratório de Imunologia do Incor, do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas, do Laboratório de Anatomia Patológica da FMUSP e do *Hôpital Saint Louis*, Universidade Paris VI.

Nove pacientes hipersensibilizados com doadores vivos contra os quais apresentavam prova cruzada por citotoxicidade, estimulada por antiglobulina humana positiva, foram incluídos até o momento. Todos apresentavam PRA elevado, oito eram mulheres (cinco com gestações prévias, duas com transplantes prévios e uma paciente imunizada somente com transfusões) e um era homem (com transplante prévio). Todos os pacientes tinham história de transfusão prévia. O tempo médio de diálise foi maior que 36 meses, e três tinham prioridade de transplante por falta de acesso para diálise. Todos os pacientes foram tratados com pulsos mensais de Endobulin<sup>®</sup> (IVIG Baxter), recebendo de três a nove doses. A prova cruzada contra os respectivos doadores pôde ser negatizada em oito dos nove casos, sendo que uma das pacientes interrompeu o tratamento porque perdeu a única doadora disponível. Oito pacientes foram até agora transplantados, no momento em que a prova cruzada se tornou negativa por citotoxicidade e





**Figura 59.2** – Biópsia renal compatível com rejeição mediada por anticorpos (coloração hematoxilina-eosina, aumento de 20x). Observa-se artéria com necrose de parede, luz ocluída por trombo de fibrina e neutrófilos. Glomérulos parcialmente necróticos, com trombos de fibrina e interstício com infiltrado neutrofilico.



**Figura 59.3** – C4d positivo pela técnica de imunofluorescência, com depósito intenso e linear em parede de capilares peritubulares.

por citometria de fluxo. Dos primeiros quatro casos realizados, dois evoluíram com perda do enxerto com histologia confirmando rejeição mediada por anticorpos e com marcação positiva para C4d (Figs. 59.2 e 59.3). Esses dois casos receberam transfusões de sangue inespecíficas, indicadas por anemia, imediatamente após o transplante. Desde então, os pacientes têm sido submetidos a um preparo pré-transplante para a obtenção de sangue autólogo: são submetidos a coleta de duas a três bolsas de sangue no período pré-transplante (após o preparo com doses altas de eritropoetina). As bolsas são estocadas e utilizadas nas primeiras semanas pós-transplante, se necessário. Desde que começamos o programa de transfusões autólogas e evitamos transfusões de banco nesses pacientes, não ocorreu nenhum novo episódio de rejeição, nem de perda de enxerto nesse estudo.

Dados previamente publicados pelo nosso serviço<sup>22</sup> (Fig. 59.1) revelavam que pacientes com PRA maior que 50% tinham altas taxas de rejeição pós-transplante (70%), quando não usam nenhum protocolo de indução, e que apresentam taxas menores quando recebem anticorpo monoclonal anti-CD3-OKT3 (45%), anti-receptor de interleucina-2 (40%) e taxas muito baixas de rejeição quando recebem globulina antilinfocitária-timoglobulina (16%). Em função disso, os pacientes desse protocolo receberam imunossupressão com timoglobulina, na dose de 1,5mg/kg, até se obter creatinina sérica menor que 2mg/dL. Além disso, foram utilizados tacrolimus, para atingir níveis de 10-15ng/mL no primeiro mes, micofenolato mofetil ou sódico em dose plena e doses baixas de prednisona (dose inicial de 0,5mg/kg, com doses de manutenção de 5mg/dia), além da administração de Endobulin<sup>®</sup> 2g/kg no momento do transplante, e 21 e 42 dias após o transplante. Na tabela 59.1 podemos avaliar o impacto da utilização de IVIG no pré-transplante, nos resultados das provas cruzadas dos

pacientes transplantados. Na tabela 59.2, observamos a evolução do PRA antes e após a administração de IVIG.

No estudo por citometria de fluxo, observamos em todos os casos diminuição progressiva da positividade de imunofluorescência com sua negatificação com a administração de IVIG.

Jordan *et al*<sup>23</sup> propuseram que a avaliação do efeito de uma dose fixa de IVIG *in vitro* no teste de citotoxicidade poderia prever os resultados do processo de desimunização. Segundo esses autores, se houvesse negatificação da prova cruzada com a IVIG, dever-se-ia então tentar o uso da droga nos pacientes; se não ocorresse inibição da prova cruzada, seu uso clínico seria inútil. Realizamos o mesmo estudo<sup>24</sup>, mas não observamos essa capacidade preditiva do teste, quando comparada com o grupo controle, conforme demonstram as tabelas 59.3 e 59.4 (respectivamente, com e sem imunoglobulina).

Nas tabelas 59.5 e 59.6 podemos avaliar respectivamente a evolução clínica e imunológica dos pacientes do estudo. Assim como outros autores<sup>25</sup>, encontramos, na evolução a longo prazo desses pacientes, eliminação persistente dos anticorpos anti-HLA específicos contra o doador, o que pode ser observado pela manutenção de provas cruzadas por citometria de fluxo negativas, longo tempo após o transplante, apesar da manutenção de altos níveis de PRA, semelhantes aos do período pré-transplante (Tabela 59.7). Os mecanismos envolvidos e responsáveis por essa abolição a longo prazo da resposta específica contra o doador são objetivo de outros estudos do nosso grupo.

Para concluir, podemos dizer que os pacientes hipersensibilizados têm necessidades especiais: precisam de políticas especiais de alocação (com simulações de transplantabilidade, pontuação especial e participação em listas grandes, no mínimo regionais). Precisam de intensa preparação clínica e imunológica pré-transplan-



Tabela 59.1 – Impacto da utilização de imunoglobulinas polivalentes no resultado da prova cruzada.

Pacientes	IVIG	CDC-T	CDC-B	CDC+AGH-T	FCXM
M.R.C.B.	Pré	+	+	+	+
	Pós	Negativo	+	+	Negativo
Z.R.S.	Pré	+	+	+	+
	Pós	Negativo	Negativo	+	Negativo
G.M.C.	Pré	Negativo	+	+	+
	Pós	Negativo	Negativo	+	Negativo
H.C.R.	Pré	+	+	+	+
	Pós	Negativo	+	+	Negativo
M.C.C.*	Pré	+	+	+	+
	Pós	+	Negativo	+	+
R.C.P.G.	Pré	+	+	+	Pós
	Pós	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
L.M.S.	Pré	Negativo	+	+	+
	Pós	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
I.P.S.P.	Pré	+	+	+	+
	Pós	Negativo	Negativo	+	Negativo
A.D.S.G.	Pré	+	+	+	+
	Pós	Negativo	Negativo	+	Negativo

\* Paciente interrompeu o tratamento por perda do doador.

IVIG = imunoglobulinas polivalentes intravenosas; CDC-T = prova cruzada por citotoxicidade contra linfócitos T; CDC-B = prova cruzada por citotoxicidade contra linfócitos B; CDC + AGH-T = prova cruzada por citotoxicidade contra linfócitos T estimulada com antiglobulina; FCXM = prova cruzada por citometria de fluxo.

Tabela 59.2 – Evolução do PRA antes e após a administração de imunoglobulinas.

Pacientes/número de doses de IVIG recebidas antes do transplante	PRA classe I/II pré primeira administração de IVIG	PRA classe I/II um mês após a última dose de IVIG ou pré-transplante
M.R.C.B. (3 doses)	79/83	54/83
Z.R.S. (4 doses)	93/100	86/100
G.M.C. (3 doses)	86/75	89/75
H.C.R. (4 doses)	96/83	75/58
M.C.C. (9 doses)*	100/100	ND
A.D.S.G. (10 doses)**	71/100	89/100
R.C.P. (4 doses)	36/0	14/0
L.M.S. (7 doses)	25/50	21/41
I.P.S.P. (8 doses)**	100/8	89/0

\* Paciente interrompeu o tratamento por perda do doador.

\*\* Transplantes retardados por motivos clínicos.

te, de protocolos de imunossupressão especiais e de controle imunológico adequado no pós-transplante, com pesquisa de anticorpos específicos e marcação por C4d em biópsias renais para a detecção e tratamento precoce das crises de rejeição mediadas por anticorpo.

Muitos argumentam que todo esse processo é caro para ser realizado em países como o Brasil. No entanto, se avaliarmos os custos da manutenção desses pacientes em programa dialítico por cinco anos e compararmos com os custos desses transplantes, observamos (Tabela 59.8) que as diferenças não são significativas.

Tabela 59.3 – Capacidade preditiva do teste *in vitro* (citotoxicidade contra linfócitos T).

Pacientes	Soro não-tratado	Soro + IVIG (v/v)	Soro + Meio (v/v)
M.R.C.B.	Negativo	Negativo	Negativo
Z.R.S.	Positivo	Positivo – 1/2	Positivo – 1/16
G.M.C.	Negativo	Negativo	Negativo
H.C.R.	Positivo	Positivo – 1/2	Positivo – 1/4
M.C.C.	Positivo	Positivo – 1/64	Positivo – 1/64
A.D.S.G.	Negativo	Negativo	Negativo
R.C.P.	Positivo	Positivo – 1/1	Positivo – 1/1
L.M.S.	Negativo	Negativo	Negativo
I.P.S.P.	Positivo	Positivo – 1/4	Positivo – 1/4

Tabela 59.4 – Capacidade preditiva do teste *in vitro* (citotoxicidade contra linfócitos T estimulada com antiglobulina).

Pacientes	Soro não-tratado	Soro + IVIG (v/v)	Soro + Meio (v/v)
M.R.C.B.	Positivo	Positivo – 1/1	Positivo – 1/1
Z.R.S.	Positivo	Positivo – 1/16	Positivo – 1/32
G.M.C.	Positivo	Positivo – 1/4	Positivo – 1/4
H.C.R.	Positivo	Positivo – 1/16	Positivo – 1/16
M.C.C.	Positivo	Positivo – 1/64	Positivo – 1/64
A.D.S.G.	Positivo	Positivo – 1/2	Positivo – 1/2
R.C.P.	Positivo	Positivo – 1/4	Positivo – 1/4
L.M.S.	Positivo	Positivo – 1/2	Positivo – 1/2
I.P.S.P.	Positivo	Positivo – 1/64	Positivo – 1/64

Tabela 59.5 – Evolução clínica dos pacientes submetidos ao protocolo de dessensibilização por IVIG.

Pacientes	Data do transplante	Meses de transplante	Transfusão de banco/autóloga	Rejeição?	Biópsia na rejeição	Última creatinina (mg/dL)	Proteinúria	Biópsia
M.R.C.B.	21/5/03	48	Não	Sim	Banff IA	1,2	Não	Não
Z.R.S.	23/7/03	Perda	De banco	Sim	Rejeição mediada por anticorpo	Perda	–	–
G.M.C.	17/9/03	44	Não	Não	–	1,4	Sim	Nefropatia por IgA
H.C.R.	26/4/03	Perda	De banco	Sim	Banff III	Perda	–	–
M.C.C.	Não transplantou	–	–	–	–	–	–	–
A.D.S.G.	30/3/05	24	De banco e autóloga	Não	–	1,1	Sim	Não
R.C.P.	9/11/05	18	Autóloga	Não	–	1,0	Não	–
L.M.S.	23/11/05	18	Autóloga	Não	–	1,2	Não	Nefrototoxicidade aguda
I.P.S.P.	13/12/05	17	Autóloga	Não	–	0,9	Não	–

Tabela 59.6 – Evolução imunológica dos pacientes submetidos a protocolo de dessensibilização.

Pacientes	Data do transplante	PRA pré-IVIG	PRA pós-IVIG	PRA pós-transplante	FCXM pré-transplante	FCXM pós-transplante
M.R.C.B.	21/5/2003	96/92	54/83	78/75	Positivo	Negativo
Z.R.S.	23/7/2003	93/100	83/100	100/100	Positivo	Positivo
G.M.C.	17/9/2003	89/100	89/75	57/50	Positivo	Negativo
H.C.R.	26/11/2003	96/83	75/58	100/83	Positivo	Positivo
M.C.C.	Não transplantou	100/100	96/100	–	Positivo	–
A.D.S.G.	30/3/2005	71/100	89/100	85/58	Positivo	Negativo
R.C.P.	9/11/2005	46/0	14/0	32/0	Positivo	Negativo
L.M.S.	23/11/2005	25/50	21/41	0/41	Positivo	Negativo
I.P.S.P.	13/12/2005	93/0	89/0	82/0	Positivo	Negativo

PRA = *panel reactive antibody*; FCXM = *flow cytometry cross match*.

Tabela 59.7 – Resultados das provas cruzadas a longo prazo (após 12 meses do transplante renal bem-sucedido).

Pacientes	Timing	CDC-T CM	CDC-B CM	CDC+AGH-T CM	FCXM
M.R.C.B.	Pré-IVIG	+	+	+	+
	Pós-IVIG/pré-transplante	Negativo	+	+	Negativo
	Pós-transplante	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
G.M.C.	Pré-IVIG	Negativo	+	+	+
	Pós-IVIG/pré-transplante	Negativo	Negativo	+	Negativo
	Pós-transplante				
A.D.S.G.	Pré-IVIG	+	+	+	+
	Pós-IVIG/pré-transplante	Negativo	Negativo	+	Negativo
	Pós-transplante				
R.C.P.G.	Pré-IVIG	+		+	Positivo
	Pós-IVIG/pré-transplante	Negativo	Negativo		Negativo
	Pós-transplante				
L.M.S.	Pré-IVIG	Negativo		+	+
	Pós-IVIG/pré-transplante	Negativo		Negativo	Negativo
	Pós-transplante	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
I.P.	Pré-IVIG	+		+	+
	Pós-IVIG/pré-transplante	Negativo		+	Negativo
	Pós-transplante	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabela 59.8 – Custos comparativos do protocolo de dessensibilização *versus* manutenção em diálise crônica.

	Paciente transplantado após processo de dessensibilização	Manutenção em diálise	
Tempo em lista de espera (anos)	1 ano	5-10 anos	
Custo por paciente em diálise	R\$20.000	R\$100.000-R\$200.000	
Custo do transplante (primeiro ano)	R\$50.000 (custo do transplante, mais custo ambulatorial, mais imunossupressão com Tímo, Tac, MMF)		
Custo do transplante (anos seguintes)	R\$25.000 (custo ambulatorial, mais imunossupressão com Tac, MMF)		
Protocolo de dessensibilização	R\$50.000-R\$70.000 (IVIg, mais laboratório de imunologia)		
Custo total por paciente em 5 anos	R\$145.000-R\$165.000 (\$58.000-\$66.000)	R\$100.000-R\$200.000 (\$40.000-\$80.000)	P = NS

Resta, sem dúvida, muito ainda a fazer em relação aos pacientes hipersensibilizados em lista para doador cadáver, sem a possibilidade de um doador vivo. Projetos de dessensibilização para esses pacientes são objetos de estudo do nosso grupo.

#### Agradecimentos

Unidade de Transplante Renal e Grupo de Pesquisa Clínica em Transplantes: Dra. Liliam M. Pereira, Dra. Patrícia Soares Souza, Prof. Elias David Neto, Prof. Willian C. Nahas, Prof. Luiz Estevan Ianhez.

Laboratório de Imunologia do Incor: Biol. Hélcio Rodrigues, Biol. Carla Ronda, Biol. Carlos Viggiani, Dr. Nicolas Panajotopoulos, Prof. Jorge Kalil Filho.

Banco de Sangue do Hospital das Clínicas (Hemocentro): Dra. Aline Monteiro.

Laboratório de Anatomia Patológica da FMUSP: Dra. Daísa Silva Ribeiro David.

Hopital Saint Louis, Université Paris VI: Prof. Denis Glotz.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, Pfaff WW. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation* 1984; 37:249-253.
- [www.unos.org](http://www.unos.org)
- [www.ouest-transplant.org/cfg.html](http://www.ouest-transplant.org/cfg.html)
- [www.saude.sp.gov.br/programas\\_projetos/transplantes/html/transplantes\\_apresentacao.html](http://www.saude.sp.gov.br/programas_projetos/transplantes/html/transplantes_apresentacao.html)
- Kerman RH. Understanding pretransplant crossmatching. In Norman DJ, Suki WN (eds). *Primer on Transplantation*. The American Society of Transplant Physicians: New Jersey, 1998, pp 61-68.
- Kerman RH. Crossmatch techniques for re-transplantation (letter). *Transplant Immunol* 1997; 13: 8-9.
- Panigrahi A, Deka R, Bhowmik D *et al*. Immunological monitoring of posttransplant allograft sensitization following living related donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36:1336-1339.
- Narayanan K, Jaramillo A, Phelan DL, Mohanakumar T. Pre-exposure to sub-saturating concentrations of HLA class antibodies confers resistance to endothelial cells against antibody complement-mediated lysis by regulating Bad through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2303-2312.
- Jin YP, Fishbein MC, Said JW *et al*. Anti-HLA class I antibody-mediated activation of the PI3K/Akt signaling pathway and induction of Bcl-2 and Bcl-xL expression in endothelial cells. *Hum Immunol* 2004; 65: 291-302.
- Susal C, Opetz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002; 73: 1269-1273.
- Taylor CJ, Chapman JR, Ting A, Morris PJ. Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. Relationship to primary and regrant outcome. *Transplantation* 1989; 48: 953-958.
- Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant* 2003; 3: 1488-1500.
- Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 535-542.
- Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA *et al*. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1017-1023.
- Glotz D, Haymann JB, Niaudet P *et al*. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. *Transplant Proc* 1995; 27: 1038-1039.
- Jordan SC *et al*. Management of the highly HLA-sensitized patient. A novel role for intravenous gammaglobulin. *Am J Transplant* 2002; 2: 691-692.
- Glotz D, Antoine C, Julia P *et al*. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins. *Am J Transplant* 2002; 2: 758-760.
- Hack N, Angra S, Friedman E *et al*. Anti-idiotypic antibodies from highly sensitized patients stimulate B cells to produce anti-HLA antibodies. *Transplantation* 2002; 73: 1853-1858.
- Glotz D, Haymann JB, Sansonetti N *et al*. Suppression of HLA-

- specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation* 1993; 56: 335-337.
20. Jordan SC, Tyan D, Stablein D *et al.* Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3256-3262.
  21. Vieira CA, Agarwal A, Boor BK *et al.* Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004; 77: 542-548.
  22. Castro MC, Araújo LM, Nahas WC *et al.* Induction versus noninduction therapy in kidney transplantation: considering different PRA levels and different induction therapies. *Transplant Proc* 2004; 36: 874-876.
  23. Jordan SC, Bunnapradist S, Toyoda M *et al.* Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76: 631-636.
  24. Castro MC, Panajotopoulos N, Araujo LMP *et al.* Renal transplantation using living donors with a positive crossmatch: can we predict efficacy of desensitization with IVIg by an in vitro test? (abstract). *Transplantation* 2004; 78: 258.
  25. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE *et al.* Transplantation 76 (10) 2003 specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1519-1525.



# QUALIDADE DE VIDA DE DOADORES VIVOS APÓS O TRANSPLANTE RENAL

Marta Bellazzi Padrão

Yvoty Alves Sens

Pedro Jabur



## INTRODUÇÃO

No Brasil, os transplantes de rim iniciaram-se na década de 1960; essa atividade ganhou importância com a formação das equipes e dos centros transplantadores, com o aprimoramento de técnicas cirúrgicas, equipamentos de suporte, métodos de determinação de histocompatibilidade entre doador e receptor e finalmente na evolução dos fármacos<sup>1</sup>.

Para o sucesso do programa de transplante intervivos é fundamental que as complicações para o doador sejam nulas ou muito próximas a isso. Além disso, o transplante deve alterar muito pouco a qualidade de vida do doador, permitindo rapidamente seu retorno completo às atividades usuais.

Apesar do grande número de referências bibliográficas envolvendo a definição de qualidade de vida na área da saúde, não se tem até o momento uma definição clara e global do conceito de qualidade de vida. Uma visão preliminar da literatura mostra inúmeros termos ligados à qualidade de vida, tais como satisfação, felicidade, ajustamento, auto-estima, auto-imagem, bem-estar, estado de saúde e estado funcional, ausência de doença, aspecto físico, afetivo, social, cultural e psicológico que parecem estar presentes no conceito que as pessoas têm dela. Além disso, grande número de trabalhos publicados em diferentes áreas trata a qualidade de vida de forma imprecisa, algumas vezes evitando definir o conceito que se propõe a medir e, em outras, admitindo definições parciais que são úteis apenas em um dado campo de interesse, mas que são vistas como partes menores de um conceito global<sup>2</sup>. Essas definições parciais incorporam múltiplas dimensões que variam de estudo para estudo até mesmo em uma mesma área.

Assim, pode-se mencionar que a falta de consenso em encontrar definições globais de qualidade de vida reside tanto na multidisciplinaridade do termo como em sua abrangência<sup>3</sup>.

No sistema de saúde, a preocupação com a qualidade de vida está muito associada à crescente preocupação com o atendimento das expectativas dos usuários. Esse retorno pode ser observado pela melhoria na expectativa e na qualidade de vida. Por fim, utilizando-se o instrumento qualidade de vida como parâmetro clínico em associação a diversas análises econômicas, podem-se nortear as alocações dos recursos, cada vez mais insuficientes e escassos.

Muito tem sido estudado sobre a qualidade de vida dos receptores de transplante de órgãos, pois quase a totalidade das pessoas que se submetem a um transplante se encontra em situação terminal e com comprometimento do estado social e familiar<sup>4,5</sup>. Tem-se estudado o custo-benefício de tratamentos dialíticos do portador de insuficiência renal crônica avançada, o custo decorrente da potencial perda da força produtiva causada pela doença e seu tratamento *versus* o custo do transplante, com a possibilidade de reinserção do paciente no mercado de trabalho, bem como a possibilidade de retomada de seu papel social no ambiente familiar e na comunidade<sup>6</sup>. Para os doadores vivos de transplantes de rim, o enfoque não tem sido o mesmo, pois poucos são os estudos no Brasil que discutem a qualidade de vida do doador de transplante de rim.

Há em nosso país 29.389 candidatos ao transplante renal e muitos morrem na fila de espera, pois o número de doadores é insuficiente para atender a demanda<sup>7</sup>. O transplante renal caracteriza-se por ser um trata-

mento efetivo para a reabilitação física e psíquica do paciente<sup>8</sup>. Proporciona ao receptor uma melhora significativa na qualidade de vida, pois o tratamento dialítico acarreta inúmeras restrições, como a necessidade contínua da frequência a centros de hemodiálise ou tratamentos domiciliares, restrições alimentares, limitações na vida ativa, impotência sexual e conduz o paciente a deparar-se com perdas significativas em sua vida<sup>9</sup>. Os doadores vivos, assim como os receptores, ao tomarem a decisão de participar do transplante renal, submetem-se a exames clínicos e de compatibilidade para o procedimento cirúrgico<sup>10</sup>. Quando se inicia a seleção de um doador vivo, vários membros da família podem ser voluntários, muitas vezes sensibilizados e movidos por compaixão, altruísmo, sentimento de ajuda, medo, dúvidas, fantasias, o mesmo ocorrendo com o receptor. Portanto, a relação emocional pode influenciar na repercussão do tratamento do transplante, visto que pode mudar e dificultar o relacionamento entre doador e receptor no período pós-transplante<sup>11</sup>.

Em 2000 foi publicado um consenso sobre as implicações éticas e sociais do doador vivo de órgãos com recomendações práticas e plano de cuidados por um grupo multidisciplinar da *National Kidney Foundation* e da *American Society of Transplantation*. Em consenso, estabelece o consentimento informado, no qual o doador deve ser apto do ponto de vista médico, informado dos riscos, benefícios e tratamentos a serem realizados antes e após a doação<sup>12</sup>.

Há pouca controvérsia sobre os riscos de mortalidade e morbidade a curto prazo, porém há maior diversidade de opinião sobre os riscos a longo prazo do doador de rim<sup>10,13-18</sup>. Outros estudos mostram que a função do rim remanescente a longo prazo é suficiente e normal, embora alguns indivíduos desenvolvam hipertensão arterial<sup>15,19</sup>. A mortalidade cirúrgica na nefrectomia em doadores vivos varia de 0,05 a 0,29%; em uma experiência com 40 pacientes submetidos a nefrectomia ocorreu baixo índice de complicações, dados esses, semelhantes aos de uma cirurgia na população geral<sup>13</sup>. Alguns fatores como a via de acesso, a idade dos doadores e a falta de cuidados no pós-operatório (deambulação, cuidados respiratórios) podem aumentar a incidência de complicações respiratórias, gastrintestinais ou relacionadas com a incisão cirúrgica.

Portanto, a nefrectomia do doador vivo é um procedimento seguro com baixo índice de morbidade e mortalidade.

## QUALIDADE DE VIDA

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde é "um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas ausência de doença ou enfermidade".

O grupo da divisão de Saúde Mental da OMS que analisa a qualidade de vida definiu-a como "a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações"<sup>20</sup>.

Há interesse crescente em se transformar o conceito de qualidade de vida em uma medida quantitativa que possa ser usada em ensaios clínicos e modelos de análise econômica. Além da monitorização da qualidade do tratamento fornecido ao paciente, é também importante sua percepção sobre a doença, seus valores e anseios, associada ao contexto cultural onde está inserido. A avaliação de saúde engloba aspectos gerais da vida e do bem-estar do indivíduo. Portanto, experiências subjetivas contribuem de forma importante como parâmetro de avaliação e julgamento dos próprios indivíduos<sup>6,21</sup>.

A opção de determinado tratamento é decidida pelo médico e pelo paciente que avaliam a utilização de procedimentos que retardam a doença, mas podem piorar a qualidade de vida. Dessa forma, tornou-se importante a criação e a utilização de instrumentos que reconheçam e quantifiquem o bem-estar do enfermo durante e após seu tratamento<sup>22</sup>. A busca pelo significado do termo qualidade de vida parece ser tão antigo como a civilização. Desde a Antiguidade alguns filósofos conceituam o que seja vida com qualidade. Segundo a visão aristotélica, a vida com qualidade referia-se aos sentimentos relacionados a felicidade, realização das expectativas e plenitude<sup>23</sup>.

As primeiras definições na literatura aparecem na década de 1930 e até a década de 1980 predominou uma abordagem geral, com tendência a centrar-se em avaliação de satisfação ou insatisfação com a vida. Somente na última década é que se evidenciou a tendência de usar definições precisas, pois essas é que podem contribuir para o avanço do conceito científico. A partir dos anos 60 e 70, o conceito de qualidade de vida foi aplicado por economistas e sociólogos, visando definir índices de qualidade de vida para diferentes sociedades. Esses índices foram definidos por meio de parâmetros como renda, emprego, educação, função física, lazer, transporte e moradia. Posteriormente, os economistas desenvolveram outros indicadores econômicos, entre eles a taxa de desemprego e o produto interno bruto. Os indicadores deveriam refletir o impacto que determinadas políticas governamentais teriam sob o bem-estar econômico e social da população<sup>24</sup>.

Em um trabalho de revisão abrangente<sup>25</sup> para o setor da saúde, foram agrupadas as dimensões da qualidade de vida: individual (estilo de vida, percepção de bem-estar, espiritualidade), coletivo (desenvolvimento humano, comunidades saudáveis, sustentabilidade, ecologia) e política (direitos humanos, sociais).

O desenvolvimento do conceito de qualidade de vida poderá resultar em mudanças nas práticas assistenciais; na consolidação de novos paradigmas no processo saúde-doença<sup>26</sup> aprimorando os processos diagnósticos, os tratamentos e os resultados.

## INSTRUMENTOS PARA MEDIR A QUALIDADE DE VIDA

Os primeiros instrumentos destinados a medir a qualidade de vida apareceram na literatura na década de 1970.

Observa-se um grande interesse em desenvolver instrumentos de avaliação de qualidade de vida e de bem-estar com diferentes formas de aplicação, extensão e ênfase de conteúdo. A maioria desses instrumentos foi desenvolvida em trabalhos na língua inglesa e sugere-se que não sejam elaborados novos questionários, mas que sejam feitas a tradução, a adaptação cultural e a validação desses instrumentos para utilizá-los na cultura-alvo<sup>21,26</sup>.

Os instrumentos classificados como genéricos avaliam o estado de saúde, proporcionando uma avaliação abrangente da qualidade de vida. Permitem a comparação dos efeitos de uma intervenção terapêutica em diferentes doenças, podem ser utilizados para qualquer população<sup>21</sup> e privilegiam a opinião dos pacientes permitindo uma abordagem multidisciplinar<sup>27</sup>. Destacamos o *Medical Outcomes Study 36 item Short Form Health Survey SF-36*<sup>21</sup> e o *World Health Organization Quality of Life - WHOQOL-100* e sua forma abreviada *WHOQOL-BREF*<sup>26</sup>.

Há diversos instrumentos utilizados com diferentes formas de aplicação, extensão e ênfase do conteúdo. Há instrumentos genéricos como perfil de saúde e medidas de *UTILITY (Von Neumann Morgenstern Utility Theory)* e os específicos que avaliam de forma individual uma doença, em grupos de pacientes com o mesmo quadro clínico, função, e proporcionam informações relevantes relacionadas aos procedimentos terapêuticos<sup>20,28,29</sup>.

As medidas de *UTILITY* são provenientes da área econômica e refletem a preferência do paciente por determinados estados de saúde ou intervenções. Esses estados podem ser medidos e identificados. São eficientes para determinar a melhora do paciente, porém não são capazes de identificar as dimensões específicas do estado de saúde, nos quais os pacientes têm obtido melhora ou piora<sup>28</sup>. Os mais utilizados atualmente nessa categoria são *Escala Visual*, *Time Trade-Off* (escolha pelo tempo), *Standard Gamble* (escolha pelo risco).

Os instrumentos genéricos proporcionam uma ampla avaliação de diferentes aspectos referentes à qualidade de vida do paciente. Os mais usados atualmente como perfil de saúde são o *SIP (Sickness Impact Profile)*, *NHP (Nottingham Health Profile)*, *MHIQ (McMaster Health Index Questionnaire)*, *SF-36 (Medical Outcomes*

*Study 36 - item Short Form Health Survey) WHOQOL-100* e *WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life)*.

Os conceitos dos questionários genéricos não são específicos para uma determinada doença, idade ou grupo, permitindo comparações entre diferentes doenças, tratamentos ou com a população geral<sup>21,29,30</sup>.

Por ser a qualidade de vida um conceito multidimensional, os instrumentos proporcionam uma série de pontuações também denominada perfil.

Os instrumentos de medida de qualidade de vida consistem em questionários que medem sentimentos, valorização por meio de interrogatório direto com o paciente ou com questionários auto-aplicáveis.

## INSTRUMENTO SF-36

Dentre esses instrumentos disponíveis na área da saúde destacamos o SF-36, desenvolvido por Ware e Sherbourne, publicado em 1992, cuja versão em português foi traduzida, validada e revisada pela professora Ciconelli da Universidade Federal de São Paulo em 1997, com um grupo de portadores de artrite reumatóide. O questionário foi submetido a um processo de adaptação cultural no qual suas propriedades de medida, a confiabilidade, a reprodutibilidade, a validade e a responsividade foram consideradas satisfatórias<sup>21</sup>.

O SF-36 é composto por 36 questões e, dessas, apenas uma avalia a evolução da saúde do indivíduo, comparando a saúde atual com a de um ano atrás. Esse item não pontua nenhuma questão, mas útil para o conhecimento da evolução da doença. Os 35 itens restantes são divididos em dois grandes componentes: o da saúde mental que avalia os domínios: vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, e o da saúde física que avalia os domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor física e estado geral de saúde (Fig. 60.1). As variáveis do estado geral de saúde e vitalidade, entretanto, podem estar diretamente relacionadas a outro componente. Essa separação tem por finalidade visualizar, de forma genérica, esses dois grandes componentes que podem estar envolvidos de maneira distinta nas diversas doenças<sup>21</sup>.

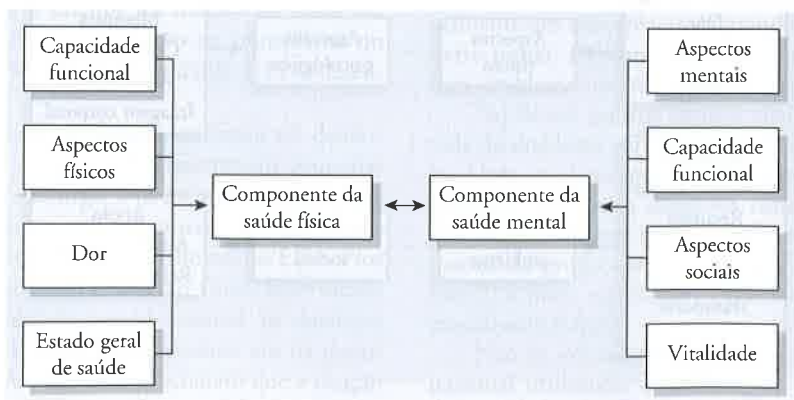


Figura 60.1 – Representação gráfica dos domínios do instrumento de qualidade de vida SF-36.

Cada questão é apresentada seguida de escores numéricos, devendo ser escolhida apenas uma alternativa por questão. Na avaliação dos resultados, são atribuídos escores isoladamente para cada questão, que a seguir são transformados em uma escala de 0 a 100 (*raw scale*), onde zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde para cada domínio. Cada domínio é avaliado separadamente. Propositalmente, a escala não admite um valor único que resuma toda a avaliação, caracterizando um estado geral de saúde melhor ou pior. Essa estratégia evita que haja uma tendência a não se identificar os reais problemas relacionados à saúde do indivíduo ou ainda subestimá-los<sup>21</sup>.

O instrumento SF-36 (Fig. 60.1) é auto-aplicável e reflete a percepção que o indivíduo tem de sua qualidade de vida relacionada à saúde.

### INSTRUMENTO WHOQOL-BREF

A Organização Mundial da Saúde (OMS), interessada no conceito de qualidade de vida, realizou um projeto multicêntrico. Seguindo esse conceito, as pessoas deveriam sentir-se bem física, psicológica e socialmente, independente de nação, cultura ou época. O projeto WHOQOL-100 passou por vários estágios desde 1992 a 1997 para a uniformização e a clarificação do conceito. O estudo piloto foi testado em 15 países, com metodologia própria. A versão em português foi testada, validade no Centro WHOQOL para o Brasil no Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a coordenação do professor Fleck<sup>20,26</sup>.

O WHOQOL-BREF (Fig. 60.2) surgiu em resposta à necessidade de instrumentos curtos e que demandassem pouco tempo para seu preenchimento, mas que mantivessem características psicométricas satisfatórias<sup>20</sup>. Assim, o grupo de qualidade de vida da OMS desenvolveu uma versão abreviada do WHOQOL-100, denominado WHOQOL-BREF, seguindo como critério de seleção das questões um estudo conceitual e psicométrico<sup>31</sup>.

A versão abreviada do WHOQOL é composta por 26 questões, sendo duas gerais, que avaliam a qualidade de vida em geral, e as demais representando cada uma das 24 facetas que compõem os instrumentos originais, divididos em quatro domínios: aspectos físicos, aspectos psicológicos, relação social e meio ambiente. Em âmbito conceitual, o *The WHOQOL Group* determinou que deveria ser mantida a compreensão do instrumento em qualquer versão abreviada do WHOQOL-100, sendo, então, selecionada pelo menos uma questão de cada uma das 24 facetas e duas questões gerais que compõem o instrumento. Em âmbito psicométrico, as questões escolhidas foram as que obtiveram as melhores correlações com o escore total, que é calculado pela média de todas as facetas. Em etapa seguinte, as questões selecionadas foram examinadas por um grupo de especialistas para estabelecer se elas refletiam conceitualmente seus respectivos domínios<sup>26,32</sup>.

Não se devem somar itens relativos a domínios distintos e sim considerar cada domínio e seus escores individualmente<sup>26</sup>.

### EXPERIÊNCIAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Diferenças culturais, socioeconômicas, crenças, tabus e os diferentes níveis de informação podem influenciar a qualidade de vida do doador tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento.

A predominância do sexo feminino na doação de órgãos foi discutida no Fórum de Doadores Vivos em Amsterdã em 2005<sup>33</sup>. Observou-se que em muitas nações, a mulher assume um perfil psicológico de submissão e indiretamente pode ser coagida a doar. Quando inicia-se a seleção de um doador vivo, vários membros da família podem ser voluntários, muitas vezes sensibilizados e movidos por compaixão, altruísmo, sentimento de ajuda, amor, medo, dúvidas, fantasias, o mesmo ocorrendo com o receptor<sup>34</sup>. Na literatura, esse tipo de doação é sustentado em função dos bons resultados para os receptores.

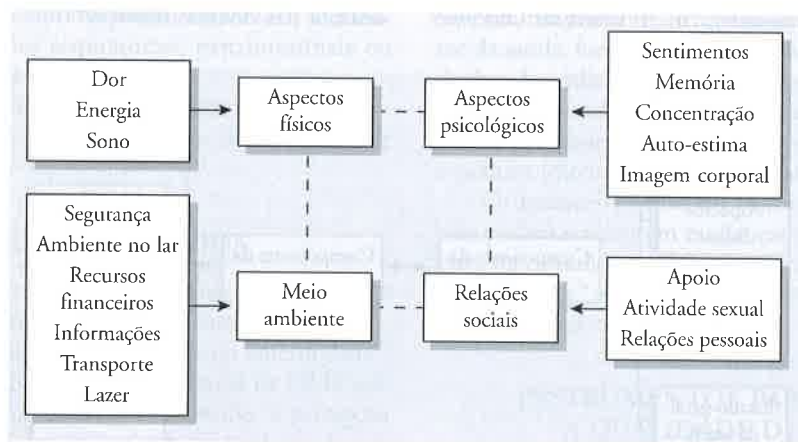


Figura 60.2 – Representação gráfica dos domínios de instrumento de qualidade de vida, WHOQOL-BREF.



Em Minnesota<sup>35</sup>, utilizando o SF-36, identificou-se que os doadores aparentados tinham melhor qualidade de vida que os não-parentes, portanto quanto maior o grau de parentesco melhor é os escores de qualidade de vida, 96,7% classificaram sua saúde boa e 83% acharam que a cirurgia de doação trouxe pouco comprometimento no pós-operatório. No entanto, 4% estavam insatisfeitos e lastimaram ter feito a doação, outros 4% acharam a experiência extremamente desgastante, 8% muito desgastante e estavam inclinados a dizer que não doariam outra vez, se fosse possível. A avaliação da qualidade de vida nos doadores independeu do tempo desde a doação. Os doadores tiveram escores melhores do que a população geral dos EUA em sete dos oito domínios (exceto dor física). Os doadores, cujo receptor morreu dentro de um ano após o transplante, estavam mais inclinados a dizer não a uma nova doação, ou achar a experiência desgastante.

Os efeitos psicológicos duradouros da doação de rim já foram estudados e o aumento na auto-estima é um fator que gera sentimento de bem-estar na qualidade de vida por parte dos doadores<sup>36-38</sup>.

A qualidade de vida em doadores vivos de rim que são pagos e não são parentes constituem 90% das doações no Irã. Nesse estudo, 307 doadores apresentam pior qualidade de vida quando comparados com uma população saudável; 85% responderam que se tivessem outras chances não fariam a doação e 70% desencorajaram potenciais doadores. Além disso, houve altos índices de relatos pessoais de depressão e ansiedade após a doação, bem como efeitos negativos quanto à saúde e à vida<sup>39</sup>. Na Alemanha<sup>40</sup>, foram avaliados doadores renais vivos da Alemanha Oriental e Ocidental com o SF-36. A maioria dos doadores apresentava qualidade de vida tão boa quanto ou melhor que as populações consideradas saudáveis, independentes de sexo, parentesco e idade. Noventa e três por cento dos doadores verbalizaram disposição para doar novamente ou recomendavam o transplante de rim de doador vivo, sem considerar as complicações. Relatam que a qualidade de vida dos doadores alemães depende fortemente da dos receptores, o que se reflete pela íntima relação da qualidade de vida do doador com o receptor. Nesse estudo, o risco de efeitos negativos sobre o doador foi maior nos casos em que o receptor apresentou rejeição ao transplante ou morte; mais de 11% teve idéias suicidas e 15% desenvolveu depressão.

No Japão, Isotani *et al*, após avaliarem 69 doadores, com o SF-36, apenas 9% apresentaram pequenas complicações com a cirurgia e os escores do SF-36 dos doadores não foram significativamente diferentes daqueles da população geral e dos doadores dos EUA. Nos domínios capacidade física, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade e saúde mental, os doadores alcançaram escores ligeiramente superiores aos da população geral dos EUA e apenas 3% acharam que a doação exerceu um impacto negativo sobre a saúde e 16% relataram que houve conseqüências financeiras negativas<sup>41</sup>.

Alguns autores após analisarem retrospectivamente a sobrevida e as causas de morte em 430 doadores de rim na Suécia depois de 20 anos de acompanhamento, verificaram que 85% dos doadores estavam vivos, enquanto a sobrevida esperada para a população geral foi de 66%. Posteriormente, outro estudo em 2006 pôde avaliar 1.112 casos; desses, 0,5% desenvolveu insuficiência renal crônica. Os pacientes possuíam média de idade de 77 anos, cinco de seis eram homens e o tempo desde a doação até o desenvolvimento da doença foi de 20 anos<sup>42,43</sup>.

Utilizando o SF-36 na Austrália, Smith *et al* avaliaram a qualidade de vida de doadores renais vivos no pré e no pós-operatório. Nessa análise, observou-se que no pré-operatório os escores dos doadores foram maiores do que os da população normal da comunidade, o domínio saúde mental medido pelo SF-36 diminuiu no pós-operatório, assim como os domínios estado geral de saúde, vitalidade e dor física, e apenas o domínio capacidade física ficou significativamente mais alto que o da população. Os autores referem que 31% dos doadores desenvolveram transtornos mentais como depressão, ansiedade e ajustamento, o que sustenta a importância da avaliação psiquiátrica antes da doação<sup>44</sup>. Em estudo semelhante com a aplicação do SF-36, os doadores obtiveram escores mais altos do que os da população sadia em geral. A maioria dos doadores tinha a percepção de qualidade de vida excelente após a doação, 50% não apresentaram problemas de saúde física e não se arrependeram de doar o rim para transplante<sup>45</sup>. Em outro estudo, 55 doadores de rim de cirurgias recentes foram comparados com uma população sadia. Esses doadores americanos eram afro-descendentes, com alto nível de escolaridade, porém apresentavam níveis baixos na auto-estima e dependência. Todos relataram ter uma qualidade de vida melhor em cinco anos, muito similar à população geral<sup>46</sup>.

Analisando a qualidade de vida de doadores submetidos a nefrectomia laparoscópica com os doadores que realizaram incisão aberta, a qualidade de vida em geral, para ambos, era comparável ou maior que os valores da população dos EUA com a mesma idade<sup>47</sup>.

Em Taiwan, Chen *et al* relatam que os escores de avaliação de qualidade de vida dos doadores de rim pelo SF-36 foram comparáveis ao da população, exceto os escores de dor e saúde mental que foram piores, possivelmente em decorrência da grande incisão cirúrgica da nefrectomia. Relatam que muitos doadores apresentaram problemas estéticos com a formação de cicatriz<sup>48</sup>.

No Brasil, poucos estudos analisam a qualidade de vida de doadores para transplantes renais. Recentemente, Lima *et al* compararam os escores do SF-36 entre homens e mulheres doadores com a população geral. Demonstraram que os escores foram iguais ou maiores que os do grupo controle, especialmente nas mulheres nos domínios vitalidade, capacidade física, aspectos emocionais e dor<sup>18</sup>.

Não se encontra trabalho publicado na literatura nacional utilizando o WHOQOL-BREF na avaliação da qualidade de vida de doadores renais, porém foram utilizados e avaliados em outras situações.

O WHOQOL-BREF e o SF-36 foram utilizados na avaliação da qualidade de vida de doentes adultos em unidades de terapia intensiva comparados a seus familiares<sup>49</sup>. Bittencourt *et al* empregaram o WHOQOL-BREF com sucesso em transplantados renais com enxertos funcionante, comparados com transplantados que perderam a função do enxerto e retornaram para tratamento dialítico. O instrumento de avaliação mostrou-se eficiente, privilegiando a opinião dos pacientes, permitindo uma abordagem multidisciplinar do problema<sup>27</sup>.

Em outro estudo, o WHOQOL-BREF foi utilizado em pacientes idosos com insuficiência renal crônica em hemodiálise ambulatorial. A análise mostrou que os domínios do WHOQOL-BREF correlacionam-se negativamente com a gravidade da insuficiência renal crônica, exceto nos domínios psicológico e meio ambiente<sup>50</sup>.

Em Hong Kong, Kong *et al* estudaram a qualidade de vida e o estresse em chineses receptores de transplante renal. O instrumento WHOQOL-BREF e uma questão aberta sobre os fatores geradores de estresse foram utilizados, e o WHOQOL-BREF mostrou-se apropriado para tal avaliação<sup>51</sup>.

O WHOQOL-BREF e o WHOQOL-100 também foram utilizados na avaliação da qualidade de vida em pacientes transplantados de fígado. A qualidade de vida nos dois instrumentos foi altamente correlacionada, apesar de os pesquisadores aconselharem o WHOQOL-100, mais fácil para analisar os aspectos sociais<sup>52</sup>.

Com as considerações feitas até o momento, a utilização dos instrumentos SF-36 e a do WHOQOL-BREF mostram-se adequadas para avaliar a qualidade de vida dos doadores para transplantes renais e suas conclusões darão subsídios na avaliação pré-doação de órgãos.

O SF-36 é um instrumento de qualidade de vida relacionada à saúde e o WHOQOL-BREF um instrumento de qualidade de vida global, em que as questões diretamente relacionadas às condições de saúde são integradas a outras que avaliam aspecto não-médico, como recursos financeiros, ambiente físico, segurança, recreação e lazer. Desse modo, o WHOQOL-BREF avalia a qualidade de vida de modo mais abrangente e não somente o estado de saúde.

Em revisão sobre os instrumentos utilizados para avaliar transplantados e pacientes com afecções renais, o SF-36 foi o mais amplamente utilizado nesse grupo<sup>4,18,26-28,40,41,43,44</sup>, entretanto, o WHOQOL-BREF aborda dois aspectos adicionais, a sexualidade e o sono, que são alterações importantes que ocorrem em portadores de doenças renais. Desse modo, dentre os diferentes instrumentos utilizados para medir a qualidade de vida, nenhum parece ter vantagens claras sobre os outros.

Estudos com o WHOQOL-BREF comparado ao SF-36 são pouco freqüentes na literatura mundial e há trabalhos mostrando que, entre os diferentes modos de aplicação de questionários, a entrevista é a que proporciona melhor qualidade de dados em pesquisa na área de saúde<sup>53</sup>. A decisão sobre qual instrumento de medida de qualidade de vida deveria ser utilizado e a confiabilidade de seus resultados poderiam ser um item a ser considerado em trabalhos futuros.

Realizamos estudo observacional na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, de 2004 a 2006, com 69 doadores de rim e com um grupo controle. A população estudada foi homogênea quanto a sexo e etnia, predominando o sexo feminino e a etnia branca. Houve diferença significativa quanto à idade e à escolaridade. A idade média dos doadores foi de  $43,30 \pm 9,1$  (variou de 25 a 64 anos) e no grupo controle de  $37,72 \pm 12,8$  (variou de 18 a 66 anos). Quanto ao grau de escolaridade, foi maior no grupo-controle em relação aos doadores de órgãos e não houve diferença significativa quanto à religiosidade entre os dois grupos, nem quanto à classe social, predominando as classes C e D.

Na tabela 60.1, observamos a análise da qualidade de vida pelo instrumento SF-36 e os valores médios obtidos nos escores dos oito domínios do SF-36 entre os grupos de doadores e controle. Observa-se que no grupo de doadores, os escores foram significativamente mais elevados nos domínios vitalidade e aspectos emocionais, quando comparado com o grupo controle. Nos demais domínios, os grupos foram semelhantes.

Na tabela 60.2 apresentamos a comparação dos valores médios obtidos nos escores dos quatro domínios do instrumento WHOQOL-BREF, entre os grupos de

Tabela 60.1 – Comparação dos escores obtidos nos oito domínios do questionário SF-36 nos grupos de doadores e controle.

Domínios	Doadores N 69			Controle N 68			P
	Média ± Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média ± Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	
Capacidade funcional	89,13 ± 18,8	30,0	100,0	89,55 ± 15,0	30,0	100,0	0,883
Aspectos físicos	87,68 ± 29,6	0,0	100,0	82,98 ± 27,6	0,0	100,0	0,246
Dor	84,59 ± 24,7	12,0	100,0	81,51 ± 19,4	41,0	100,0	0,419
Estado geral de saúde	81,72 ± 16,3	32,0	100,0	78,02 ± 17,1	42,0	100,0	0,198
Vitalidade	71,66 ± 22,6	20,0	100,0	63,45 ± 17,9	10,0	100,0	0,020*
Aspectos sociais	83,15 ± 22,8	25,0	100,0	78,68 ± 21,6	12,5	100,0	0,240
Aspectos emocionais	91,33 ± 26,6	0,0	100,0	77,45 ± 33,8	0,0	100,0	0,001*
Saúde mental	71,18 ± 19,7	16,0	100,0	69,52 ± 18,2	20,0	100,0	0,610

Teste de Mann Whitney.

\* p < 0,05.

Tabela 60.2 – Comparação dos escores obtidos nos domínios do questionário WHOQOL-BREF nos grupos de doadores e controle.

Domínios	Doadores N 69			Controle N 68			p
	Média ± Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Média ± Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	
Aspectos físicos	78,36 ± 16,9	35,7	100,0	74,78 ± 14,5	35,7	100,0	0,187*
Aspectos psicológicos	79,34 ± 11,3	41,7	100,0	71,93 ± 14,0	20,8	100,0	0,001*
Relações sociais	83,33 ± 16,3	33,3	100,0	71,69 ± 22,2	0,0	100,0	0,001*
Meio ambiente	70,42 ± 13,5	37,5	96,9	59,66 ± 15,6	21,9	93,8	0,001*

Teste de Mann Whitney.

\* p < 0,05.

doadores e controles. No grupo de doadores, os valores médios dos escores foram significativamente maiores nos domínios aspectos psicológicos, relações social e meio ambiente, em relação ao grupo controle. No domínio aspecto físico, os grupos foram semelhantes.

Portanto, na população estudada, a avaliação da qualidade de vida pelos instrumentos SF-36 e WHOQOL-BREF mostrou melhor desempenho nos doadores de transplante renal, quando comparada com a população geral. Os escores vitalidade e aspectos emocionais do SF-36, assim como os escores aspectos psicológicos, relações sociais e meio ambiente do WHOQOL-BREF foram significativamente maiores nos doadores de transplante renal, quando comparados com a população geral.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade de vida é um desfecho importante na caracterização do estado de saúde. É uma preocupação crescente na literatura internacional apesar de muitas questões conceituais ainda não terem sido resolvidas.

A avaliação da qualidade de vida gera oportunidade para o indivíduo expressar seus sentimentos; cria um relacionamento mais pessoal com o profissional de saúde, abordando aspectos que rotineiramente não seriam avaliados nas consultas.

No Brasil, os estudos nessa área ainda são limitados e muito deverá ser realizado com instrumentos testados e adaptados a nossa realidade, especialmente na área de transplantes.

Um número cada vez maior de pacientes no mundo necessita de um órgão para transplante e, como consequência, há uma crescente utilização do doador vivo, geneticamente relacionado ou não. Em função desse e de outros problemas relacionados ao transplante, foram criados fóruns em Amsterdã<sup>33</sup> e em Vancouver<sup>12</sup> para orientar diretrizes e práticas clínicas. A prática contínua de transplantes de órgãos exige o estabelecimento de princípios éticos em que o doador, apesar de estar salvando outra vida, seja bem orientado, livre de coerção e plenamente informado dos riscos, benefícios e tratamentos alternativos para o beneficiário.

A qualidade de vida em doadores vivos, por meio dos trabalhos apresentados em diversos países, mostra-se de maneira geral satisfatória.

Portanto, aumenta a importância de avaliar a qualidade de vida do doador, para que o candidato à doação seja plenamente informado antes de tomar sua decisão e que essa avaliação faça parte do protocolo de avaliação do pré-transplante.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roza BA. *Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: intencionalidade de uma nova doação*. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 2005.
2. Farquhar M. Definitions of quality of life: taxonomy. *J Adv Nurs* 1995; 22: 502-508.
3. Barros RCM. *Variação da qualidade de vida após a internação na unidade de terapia intensiva: instrumento de medida Word Health Quality of Life (WHOQOL-bref)*. Tese (Mestrado). São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2002.
4. Fadil Romão MA, Romão Jr JE, Belasco DA et al. Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica terminal em hemodiálise de alta eficiência. *Rev Gaúcha Enferm* (Porto Alegre), 2006; 27: 593-598.
5. Pereira WA (ed). *Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos*, 2ª ed. Medsi: Rio de Janeiro, 2000; pp 493-498.
6. Pereira LC, Chang J, Fadil-Romão MA et al. Qualidade de vida relacionada à saúde em paciente transplantado renal. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 10-16.
7. Pereira LA, Coria SA, Monteiro F, Scanduzzi MC. Sistema Estadual de Transplantes em São Paulo: históricos resultados e perspectivas. *Rev Adm Saúde* 2006; 8: 7-24.
8. Caiuby AVS. *Análise do discurso dos doadores renais – uma abordagem psicológica*. Tese (Mestrado). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 2001.
9. Caiuby AVS, Lefevre F, Silva AP. Análise do discurso dos doadores renais. *Abordagem da psicologia social. J Bras Nefrol* 2006; 26: 138-144.
10. Almeida CM, Tefilli MV, Carvalho GF et al. Nefrectomia de doador vivo: complicações precoces. *Rev AMRIGS* 1996; 40: 52-54.
11. Jacobasso MF. *A dinâmica da relação entre doador e receptor no transplante de rim intervivos: um estudo de caso*. [Trabalho de Conclusão de Curso] São Paulo: Faculdade de Psicologia da Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2004.
12. Abecassis M, Adams M, Adams P et al. Consensus statement on the Live Organ Donor. *JAMA* 2000; 284: 2919-2925.
13. Ortiz V, Teixeira Jr OD, Maluli AM, Sadi A. Complicações cirúrgicas em nefrectomias de doadores vivos para transplante renal. *J Bras Urol* 1982; 8: 77-78.
14. Hays RD, Kallich JD, Mapes DI et al. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* 1994; 3: 329-338.
15. Sens YAS, Miorin LA, Jabur P. Evolução em longo prazo do doador de rim. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia* 7. Sarvier: São Paulo; 2002, pp 289-293.



16. Ingelfinger JR. Risks and benefits to the living donor. *N Engl J Med* 2005; 353: 447-449.
17. Oppenheimer E, Rossich E, Ricart MJ. Evolución del donante después de la nefrectomía. Morbi-mortalidad operatoria y postoperatoria e impacto a largo plazo de la nefrectomía. *Arch Esp Urol* 2005; 58: 543-546.
18. Lima DX, Petroianu A, Hauter HL. Quality of life and surgical complications of kidney donors in the late post-operative period in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3238-3242.
19. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG *et al.* Hiperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse, response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1315-1325.
20. Fleck MP, Leal OF, Lousada S *et al.* Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiat* 1999; 21: 19-28.
21. Ciconelli RM. Medidas de avaliação de qualidade de vida. *Rev Bras Reumatol* 2003; 3: 9-13.
22. Pereira WL. *Qualidade de vida após o transplante cardíaco: análise de pacientes operados na Universidade Federal de São Paulo.* Tese (Mestrado). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2000.
23. Diniz DP, Schor N (eds). *Qualidade de vida.* Manole: São Paulo, 2006, pp 1-54.
24. Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública* 2004; 20: 580-588.
25. Minayo MCS, Hartz ZMA. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciência Saúde Coletiva* 2000; 5: 7-18.
26. Fleck MP, Lousada S, Xavier M *et al.* Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Rev Saúde Pública* 1999; 33: 198-205.
27. Bittencourt ZZ, Alves Filho G, Mazzali M, Santos NR. Qualidade de vida em transplantados renais: importância do enxerto funcionante. *Rev Saúde Pública* 2004; 38: 732-734.
28. Torrance GW, Feeny D. Utilities and quality-adjusted life years. *J Technol Assess Health Care* 1989; 5: 559-575.
29. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
30. Ferraz MB, Quaresma MR, Goldsmith CH *et al.* [Estimation of benefits and risks of the treatment of rheumatoid polyarthritis with glucocorticoids using the health-related quality of life measurement]. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61: 240-244.
31. [www.ufrgs.br/psiq/whoqol.html](http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol.html)
32. Garrat AM, Ruta DA, Abdalla MI *et al.* The SF-36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine, use within the NHS? *BMJ* 1993; 306: 1437-1440.
33. Delmonico F: Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum on the care of the Live Kidney Donor: data and medical guidelines. *Transplantation* 2005; 79: 853-866.
34. Terasaki PS, Acka JM, Gjertons DN, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 49: 706-708.
35. Johnson EM, Anderson JK, Jacobs C *et al.* Long term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 1999; 67: 717-721.
36. Toronyi E, Alföldy F, Jaray J *et al.* Attitudes of donors toward organ transplantation in living related kidney transplantations. *Transplant Int* 1998; 11: 481-483.
37. Nergaard L, Jespersen B, Dreisig H *et al.* [Intrafamily kidney transplantation. Investigation of its influence on the donor's life and his or her relationship with the recipient] [abstract] *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 283-286.
38. Smith GC, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective psychosocial monitoring of living kidney donors using the SF-36 health survey. *Transplantation* 2003; 76: 807-809.
39. Zargooshi J. Quality of life of Iranian kidney "donors". *J Urol* 2001; 166: 1790-1799.
40. Giessing M, Reuter S, Schonberger B *et al.* Quality of life of living kidney donors in Germany: a survey with the Validated Short Form-36 and Giessen Subjective Complaints List 24 Questionnaires. *Transplantation* 2004; 78: 864-872.
41. Isotani S, Fujisawa M, Ichikawa Y T *et al.* Quality of life of living kidney donors: the short-form 36-item health questionnaire survey. *Urology* 2002; 60: 588-592.
42. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M *et al.* Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; 64: 976-981.
43. Fehrman-Ekholm I, Norden G, Lennerling A *et al.* Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. *Transplantation* 2006; 82: 1646-1648.
44. Smith GC, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective psychosocial monitoring of living kidney donors using the Short Form-36 health survey: results at 12 months. *Transplantation* 2004; 78: 1384-1389.
45. de Graaf Olson W, Bogetti-Dumlao A. Living donor's perception of their quality of health after donation. *Prog Transplant* 2001; 11: 8-15.
46. Corley MC, Elswick RK, Sargeant CC, Scott S. Attitude, self-image, and quality of life of living kidney donors. *Nephrol Nurs J* 2000; 27: 43-50.
47. Perry KT, Freedland SJ, Hu JC *et al.* Quality of life, pain and return to normal activities following laparoscopic donor nephrectomy versus open mini-incision donor nephrectomy. *J Urol* 2003; 169: 2018-2020.
48. Chen CH, Chen Y, Chiang YJ *et al.* Risks and quality-of-life changes in living kidney donors. *Transplant Proc* 2004; 36: 1920-1923.
49. Zanei SSV. *Análise dos instrumentos de avaliação de qualidade de vida WHOQOL-bref e SF-36: confiabilidade, validade e concordância entre pacientes de Unidades de Terapia Intensiva e seus familiares.* Tese (Doutorado). São Paulo, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2006.
50. Souza FE, Cintra FA, Gallani MC, Jaime MCB. Qualidade de vida e gravidade da doença em idosos renais crônicos. *Rev Bras Enferm* 2005; 58: 540-544.
51. Kong IL, Molassiotis A. Quality of life, coping and concerns in Chinese patients after renal transplantation. *Int J Nurs Stud* 1999; 36: 313-322.
52. O'Carroll RE, Smith K, Couston M *et al.* A comparison of the WHOQOL-100 and the WHOQOL-BREF in detecting change in quality of life following liver transplantation. *Qual Life Res* 2000; 9: 121-124.
53. Fayers PM, Machin D (eds). *Quality of life Assessment Analysis and Interpretation*, 2nd ed. John Wiley LTD: New York, Chichester, 2000; pp 28-42.



## LINFÓCITOS B NA REJEIÇÃO AO ALOENXERTO RENAL

Hugo Ludovico Martins  
Irene de Lourdes Noronha



### INTRODUÇÃO

No transplante de órgãos, a perda do enxerto por rejeição ainda representa uma importante barreira para se alcançar o sucesso total dessa modalidade terapêutica. O manejo imunológico pós-transplante tem sido tradicionalmente centrado nos mecanismos de rejeição ao enxerto mediados por linfócitos T. Até recentemente, pouca atenção foi dada à participação dos linfócitos B no mecanismo de rejeição em transplantes de órgãos sólidos.

Apesar de a sobrevida do enxerto renal em um ano ter melhorado de modo significativo com a introdução de novas drogas imunossupressoras, esses agentes não foram capazes de bloquear algumas formas graves de rejeição aguda, sugerindo que outros mecanismos efetores possam estar envolvidos na rejeição ao aloenxerto renal<sup>1</sup>. Por essa razão, nos últimos anos, outros mediadores imunológicos têm sido investigados.

Em 2003, Sarwal *et al* ressaltaram a predominância de infiltrado de linfócitos B no interstício renal de receptores pediátricos com rejeição celular aguda<sup>2</sup>. Desde então, a participação de linfócitos B na rejeição ao aloenxerto renal tem sido objeto de diversos estudos.

### MATURAÇÃO, ATIVAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DOS LINFÓCITOS B

Os linfócitos B passam por três processos básicos de desenvolvimento: maturação, ativação e diferenciação. O processo de maturação ocorre na medula óssea e é independente da presença de antígenos. Os demais ocorrem nos órgãos linfóides secundários (periféricos) e são dependentes da presença de antígenos.

A maturação dos linfócitos B segue etapas sequenciais (Fig. 61.1). Resumidamente, na medula óssea, a

célula-tronco hematopoética diferencia-se em célula pró-B (célula precursora de linfócitos B), que por sua vez se diferencia em célula pré-B, que se diferencia em célula B imatura e que, finalmente, diferencia-se em célula B madura. As células B maduras são lançadas na corrente sanguínea e migram para os órgãos linfóides secundários (periféricos), onde permanecem nos centros germinativos e, quando estimuladas, dão origem aos dois processos subsequentes, a ativação e a diferenciação<sup>3,4</sup>.

A maioria dos linfócitos B maduros expressa dois isotipos de imunoglobulina em sua superfície, IgM e IgD. Essas imunoglobulinas estão ligadas de forma não covalente (por pontes dissulfeto) à Ig $\alpha$  e à Ig $\beta$ , formando o "complexo receptor de antígeno em célula B" (RCB)<sup>4,5</sup>.

A ativação dos linfócitos B inicia-se com a interação do antígeno ao RCB. Essa interação gera uma cascata de eventos na membrana celular que, por meio da ativação dos segundos mensageiros, inositol trifosfato (Ca<sup>++</sup> dependente) e diacilglicerol (via proteína cinase-C), resultará na proliferação e na diferenciação dos linfócitos B<sup>4,5</sup>.

Os linfócitos B ativos expressam maior número de moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade, de moléculas co-estimulatórias (B7) e receptores de membrana para citocinas derivadas de linfócitos T auxiliares. Essas alterações permitem que linfócitos B ativados interajam e respondam aos mediadores secretados pelos linfócitos T auxiliares. Essa interação é fundamental para que ocorra a formação de linfócitos B de memória<sup>5</sup>.

Uma vez ativados, os linfócitos B sofrem um processo de diferenciação que dará origem às células produtoras de anticorpos e às células de memória.

Vale ressaltar que, dependendo do antígeno, ocorre uma resposta mais elaborada ou não do linfócito B.

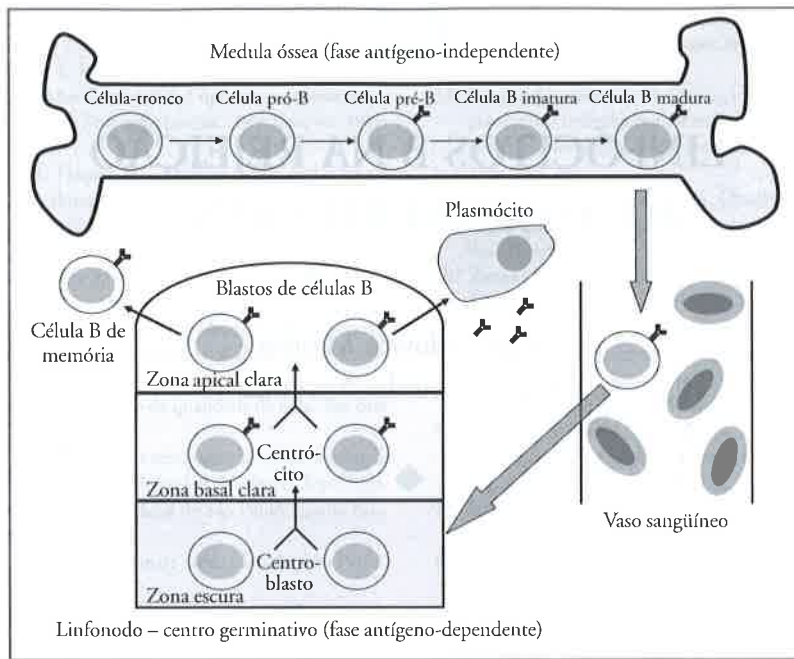


Figura 61.1 – Linfopese da célula B (seqüência da diferenciação dos linfócitos B).

Quando o antígeno em questão é um não-protéico (lipopolissacarídeos-LPS, glicolípídios e ácidos nucleicos), ocorre uma ativação direta do linfócito B, com proliferação policlonal das células B produtoras de anticorpos (plasmócitos), sem, no entanto, a formação de memória. Em contrapartida, quando o antígeno é protéico, ocorre uma resposta mais elaborada, com a interação entre linfócitos B e T. Essa interação resulta, além da produção de anticorpos, na formação de linfócitos B de memória. Portanto, a diferenciação dos linfócitos B em células de memória é um processo T-dependente<sup>5</sup>.

## FUNÇÕES IMUNOLÓGICAS DOS LINFÓCITOS B

Os linfócitos B têm um papel-chave na resposta imune. Além da produção de anticorpos, eles também atuam como células apresentadoras de antígenos e possuem a capacidade de memória.

### PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

As imunoglobulinas (anticorpos) são fundamentais na resposta imune adaptativa específica. É necessário que ocorra o contato entre o linfócito B e o antígeno para que o linfócito B possa se diferenciar em células produtoras de anticorpos, também denominadas de plasmócitos.

Os linfócitos B produzem anticorpos de 5 classes principais: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Cada plasmócito, em estágio final de diferenciação, produz anticorpos de uma única classe ou subclasse.

O processo de produção de anticorpos inicia-se com o reconhecimento do antígeno pelo linfócito B, por meio da interação dos epítopos antigênicos ao RCB. Essa in-

teração, conforme descrito acima, promove uma cascata de eventos que, além de resultar na ativação dos linfócitos B, leva à seleção de imunoglobulinas com afinidade para o antígeno em questão. Os epítopos ligados ao RCB formam um complexo que é fagocitado pelo linfócito B. Uma vez no interior da célula, esse complexo vai até ao núcleo e ativa genes específicos que produzem endonucleases. Essas enzimas inibem genes responsáveis pela produção de diversas imunoglobulinas inespecíficas, deixando ativado apenas os genes responsáveis pela síntese de um isotipo específico de imunoglobulina (por exemplo, IgG). Esse isotipo de imunoglobulina recebe as características que o torna específico contra o antígeno em questão. Após isso, as imunoglobulinas específicas são liberadas<sup>6</sup>.

### LINFÓCITOS B COMO CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

A interação entre um antígeno protéico com o RCB resulta na internalização do antígeno por meio de endocitose. O antígeno, uma vez internalizado, é quebrado em peptídeos nos lisossomos. Estes peptídeos ligam-se às moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade. Esse complexo peptídeo/MHC II é transportado para a superfície da célula B para ser apresentado às células T auxiliares<sup>3,5,7,8</sup>.

Com a apresentação do antígeno, ocorre o contato intercelular entre o linfócito B e o T mediado por CD40 e gp39. Essa interação promove a secreção de citocinas por parte do linfócito T (interleucinas-2, 4, 5, 10, 13 e interferon-gama). Tanto o contato intercelular quanto as citocinas levam à intensa proliferação dos linfócitos B. Por um mecanismo ainda não conhecido, os linfóci-

## LINFÓCITOS B NO TRANSPLANTE RENAL

tos B, capazes de expressarem moléculas de imunoglobulina de membrana com alta afinidade ao antígeno em questão, são selecionados para sobreviver e entram nas áreas adjacentes aos folículos linfóides, nos quais se desenvolvem em células produtoras de anticorpos e migram para a corrente sanguínea, perdurando por duas a três semanas. Por outro lado, linfócitos B que expressam receptores antigênicos que não reconheçam o antígeno em questão morrem por um processo de apoptose<sup>5</sup>.

As células B também produzem citocinas, principalmente interleucinas-4, 6, 10 e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ), que têm efeitos regulatórios nas células dendríticas apresentadoras de antígeno e mantêm a sobrevivência de outras células mononucleares<sup>3</sup>.

### FORMAS DE DETECTAR LINFÓCITOS B

Os linfócitos B expressam diversos antígenos em sua membrana que variam de acordo com sua fase na linfopoese e que são úteis como marcadores imunológicos (Fig. 61.2). Dentre esses marcadores, destacam-se o Tdt, que é um antígeno expresso muito precocemente (célula-tronco hematopoética e célula pró-B), o CD19 presente desde a célula pró-B até à célula B de memória (só não é expresso na célula-tronco hematopoética e no plasmócito), o CD20, expresso desde a célula pré-B até a célula B de memória, e o PCA-1, que é específico dos plasmócitos<sup>4</sup>. Esses marcadores permitem detectar os linfócitos B por meio das técnicas de imunistoquímica e de citometria de fluxo.

O primeiro estudo que deu destaque à presença dos linfócitos B na rejeição ao aloenxerto renal, associando esse achado a um pior prognóstico do enxerto, foi publicado em 2003 por Sarwal *et al*<sup>2</sup>. Desde então, aumentou o interesse em compreender o mecanismo e o papel do infiltrado de células B na rejeição ao aloenxerto renal.

Os principais trabalhos sobre a detecção de linfócitos B em transplante renal são apresentados no quadro 61.1.

Hippen *et al*<sup>9</sup>, analisando casos de rejeição celular aguda C4d negativo, constataram que os casos com infiltrado de linfócitos B apresentaram pior prognóstico, demonstrado por maior incidência de resistência à corticoterapia e maior taxa de perda imunológica do enxerto. Esses achados foram confirmados posteriormente por Tsai *et al*<sup>10</sup> que, adicionalmente, observaram incidência maior de resistência não só aos corticóides, mas também ao tratamento com timoglobulina, imunoglobulina hiperimune e plasmaférese. No entanto, outros grupos não encontraram correlação entre a presença de linfócitos B e pior prognóstico do enxerto na rejeição renal<sup>11,12</sup>, apesar de esses mesmos autores não descartarem a possibilidade da contribuição de linfócitos B no mecanismo de rejeição.

Nosso grupo analisou a expressão de linfócitos B por meio da detecção de células CD20+ em biópsias de enxerto renal e os resultados preliminares demonstraram que o infiltrado de linfócitos B esteve presente tan-

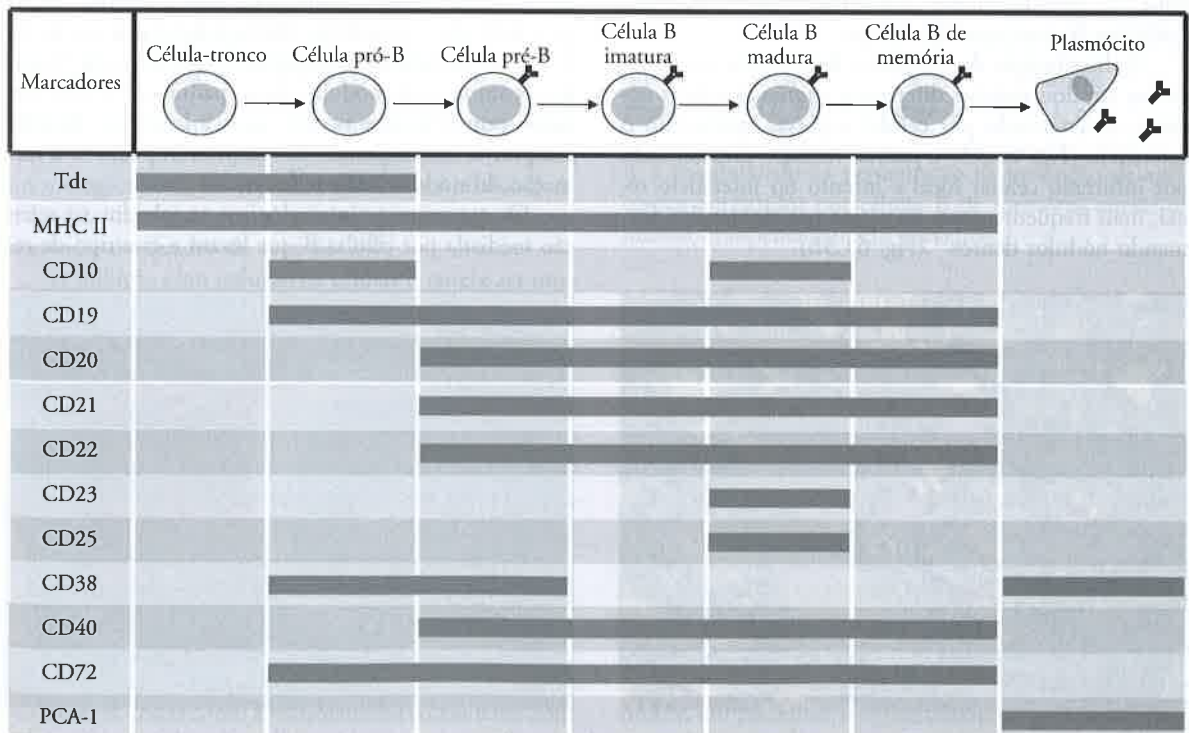


Figura 61.2 – Antígenos expressos na superfície dos linfócitos B, de acordo com sua fase de maturação. Adaptado de Peter e Carlo<sup>4</sup>.



Quadro 61.1 – Resumo dos principais estudos analisando o infiltrado de linfócitos B na rejeição ao aloenxerto renal.

Estudo	Comentários
Sarwal <i>et al</i> , 2003 <sup>2</sup>	Estudo pioneiro associando a detecção de linfócitos B em rejeição aguda ao enxerto renal com pior prognóstico
Hippen <i>et al</i> , 2005 <sup>9</sup> Tsai <i>et al</i> , 2006 <sup>10</sup>	Associação entre infiltrado de linfócitos B e rejeição aguda grave, sem resposta à corticoterapia e com menor sobrevida do enxerto renal
Doria <i>et al</i> , 2006 <sup>11</sup> Bagnasco <i>et al</i> , 2007 <sup>12</sup>	Não constataram associação entre infiltrado de linfócitos B e pior prognóstico do enxerto renal. Mas não descartam a participação dos linfócitos B como mediador de rejeição em transplante renal
Martins <i>et al</i> , 2007 <sup>13</sup>	O infiltrado de linfócitos B pode ocorrer tanto na rejeição aguda quanto na nefropatia crônica do enxerto
Becker <i>et al</i> , 2004 <sup>14</sup> Alausa <i>et al</i> , 2005 <sup>15</sup>	Relato de casos de rejeição aguda refratária aos tratamentos anti-rejeição convencionais, com boa resposta clínica após administração de rituximab
Lehnhardt <i>et al</i> , 2006 <sup>16</sup>	Primeiro trabalho a demonstrar a resolução histológica do infiltrado nodular de linfócitos B após dose única de rituximab

to em casos de rejeição aguda como em nefropatia crônica do enxerto. Adicionalmente, nos casos com infiltrado de linfócitos B, constatamos a tendência de menor sobrevida do enxerto renal, em cinco anos, quando comparados aos casos sem infiltrado de linfócitos B<sup>13</sup>.

Considerando que os linfócitos B vêm tendo uma participação relevante no processo de rejeição, foi aplicada uma estratégia terapêutica utilizando-se anticorpos monoclonais anti-CD20. Essa estratégia, utilizando Mabthera® (rituximab), mostrou eficácia, inclusive acompanhada por uma resolução histológica, ou seja, ausência do infiltrado de linfócitos B previamente existente<sup>14-16</sup>. Esses resultados confirmam a participação dos linfócitos B nesse tipo de rejeição.

A distribuição de linfócitos B nas biópsias renais ocorre em dois padrões diferentes: *padrão de células isoladas*, caracterizado por células esparsas infiltrando o interstício (Fig. 61.3A) e *padrão nodular* caracterizado por infiltrado celular focal e intenso no interstício renal, mais frequentemente na região periglomerular, formando nódulos densos<sup>13</sup> (Fig. 61.3B).

Estudos posteriores correlacionaram a presença do padrão nodular de infiltrado de linfócitos B com formas graves de rejeição, geralmente córtico-resistentes, e com alto risco de perda do enxerto renal<sup>9,10,15,16</sup>.

Em 2005, Steinmetz *et al* descreveram os possíveis mecanismos envolvidos no recrutamento e no padrão (nodular ou células isoladas) do infiltrado de linfócitos B. Segundo os autores, o recrutamento direcional e o desenvolvimento do padrão nodular do infiltrado de células B estão ligados à quimiocina-1 de atração de células B (CXCL13) e à expressão do receptor CXCR5 dentro do órgão linfóide secundário. De forma resumida, as células B são transportadas para o interior do órgão linfóide secundário (linfonodos) por meio da CXCL13 e ligam-se aos receptores CXCR5, constituindo a conformação nodular. Já no padrão de células isoladas, possivelmente ocorre, após a interação ligante/receptor, a interiorização do receptor, impedindo a formação do nódulo linfóide<sup>17</sup>.

Os mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição mediada por células B que levam a esse tipo de re-

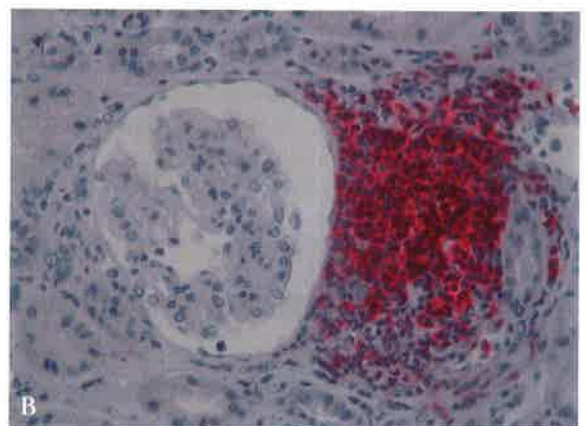
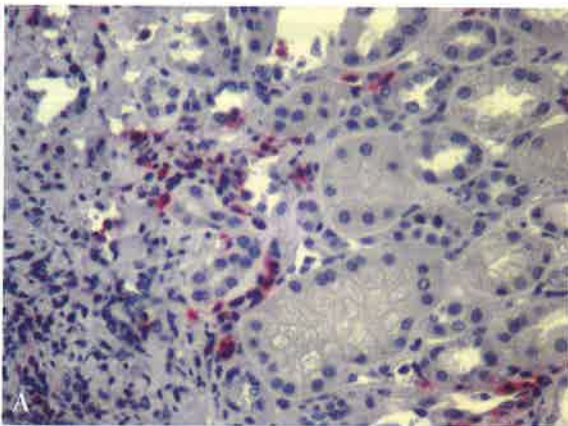


Figura 61.3 – Detecção de linfócitos B em biópsias de enxerto renal com o diagnóstico de rejeição aguda, utilizando-se anticorpo anti-CD20 pela técnica de imunistoquímica. A) Padrão de células isoladas (400x). B) Padrão nodular (400x).



**Quadro 61.2** – Resumo dos modelos terapêuticos sugeridos para pacientes hipersensibilizados (pré-transplante) e para o tratamento de rejeição aguda mediada por linfócitos B.

Estudo	Indicação	Tratamento proposto
Becker <i>et al</i> , 2004 <sup>14</sup>	Tratamento da rejeição aguda com linfócitos B	Metilprednisolona (500mg/dia, 3 dias) + Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> (dose única) com ou sem: Plasmaférese/timoglobulina (1,5mg/kg/dia)
Alausa <i>et al</i> , 2005 <sup>15</sup> Lehnhardt <i>et al</i> , 2006 <sup>16</sup>	Tratamento da rejeição aguda com linfócitos B	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> (dose única) ou Rituximab 175/m <sup>2</sup> (1 vez/semana, 2 semanas)

rejeição com pior prognóstico permanecem desconhecidos. Alguns fatores, como a ausência de depósitos do fragmento C4d em capilares peritubulares e a ausência de correlação entre *cross-match* positivo para células B e rejeição CD20 positiva, não permitem caracterizar esse tipo de rejeição como humoral<sup>9,10</sup>.

Outro aspecto relevante foi o achado de células CD20+ associado a casos de nefropatia por poliomavírus. O poliomavírus pode causar um infiltrado inflamatório no interstício renal, além do comprometimento tubular, que pode evoluir para a perda do enxerto renal. Apesar da marcante expressão de CD20+ no infiltrado inflamatório intersticial causado pelo poliomavírus, a participação dos linfócitos B nesse contexto ainda não foi totalmente elucidada.

### ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA REJEIÇÃO COM INFILTRADO DE LINFÓCITOS B

Os esquemas terapêuticos não-específicos para linfócitos B atuam preferencialmente bloqueando a resposta imunológica sem, no entanto, eliminar as células B de memória, fato esse que propicia a perpetuação ou recorrência do quadro de rejeição<sup>1,14,20</sup>.

A inibição e/ou redução de células B parece ser uma estratégia viável para o tratamento da rejeição com células CD20+. O tratamento caracteriza-se pela utilização de drogas que atuam diretamente nas células B, de forma isolada ou associada à plasmaférese (Quadro 61.2). As drogas que atuam diretamente nas células B agem eliminando tanto as células B produtoras de anticorpos como as células B de memória, enquanto a plasmaférese atua clareando os anticorpos da corrente sanguínea já produzidos, ou seja, em última análise, a terapia combinada faz com que os níveis de anticorpos caem mais rapidamente e, em consequência, produza resultados mais rápidos<sup>1</sup>.

Atualmente, existem três abordagens direcionadas às células B, todas como alvo isolado ou combinado com células T e envolve o uso de anticorpos terapêuticos. A seguir, um resumo das três abordagens.

#### Globulina antilinfocitária (ATG) (Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA)

Trata-se de uma globulina policlonal de coelho anti-tímocito. A preparação contém moléculas de anticorpos com especificidade para muitas proteínas de superfície celular, como CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD11a, CD18, CD28, CD44, CD45 e TCR- $\alpha/\beta$ , marcadores que são encontrados nas células B e/ou T, assim como em outros tipos celulares envolvidos na rejeição<sup>1</sup>.

#### Alentuzumab (Ilex, San Antonio, Tx, USA/Berlex, Montville, NJ, USA)

É um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra o antígeno CD52 expresso tanto em células T quanto em B. Essa droga induz uma profunda redução no número de células T e, em menor intensidade, diminui o número de células B e monócitos. Como os linfócitos que circulam pelos vasos sanguíneos não expressam CD52, possivelmente as células T e B de memória podem ser refratárias ao alentuzumab. Isso permite a possibilidade da perpetuação da produção de anticorpos antidoador por células B de memória, apesar da intensa linfopenia causada pela droga<sup>1</sup>.

#### Mabthera® (rituximab) (Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Alemanha)

É um anticorpo monoclonal contra a molécula CD20, um marcador específico de superfície de células B. Ainda sem estudos controlados, tem surgido como uma opção para o tratamento da rejeição aguda. O rituximab é direcionado especificamente contra os linfócitos B e produz redução rápida e sustentada no número de células B. Resultados parciais sugerem que o rituximab inibe tanto a resposta humoral primária quanto a de memória. Tem sido incluído como parte do tratamento pré-transplante, em associação à esplenectomia e à plasmaférese, com ou sem imunoglobulina hiperimune, em pacientes alossensibilizados aguardando pelo transplante renal, permitindo sucesso na maioria dos casos<sup>1,15,16</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pescovitz MD. B cells: a rational target in alloantibody-mediated solid organ transplantation rejection. *Clin Transplant* 2005; 20: 48-54.
2. Sarval M, Chua MS, Kambham N *et al.* Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 2003; 349: 125-138.
3. Carter RH. B cells in health and disease. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 377-384.
4. Lydyard P, Grossi C. Desenvolvimento do sistema imune. In Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). *Imunologia*, 4<sup>th</sup> ed. Editora Manole LTDA: São Paulo, 2000, pp 10.1-10.15.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). B cell activation and antibody production. *Cellular and Molecular Immunology*, 4<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2000, pp 182-207.
6. <http://ioh.medstudents.com.br/humoral.htm>
7. Rodriguez-Pinto D. B cells as antigen presenting cells. *Cell Immunol* 2005; 238: 67-75.
8. Batista FD, Iber D, Neuberger MS. B cells acquire antigen from target cells after synapse formation. *Nature* 2001; 411: 489-494.
9. Hippen BE, De Mattos A, Cook WJ *et al.* Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. *Am J Transplant* 2005; 5: 2248-2252.
10. Tsai EW, Rianthavorn P, Gjertson DW *et al.* CD20+ lymphocytes in renal allografts are associated with poor graft survival in pediatric patients. *Transplantation* 2006; 82: 1769-1773.
11. Doria C, di Francesco F, Ramirez CB *et al.* The presence of B-cell nodules does not necessarily portend a less favorable outcome to therapy in patients with acute cellular rejection of a renal allograft. *Transplant Proc* 2006; 38: 3441-3444.
12. Bagnasco SM, Tsai W, Rahman MH *et al.* CD20-positive infiltrates in renal allograft biopsies with acute cellular rejection are not associated with worse graft survival. *Am J Transplant* 2007; 7: 1968-1973.
13. Martins HL, Silva C, Martini D, Noronha IL. Detection of B lymphocytes (CD20<sup>+</sup>) in renal allograft biopsy specimens. *Transplant Proc* 2007; 39: 432-434.
14. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4: 996-1001.
15. Alausa M, Almagro U, Siddiqi N *et al.* Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clin Transplant* 2005; 19: 137-140.
16. Lehnhardt A, Mengel M, Pape L *et al.* Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *Am J Transplant* 2006; 6: 847-851.
17. Steinmetz OM, Panzer U, Kneissler U *et al.* BCA-1/CXCL13 expression is associated with CXCR5-positive B-cell cluster formation in acute renal transplant rejection. *Kidney Int* 2005; 67: 1616-1621.
18. Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM *et al.* Polyoma virus infection after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 896-899.
19. Latif S, Zaman F, Veeramachaneni R *et al.* BK Polyomavirus in renal transplants: role of electron microscopy and immunostaining in detecting early infection. *Ultrastruct Pathol* 2007; 31: 199-207.
20. Stegall MD, Gloor J, Winters JL *et al.* A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006; 6: 346-351.

# DIAGNÓSTICO E MANEJO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS NO TRANSPLANTE RENAL

Francine Brambate Carvalhinho Lemos

Daisa S. Ribeiro David

Elias David Neto



## INTRODUÇÃO

Na trajetória dos conhecimentos científicos relacionados à imunologia do transplante renal, atribuiu-se à inflamação mediada por célula T o papel central e predominante no processo de rejeição ao enxerto. Com base nessa hipótese, surgiram novas drogas imunossupressoras com capacidade de reduzir a ativação e proliferação das células T e que diminuíram as elevadas taxas de rejeição aguda. No entanto, nos dias de hoje, mesmo com um arsenal variado de drogas imunossupressoras, ainda temos um número significativo de pacientes que apresenta rejeição aguda após o transplante. Além disso, as perdas de enxerto por rejeição crônica não reduziram significativamente. Acredita-se que a resposta mediada por anticorpos, pouco responsiva ao tratamento habitual da rejeição celular, possa ser um mecanismo importante tanto na rejeição aguda como na crônica. Embora a existência de anticorpos direcionados contra antígenos do doador no transplante de órgãos já venha sendo apontada como uma barreira importante no sucesso do transplante por vários autores<sup>1,3</sup>, foi apenas recentemente, motivada pelo desenvolvimento de novas tecnologias para identificação dos anticorpos circulantes e pelo maior detalhamento dos achados histológicos, que o elo entre anticorpos e danos ao enxerto passou a ser melhor entendido. Certamente, uma das novas ferramentas diagnósticas que muito contribuiu para esse entendimento foi a pesquisa da fração C4d do complemento nas biópsias de rim transplantado. Feucht *et al* foram os primeiros a mostrar que o depósito de C4d em capilar peritubular de biópsias de rim transplantado

estava associado a pior prognóstico do enxerto, ressaltando a relevância clínica da participação dos aloanticorpos na agressão ao enxerto<sup>4</sup>.

Os anticorpos que têm maior relevância para o transplante são aqueles direcionados contra antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (no inglês, *MHC, de major histocompatibility complex*), também conhecidos como HLA (no inglês, *human leukocyte antigens*). Os antígenos MHC de classe I são expressos na superfície de todas as células nucleadas, incluindo as endoteliais, de especial interesse para o transplante. Os antígenos de classe II estão expressos na superfície das células B, das células apresentadoras de antígeno e das células endoteliais da microvasculatura. As moléculas MHC são extremamente polimórficas, o que aumenta a probabilidade de alo sensibilização, ou seja, desenvolvimento de aloanticorpos. A alo sensibilização decorre principalmente da exposição à antígenos HLA não-próprios, através de transfusões, gestações e transplante prévios.

Além dos anticorpos anti-HLA, antígenos do complexo menor de histocompatibilidade e auto-antígenos também podem ser alvos da resposta humoral, principalmente no pós-transplante. Anticorpos contra moléculas MHC não-clássicas como MICA e MICB, têm sido descritos em pacientes com rejeição e perda do enxerto<sup>5,6</sup>. Auto-anticorpos como os anticorpos contra o receptor da angiotensina II foram identificados em pacientes com quadro clínico de rejeição aguda, hipertensão e necrose fibrinóide em parede de artéria<sup>7</sup>. Portanto, embora os anticorpos direcionados contra antígenos HLA sejam os encontrados na maior parte dos casos, deve-se atentar para outros antígenos não-HLA.

As células endoteliais da microvasculatura, principalmente capilares peritubulares e glomerulares, são os principais alvos dos anticorpos no transplante. Por meio da ligação anticorpo-célula endotelial, existe ativação do complemento com dano estrutural da parede vascular e perda da patência do lúmen do vaso. Com a perda da patência vascular, segue-se diminuição do fluxo sanguíneo e proliferação de miofibroblastos. Dados experimentais mostram que o comprometimento da rede de microvasos é crucial à progressão da doença renal<sup>8</sup>.

A investigação da participação dos anticorpos no processo de rejeição ao enxerto requer a realização de alguns testes laboratoriais como a prova cruzada, a reatividade contra painel, além de envolver o conhecimento histórico do paciente no que diz respeito às condições de risco para a rejeição. História prévia de transfusões, gestações e transplantes prévios são conhecidamente eventos que aumentam o risco da existência de anticorpos circulantes e de desenvolver rejeição mediada por anticorpo.

Diante de um caso suspeito de rejeição mediada por anticorpo é preciso investigar e detectar a presença de anticorpos circulantes, direcionados contra antígenos do doador. Também é importante caracterizar se se trata de um anticorpo formado *de novo* ou se anticorpo já preexistente. A prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento é em geral o primeiro teste a ser realizado nessa investigação. Na prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento o soro do receptor é incubado com linfócitos do doador. Se houver anticorpos específicos contra o doador, o anticorpo se ligará ao linfócito do doador. Após lavagem e retirada dos anticorpos não-ligados, adiciona-se complemento, que ao se ligar ao anticorpo ativará o complexo de ataque à membrana e lisará a célula. A adição de um corante vital revelará a porcentagem de células mortas. Atualmente, a prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento é realizada na presença de anti-globulina humana. A antiglobulina humana liga-se aos anticorpos fixados junto aos linfócitos do doador, aumentando a densidade de anticorpos fixados à superfície da célula-alvo, tornando possível a ativação do complemento. Os anticorpos detectados pela prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento são em geral direcionados contra antígenos HLA do doador, mas ocasionalmente podem ser contra antígenos não-HLA. O teste pode ser positivo em presença de linfócitos T, contra antígenos HLA de classe I, ou positivo em presença de linfócitos B. Prova cruzada contra linfócitos B pode indicar a presença de anticorpos contra a classe I em baixo título, contra a classe II, ou serem auto-anticorpos e até mesmo anticorpos não-anti-HLA. Os anticorpos podem ser dos isotipos IgG ou IgM.

Na suspeita de anticorpos em baixos títulos, insuficientes para ativar a cascata do complemento, deve-se realizar a prova cruzada por citometria de fluxo. As etapas iniciais são as mesmas que a prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento, quando incubamos o soro do receptor com linfócitos do doador. A

seguir, em vez de adicionar o complemento, acrescenta-se anticorpo antiimunoglobulina humana marcada com fluorocromo. As células marcadas pela ligação do anticorpo, ao passarem pelo raio laser, emitirão um tipo de luz que será captado pelo equipamento. Nesse teste, não há necessidade de ativação do complemento ou altos títulos de anticorpos. Sendo assim, é possível encontrar uma prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento negativa com citometria de fluxo positiva.

Além da prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento e citometria de fluxo, pode-se pesquisar a presença de anticorpos contra um *pool* de antígenos HLA, o que caracteriza a reatividade contra painel. No painel, deve haver uma variedade de antígenos HLA que represente o perfil de antígenos mais encontrados na população do país. O painel pode ser feito utilizando-se linfócitos de vários doadores, com a técnica de citotoxicidade dependente de complemento, ou pode-se utilizar *kits* comerciais que contenham antígenos HLA provenientes de células recombinantes, com a técnica de ELISA (no inglês, *enzyme linked immuno assay*). Por meio desses testes, é possível verificar o antígeno de interesse pelo qual o paciente está produzindo anticorpos. Recentemente, uma nova técnica para avaliação de reatividade contra painel por citometria de fluxo vem sendo utilizada. Em vez de utilizar células, como no painel por citotoxicidade dependente de complemento, esse teste emprega microesferas recobertas com alelos HLA extraídos de células recombinantes. Esses alelos são bastante puros, fazendo com que apenas anticorpos anti-HLA sejam detectados. Esse teste permite determinar a especificidade do anticorpo encontrado.

## REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPO

Clinicamente, a rejeição mediada por anticorpo poderia ser agrupada em três tipos: a rejeição hiperaguda, a rejeição aguda mediada por anticorpo e a rejeição crônica mediada por anticorpo.

### REJEIÇÃO HIPERAGUDA

Por definição, a rejeição hiperaguda ocorre em minutos ou horas após o transplante, geralmente em pacientes com incompatibilidade ABO, ou com anticorpos anti-HLA ou antiendotélio que não tenham sido identificados antes do transplante. Clinicamente, o enxerto adquire coloração violácea minutos após a reperfusion do órgão, evoluindo com necrose cortical e ruptura do órgão se não for retirado. Histologicamente, o que se verifica é um infiltrado neutrofilico em capilares peritubulares e glomerulares, acompanhado de agregação plaquetária, depósito de fibrina, trombose da microvasculatura e lesão tubular com graus variáveis de necrose cortical. O depósito de C4d ocorre em capilares peritubulares e glomerulos, assim como na rejeição aguda. No entanto, biópsias precoces com rejeição hiperaguda podem ter marcação de C4d negativa, em virtude da falta de acesso do C4d aos locais, por vasoconstrição ou por ausência de tempo suficiente para depósito. Atenção para a



condição contrária, quando o C4d positivo em biópsias precoces, imediatamente após a reperfusão, não significa rejeição hiperaguda. Haas *et al* verificaram depósito de C4d em pacientes hipersensibilizados sem desenvolvimento de rejeição hiperaguda<sup>9</sup>. Não existe tratamento para a rejeição hiperaguda, evoluindo para perda imediata do rim transplantado. Felizmente, com as novas tecnologias sorológicas para a identificação de anticorpos pré-formados contra o doador, a ocorrência de rejeição hiperaguda é muito rara.

## REJEIÇÃO AGUDA MEDIADA POR ANTICORPO

A prevalência de rejeição aguda mediada por anticorpo ocorre em torno de 5 a 10% dos pacientes transplantados<sup>10-14</sup>. Caracteriza-se por não-responsividade ao tratamento habitual (corticóide e drogas antilinfocitárias) e sua ocorrência está associada a pior prognóstico quando comparada à rejeição celular, chegando a uma perda do enxerto no primeiro ano após o transplante em torno de 3 a 7%<sup>15,16</sup>.

### Diagnóstico

A manifestação clínica da rejeição mediada por anticorpo não a diferencia da rejeição celular e caracteriza-se por disfunção do enxerto, em geral precocemente (dias) após o transplante. Em alguns casos, a rejeição aguda mediada por anticorpo pode ocorrer tardiamente ao momento do transplante, principalmente em situações de redução da imunossupressão ou má aderência. O diagnóstico deve ser baseado em três critérios: achados morfológicos, pesquisa imunoistológica de C4d positiva no tecido renal e evidência sorológica de anticorpos anti-HLA do doador ou outro anticorpo específico no momento da biópsia<sup>16,17</sup>. Se não houver detecção de anticorpo circulante, pode-se apenas considerar o diagnóstico "suspeito" para rejeição mediada por anticorpo. Existe controvérsia por parte dos grupos de especialistas com relação à necessidade de disfunção do enxerto para a confirmação diagnóstica<sup>16,18</sup>. Segundo o consenso da *National Conference to Assess Antibody-Mediated Rejection in Solid Organ Transplantation*, a existência de disfunção do enxerto faz-se necessária para o diagnóstico de rejeição mediada por anticorpo, diferenciando assim da possibilidade de episódios subclínicos<sup>18</sup>. Esse critério não é utilizado pela classificação de Banff<sup>16</sup>.

De acordo com a classificação de Banff, o quadro histológico da rejeição aguda mediada por anticorpo pode variar desde o achado de necrose tubular aguda, glomerulite e capilarite, até um quadro de inflamação vascular com arterite transmural e necrose fibrinóide (Quadro 62.1)<sup>16,17</sup>. Alguns achados histológicos sugerem fortemente a participação de anticorpos, como presença de neutrófilos em capilares peritubulares, arterite transmural, necrose fibrinóide arterial, glomerulite aguda (com infiltrado de monócitos/macrófagos) e presença de trombos capilares (Fig. 62.1). No entanto, nenhum desses é específico de rejeição mediada por anticorpo.

Quadro 62.1 – Classificação de Banff para rejeição aguda mediada por anticorpo – atualizada em Banff, 2005.

### Rejeição aguda mediada por anticorpo

- I. Tipo necrose tubular aguda – C4d+, mínima inflamação
- II. Neutrófilos e/ou células mononucleares em capilares peritubulares e/ou glomérulos e/ou trombose capilar, C4d+
- III. Arterite intimal/necrose fibrinóide/inflamação intramural ou transmural em artérias, C4d+

Observação: A detecção de anticorpo antidoador é necessária para o diagnóstico de rejeição aguda mediada por anticorpo. Se não detectado, considera-se o diagnóstico apenas suspeito para a rejeição mediada por anticorpo.

O que muito contribui para o diagnóstico histológico é a associação dos achados morfológicos com a pesquisa de C4d.

O C4d é um produto da clivagem do componente C4 do complemento, resultante da ativação pela via clássica. Por conter um grupamento sulfidril oculto, o C4d liga-se co-valentemente a proteínas localizadas nos sítios de ativação do anticorpo e permanece fixado ao tecido por vários dias, permitindo sua identificação pelas técnicas de imunofluorescência ou imunoperoxidase. O depósito de C4d é um marcador importante da presença de anticorpos fixadores de complemento no endotélio e tem sido associado à presença de anticorpos circulantes contra o doador<sup>10,19,20</sup>. No Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, a pesquisa de C4d é realizada rotineiramente pela técnica de imunofluorescência, utilizando-se o anticorpo monoclonal anti-C4d (Quidel, San Diego, EUA) (Fig. 62.2). A técnica de imunistoquímica com peroxidase é utilizada principalmente nos casos em que não há material disponível para imunofluorescência. Na técnica de imunoperoxidase, a pesquisa de C4d é realizada em material de parafina, utilizando anticorpo de coelho policlonal anti-C4d (Biomed, Wien, Austria) (Fig. 62.2). Estudos que compararam as duas técnicas para a pesquisa de C4d mostram que a técnica de imunistoquímica com peroxidase é menos sensível do que a imunofluorescência<sup>21</sup>. No entanto, a imunistoquímica com peroxidase tem algumas vantagens sobre a técnica de imunofluorescência<sup>21</sup>, como a possibilidade de trabalhar com material de parafina e poder avaliar melhor o depósito de C4d glomerular. No tecido congelado, o mesângio normal já tem marcação de C4d positiva, o que não permite a diferenciação do depósito de C4d em casos suspeitos de rejeição. Em tecido de parafina, a pesquisa de C4d em mesângio normal é negativa e, portanto, a positividade é indicativa de rejeição mediada por anticorpo.

Na análise da pesquisa de C4d, alguns pontos devem ser verificados. O primeiro ponto é em relação ao que considerar como resultado positivo. A classificação de Banff (2003 e 2005) define como positivo o depósito de C4d de forte intensidade, distribuído de forma linear na circunferência dos capilares peritubulares e difusamente ao longo dos capilares. Sempre devem-se

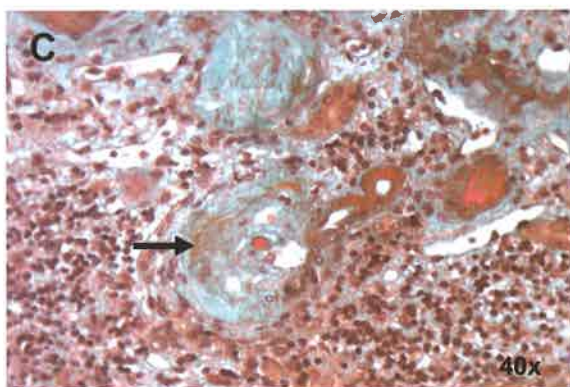
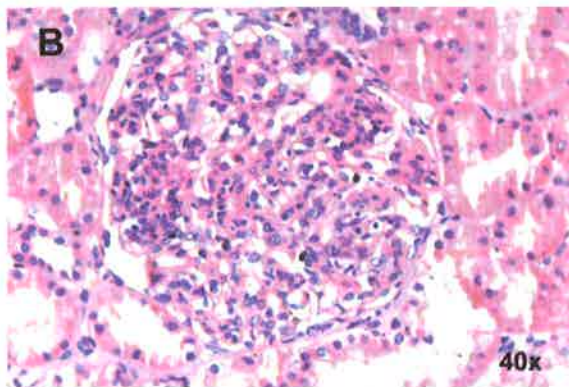
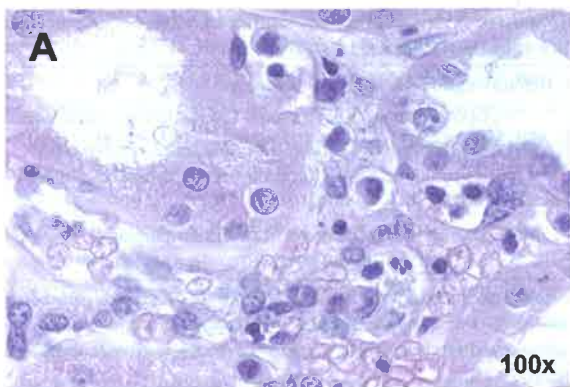


Figura 62.1 – Achados histológicos frequentemente encontrados em pacientes com rejeição aguda mediada por anticorpo. A) Presença de capillarite com infiltrado neutrofilico. B) Glomerulite. C) Arterite transmural com necrose fibrinóide (seta) e presença de trombos capilares.

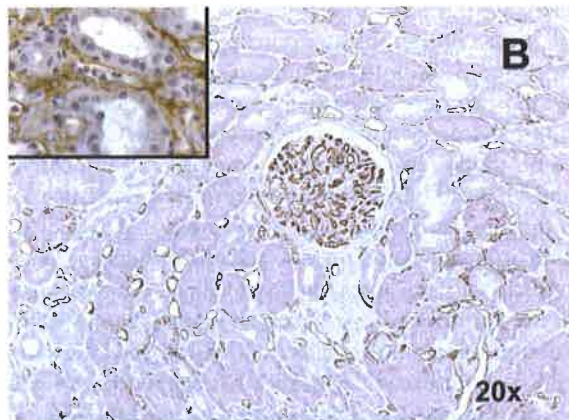
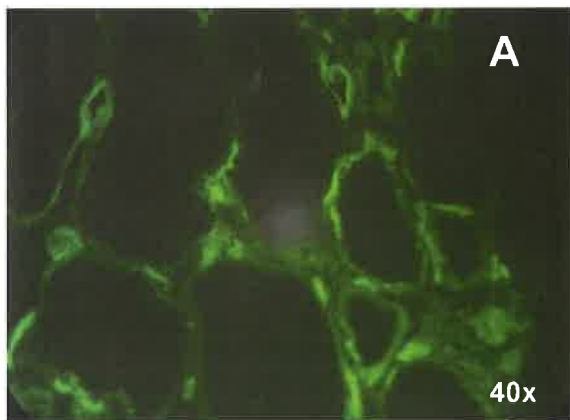


Figura 62.2 – Detecção de C4d em biópsia de rim transplantado pela técnica de imunofluorescência (A) e por imunoperoxidase (B).

excluir áreas da biópsia que contenham cicatriz ou necrose. Muitos autores utilizam como critério de positividade o depósito em 50% ou mais dos capilares peritubulares como limite mínimo<sup>22</sup>. O que ainda causa polêmica é o que fazer com o depósito acometendo menos que 50% dos capilares. Alguns autores mostraram que a evolução clínica dos pacientes com depósito focal é mais bem comparada aos que apresentam depósito difuso<sup>23</sup>. Já outros autores observaram que mesmo o paciente com depósito focal tem pior prognóstico quando comparado aos que não têm depósito de C4d<sup>24</sup>. Esses autores sugerem que o depósito de C4d em 25% ou mais dos capilares peritubulares já tem evolução diferente<sup>24</sup>.

O segundo ponto a ser avaliado na pesquisa de C4d é em relação a seu local de depósito. Áreas de necrose podem fornecer resultados falso-negativos. Avaliar a região medular é adequado para a interpretação, porque também é alvo para C4d. No entanto, deve-se atentar que túbulos em medula podem ser confundidos com capilares peritubulares, especialmente em tecido congelado. Artérias e arteríolas de rim nativo com doença vascular podem ter depósito de C4d, possivelmente contra auto-antígenos. Interessante notar que na microangiopatia trombótica, não causada por anticorpo, não se observa depósito de C4d. Nos quadros de trombose de grandes vasos renais, também não há depósito de C4d.



Além dos achados morfológicos e o depósito de C4d, um elemento fundamental no diagnóstico de rejeição aguda mediada por anticorpo é a detecção sorológica de anticorpo anti-HLA do doador. O diagnóstico confirmatório de rejeição mediada por anticorpo só pode ser feito quando detectado anticorpo específico do doador. A pesquisa de anticorpos específicos contra o doador deve ser feita pela realização de prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento com antiglobulina humana e por citometria de fluxo. A especificidade dos anticorpos pode ser pesquisada por meio do painel por ELISA ou pela técnica de painel por citometria de fluxo com esferas. Estudos mostram que anticorpos contra antígenos HLA do doador, classe I ou II, estão presentes em 88 a 95% dos pacientes que apresentam depósito de C4d e disfunção aguda do enxerto, comparado a menos de 10% em rejeição aguda com C4d negativo<sup>10,19,20</sup>. A identificação de anticorpos específicos contra o doador em nosso centro é menor do que a relatada por estes estudos. Em recente levantamento, com 184 pacientes transplantados no período de janeiro de 2006 a abril de 2007, 14 pacientes tinham C4d positivo no tecido renal. Entre esses pacientes com C4d positivo, a detecção de anticorpo específico contra o doador ocorreu em 50% dos casos<sup>25</sup>. Uma das possíveis explicações para o depósito de C4d na ausência da detecção de anticorpos circulantes poderia ser devido à absorção desses anticorpos anti-HLA no enxerto. Em um estudo com soro de 27 pacientes que rejeitaram e perderam o rim transplantado, anticorpos específicos contra o doador foram identificados por citotoxicidade em 11% dos casos antes e 97% dos casos após a nefrectomia do enxerto<sup>26</sup>. Alguns autores também identificaram anticorpos anti-HLA após eluição do tecido renal, só que em material de biópsia por agulha<sup>27</sup>. Outra possibilidade é que os anticorpos depositados no rim não sejam contra antígenos HLA do doador, podendo ser direcionados contra antígenos endoteliais, como demonstraram Lucchiari *et al* do Laboratório de Imunologia do Incor do Hospital das Clínicas de São Paulo<sup>28</sup>. A situação inversa de detecção de anticorpos doador-específicos circulantes na ausência de depósito de C4d também já foi observada. Isso em geral ocorre quando se utiliza a técnica de citometria de fluxo e pode ser decorrente da presença de anticorpos de baixa avidéz ou que fixem mau complemento<sup>19,20</sup>.

## Tratamento

A rejeição aguda mediada por anticorpo, diferentemente da rejeição mediada por células T, não responde ao tratamento com corticóide e/ou anticorpos antilinfocitários (timoglobulina ou anti-CD3). As estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo são também utilizadas para a dessensibilização de pacientes hipersensibilizados e consistem em remover e neutralizar anticorpos circulantes, além de bloquear a proliferação e a diferenciação das células B. Importante notar que, no momento, os protocolos de tratamento mais utilizados no tratamento da

rejeição aguda mediada por anticorpo refletem experiências promissoras de diferentes centros transplantadores mas que ainda carecem de estudos randomizados e prospectivos.

Para remoção e neutralização de aloanticorpos circulantes, as principais estratégias são a plasmaférese, a imunoadsorção e o uso de imunoglobulina intravenosa. Um protocolo muito utilizado por alguns centros é a plasmaférese associada a doses baixas de imunoglobulina intravenosa convencional ou globulina hiperimune do citomegalovírus<sup>18,29-31</sup>. Segundo alguns autores, a utilização da globulina do citomegalovírus em substituição à globulina convencional é justificada pela maior proteção contra infecções<sup>30,32</sup>. Uma das maiores experiências com a utilização de plasmaférese (dias alternados, troca de 1 volume plasmático) e imunoglobulina intravenosa (100mg/kg pós-plasmaférese) é do grupo da Universidade Johns Hopkins<sup>31</sup>. Esse grupo relata experiência favorável em 49 pacientes com anticorpos anti-HLA específicos contra o doador que utilizaram esse esquema na programação de dessensibilização ou no tratamento de rejeição aguda mediada por anticorpo. Os autores observaram desaparecimento precoce dos anticorpos em 63% dos pacientes. Essa redução manteve-se após dois meses de tratamento, mas não foi acompanhada de redução de anticorpos contra um terceiro partido, ou seja, contra antígenos diferentes do doador. Experiência semelhante também foi relatada por White *et al*, embora em um número menor de pacientes<sup>33</sup>.

A imunoadsorção foi originalmente utilizada para o tratamento de pacientes ABO incompatíveis ou pré-sensibilizados<sup>34-36</sup>. Resultados favoráveis são também reportados para o tratamento de rejeição mediada por alo ou auto-anticorpos<sup>11,37</sup>. Através de uma coluna recoberta com anticorpo antiimunoglobulina, com proteína A ou antígenos do grupo sanguíneo A ou B, a imunoadsorção remove, *in vitro*, imunoglobulinas do sangue periférico de pacientes. Do ponto de vista prático, colunas recobertas com antígenos HLA ainda não são disponíveis comercialmente. Comparando o mecanismo de ação da imunoadsorção e da plasmaférese, é importante ressaltar que a plasmaférese remove, além de anticorpos, outros fatores humorais, como complemento e citocinas, sendo, portanto, em teoria, mais eficiente do que a imunoadsorção.

A utilização de imunoglobulina intravenosa em altas doses (2g/kg) sem plasmaférese têm sido utilizada como protocolo de dessensibilização de pacientes em lista de espera com altos títulos de anticorpos anti-HLA<sup>38,39</sup>. Glotz *et al* observaram 77% de diminuição do título de anticorpos anti-HLA usando esse protocolo<sup>39</sup>. Esse é o protocolo utilizado por nossa unidade no tratamento de dessensibilização de pacientes que têm prova cruzada positiva contra doador vivo. No tratamento de rejeição mediada por anticorpo, Jordan *et al* observaram diminuição dos anticorpos circulantes contra o doador em 10 pacientes transplantados de rim ou coração que apresentaram rejeição aguda<sup>40</sup>. Em 2001, Casadei *et al* compararam a utilização de altas doses de

imunoglobulina intravenosa com OKT3 no tratamento de rejeição córtico-resistente e mostraram resposta clínica semelhante entre os dois tratamentos, com menos eventos adversos com a imunoglobulina intravenosa<sup>41</sup>. Os mecanismos pelos quais a imunoglobulina intravenosa pode diminuir a alo-sensibilização e melhorar a resposta inflamatória associada à rejeição mediada por anticorpo são vários: 1. modificação do título de alo e auto-anticorpos através de circuitos idiotipo anti-idiotipo; 2. inibição da proliferação e ativação de células B e T; 3. inibição de genes ativadores de citocinas; e 4. inibição da atividade do complemento<sup>42</sup>.

Além de remover anticorpos circulantes com plasmáfese e imunoglobulina, tem sido discutido o possível benefício do anticorpo anti-CD20 (rituximab) no tratamento da rejeição mediada por anticorpo. O racional dessa estratégia consiste em inibir a proliferação de células B, cruciais na resposta imunológica humoral. A molécula CD20 é expressa na superfície de células pré-B e B maduras, mas não é expressa em células hematopoiéticas progenitoras, células pró-B e células plasmáticas normais. Por meio da ligação com CD20, esse anticorpo monoclonal quimérico induz apoptose das células B, através de citotoxicidade celular dependente de anticorpo e citotoxicidade dependente de complemento. Pacientes com rejeição córtico-resistente e com achados histológicos sugestivos de rejeição mediada por anticorpo responderam clinicamente à introdução do rituximab<sup>43</sup> em uma única dose de 375mg/m<sup>2</sup>. Importante ressaltar que, nesse estudo, a maioria dos pacientes também foi tratada com globulina antitímocítica e plasmáfese, o que não pode assegurar a eficácia isolada do rituximab. Em nove pacientes dialíticos com painel elevado, o rituximab foi utilizado em três diferentes doses únicas de 50mg/m<sup>2</sup>, 150mg/m<sup>2</sup> e 375mg/m<sup>2</sup>, para avaliação de parâmetros farmacocinéticos<sup>44</sup>. O painel não foi reduzido de forma significativa, mas os autores mostraram que as três doses de rituximab reduziram o número de células CD20+ e CD19+ de maneira semelhante, sugerindo que doses menores que 375mg/m<sup>2</sup> poderiam ser utilizadas com eficácia na depleção de células B<sup>44</sup>. É importante notar que o rituximab não tem efeito sobre células plasmáticas, que são a fonte imediata na produção de anticorpos, nem nos níveis de anticorpos circulantes. Esse pode ser um problema se essa droga for usada isoladamente no tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo. A melhor estratégia parece ser sua associação a outros tratamentos como a plasmáfese e a imunoglobulina intravenosa.

Na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas de São Paulo, a nossa conduta diante de casos de rejeição aguda mediada por anticorpo é a realização de plasmáfese e imunoglobulina humana. A plasmáfese é realizada em sessões diárias com troca de 1,5 a 2 volumes de plasma. Fazemos em geral seis sessões e removemos o volume plasmático removido na plasmáfese com albumina humana. A imunoglobulina intravenosa é feita após cada sessão na dosagem de 0,4g/kg. A avaliação da resposta ao tratamento é feita por meio da res-

posta clínica, da reavaliação histológica e da pesquisa de anticorpos circulantes contra o doador. A utilização de rituximab é reservada aos casos que não responderam ao tratamento com plasmáfese e imunoglobulina intravenosa, como terapia de resgate. A dose de rituximab utilizada na unidade de transplante renal é de 100mg/kg.

Com relação ao esquema imunossupressor de manutenção, uma estratégia a ser utilizada naqueles pacientes que ainda não estão em uso de micofenolato mofetil/sódico e tacrolimus é a substituição do esquema vigente por essas medicações imunossupressoras, visando à terapia de resgate. Essa estratégia, combinada ao tratamento com plasmáfese, foi relatada com sucesso por alguns autores<sup>45</sup>.

## REJEIÇÃO CRÔNICA MEDIADA POR ANTICORPO

Uma das primeiras evidências de que anticorpos poderiam estar envolvidos na patogênese da rejeição crônica datam do início dos anos 70, quando a detecção de anticorpos contra antígenos HLA do doador foi associada ao desenvolvimento de arteriopatia crônica e perda do enxerto<sup>1</sup>. Ao longo dos anos, vários outros estudos têm mostrado associação tanto de anticorpos específicos contra o doador quanto de anticorpos formados *de novo*, não-reativos contra o doador, com perda tardia do enxerto<sup>3,46,47</sup>. Terasaki *et al* avaliaram prospectivamente 2.231 pacientes e observaram que a perda do enxerto após dois anos de realizada a pesquisa de anticorpos é significativamente maior nos pacientes que tinham alo-anticorpos comparados aos que não tinham<sup>48</sup>. Observaram que essa evolução entre ter ou não aloanticorpos é mais marcante no grupo de pacientes que tinham creatinina entre 2 e 2,9mg/dL no momento da avaliação sorológica<sup>48</sup>.

Assim como proposto para a rejeição aguda, a utilização do termo rejeição crônica mediada por anticorpo foi proposta pelo consenso da *National Conference to Assess Antibody-Mediated Rejection in Solid Organ Transplantation* e incorporada na classificação de Banff de 2001<sup>16,18</sup>. Além dos achados morfológicos, a positividade do C4d e a detecção de anticorpos contra o doador são os três parâmetros necessários para o diagnóstico de rejeição mediada por anticorpo. Os achados morfológicos da rejeição crônica mediada por anticorpo são a glomerulopatia do transplante (Fig. 62.3), com a presença de duplos contornos na membrana basal glomerular, o espessamento e fibrose da camada íntima das artérias (sem duplicação da lâmina elástica interna) e a multilaminação da membrana basal tubular<sup>17</sup>. A multilaminação da membrana basal tubular só pode ser vista à microscopia eletrônica.

Estudos recentes têm descrito associação entre depósito de C4d e anticorpos circulantes contra o doador em pacientes com achados histológicos de rejeição crônica<sup>49,50</sup>. Maujiyedi *et al* avaliaram 38 pacientes com glomerulopatia do transplante e/ou lesões arteriais de rejeição crônica e observaram positividade de C4d em



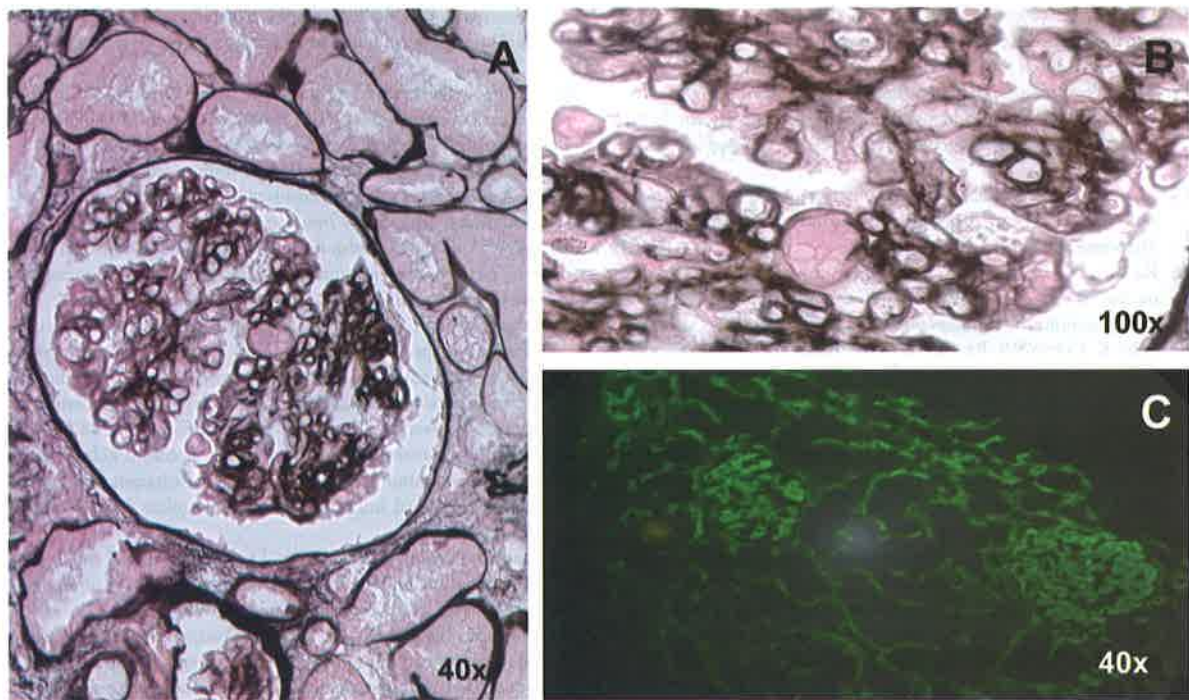


Figura 62.3 – Glomerulopatia do transplante. A e B) Caracteriza-se pela presença de duplos contornos na membrana basal glomerular. C) Detecção de C4d por imunofluorescência com positividade em capilares peritubulares encontrado nos casos de glomerulopatia do transplante.

61% dos casos, sendo que 88% desses pacientes com C4d positivo tinham anticorpo anti-HLA contra o doador<sup>49</sup>. Interessante notar nessa série de casos que pacientes sem alterações glomerulares mas com depósito de C4d em capilar peritubular desenvolveram glomerulopatia do transplante em biópsias de *follow-up*, sugerindo que o depósito de C4d, mesmo na ausência de lesões morfológicas, pode ser um preditor de mau prognóstico para a evolução do enxerto. Em nosso centro, David-Neto *et al* analisaram retrospectivamente 82 pacientes que tinham diagnóstico de nefropatia crônica do enxerto e fizeram pesquisa de C4d por imunistoquímica em material de parafina estocado<sup>51</sup>. Um dos objetivos era avaliar a evolução daqueles casos que tinham o diagnóstico de nefropatia crônica e que não tinham glomerulopatia do transplante. Nesses casos, a presença de C4d maior que 10% e a existência de proliferação intimal foram as variáveis que influenciaram a sobrevida do enxerto, reforçando que, mesmo na ausência de glomerulopatia, só a marcação de C4d pode ser um indicador de pior prognóstico. Nenhum esquema de mudança de imunossupressão nos pacientes com C4d positivo interferiram na sobrevida do enxerto, sugerindo que somente mudar o esquema imunossupressor de manutenção não é capaz de bloquear a evolução da rejeição crônica mediada por anticorpo<sup>51</sup>.

O tratamento da rejeição crônica mediada por anticorpo não está definido, principalmente porque a história natural não é bem conhecida. Ainda não se sabe se o tratamento utilizado para a rejeição aguda mediada por anticorpo possa trazer benefício para o processo crônico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeannot M, Pinn VW, Flax MH *et al*. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 111-117.
2. Tilney NL, Garovoy MR, Busch GJ *et al*. Rejected human renal allografts: recovery and characteristics of infiltrating cells and antibody. *Transplantation* 1979; 28: 421-426.
3. Abe M, Kawai T, Futatsuyama K *et al*. Postoperative production of anti-donor antibody and chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1616-1619.
4. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G *et al*. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43: 1333-1338.
5. Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J *et al*. Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation* 2002; 74: 268-277.
6. Mizutani K, Terasaki P, Rosen A *et al*. Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *Am J Transplant* 2005; 5: 2265-2272.
7. Dragan D, Muller DN, Brasen JH *et al*. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352: 558-569.
8. Kang DH, Kanellis J, Hugo C *et al*. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-816.
9. Haas M, Ratner LE, Montgomery RA. C4d staining of perioperative renal transplant biopsies. *Transplantation* 2002; 74: 711-717.
10. Mauviyedi S, Crespo M, Collins AB *et al*. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779-787.
11. Bohmig GA, Regele H, Exner M *et al*. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2482-2489.
12. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N *et al*. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; 71: 652-658.

13. Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS *et al*. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. *Am J Transplant* 2007; 7: 832-841.
14. Souza PS, Panajotopoulos N, Agena F *et al*. Monitoring of anti-HLA antibodies after kidney transplantation – a prognostic factor for rejection severity and graft loss (abstract). *Am J Transplant* 2007; 7: 288.
15. Mauyyedi S, Colvin RB. Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 609-618.
16. Racusen LC, Colvin RB, Solez K *et al*. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708-714.
17. Solez K, Colvin RB, Racusen LC *et al*. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526.
18. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S *et al*. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1033-1041.
19. Bohmig GA, Exner M, Habicht A *et al*. Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1091-1099.
20. Haas M, Rahman MH, Racusen LC *et al*. C4d and C3d staining in biopsies of ABO- and HLA-incompatible renal allografts: correlation with histologic findings. *Am J Transplant* 2006; 6: 1829-1840.
21. Troxell ML, Weintraub LA, Higgins JP *et al*. Comparison of C4d immunostaining methods in renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 583-591.
22. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-1056.
23. Poduval RD, Kadambi PV, Josephson MA *et al*. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79: 228-235.
24. Magil AB, Tinckam KJ. Focal peritubular capillary C4d deposition in acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1382-1388.
25. Lemos FBC, Ferreira G, Castro MCR *et al*. Incidência do depósito de C4d em biópsias de transplante renal com rejeição aguda. In X Congresso Brasileiro de Transplantes, 2007, Florianópolis. *Livro de Resumos do X Congresso Brasileiro de Transplantes* 2007; 130-131.
26. Adeyi OA, Girnita AL, Howe J *et al*. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol* 2005; 14: 53-62.
27. Martin L, Guignier F, Bocrie O *et al*. Detection of anti-HLA antibodies with flow cytometry in needle core biopsies of renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005; 79: 1459-1461.
28. Lucchiari N, Panajotopoulos N, Xu C *et al*. Antibodies eluted from acutely rejected renal allografts bind to and activate human endothelial cells. *Hum Immunol* 2000; 61: 518-527.
29. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A *et al*. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003; 75: 1490-1495.
30. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC *et al*. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70: 887-895.
31. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE *et al*. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1519-1525.
32. Casadei DH, Rial MC, Raimondi E *et al*. Complementary data about the inhibitory effects of intravenous immunoglobulins in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997; 63: 1191-1192.
33. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW *et al*. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004; 78: 772-774.
34. Tanabe K, Takahashi K, Agishi T *et al*. Removal of anti-A/B antibodies for successful kidney transplantation between ABO blood type incompatible couples. *Transfus Sci* 1996; 17: 455-462.
35. Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P *et al*. Immunoabsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 944-951.
36. Palmer A, Taube D, Welsh K *et al*. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoabsorption to enable renal transplantation. *Lancet* 1989; 1: 10-12.
37. Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C *et al*. Five years' experience at one centre with protein A immunoabsorption in patients with deleterious allo/autoantibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and post-transplant patients relapsing with focal glomerular sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 6): 108-110.
38. Glotz D, Haymann JP, Niaudet P *et al*. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. *Transplant Proc* 1995; 27: 1038-1039.
39. Glotz D, Antoine C, Julia P *et al*. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant* 2002; 2: 758-760.
40. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS *et al*. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998; 66: 800-805.
41. Casadei DH, del CRM, Opelz G *et al*. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001; 71: 53-58.
42. Jordan SC, Vo AA, Tyan D *et al*. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 408-415.
43. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD *et al*. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4: 996-1001.
44. Vieira CA, Agarwal A, Book BK *et al*. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004; 77: 542-548.
45. Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N *et al*. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1460-1464.
46. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI *et al*. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2804-2812.
47. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM *et al*. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 2003; 75: 1034-1040.
48. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194-1197.
49. Mauyyedi S, Pelle PD, Saidman S *et al*. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-582.
50. Regele H, Bohmig GA, Habicht A *et al*. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2371-2380.
51. David-Neto E, Prado E, Beutel A *et al*. C4d-positive chronic rejection bad outcome no matter the current treatment. *Transplantation* 2007; 84: 1391-1398.

## IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL

Euler Pace Lasmar  
Marcus Faria Lasmar  
Leonardo Faria Lasmar



### INTRODUÇÃO

Imunossupressores são drogas que atuam para bloquear a resposta imunológica a antígenos estranhos ao organismo humano (imunoterapia não-específica) ou a determinados tipos de antígenos (imunoterapia específica).

O uso combinado de azatioprina e prednisona foi a base do esquema imunossupressor de manutenção utilizado entre 1960 e 1980. Essas duas drogas produziam imunossupressão inadequada, não dispunham de monitorização do nível sanguíneo, sendo a incidência de rejeição aguda muito elevada e manifestada com quadro clínico exuberante. A grande mudança ocorreu a partir de 1980, com a introdução da ciclosporina como principal base da imunossupressão que, associada a azatioprina, prednisona e uso de anticorpos antilinfocitários, aumentou significativamente a sobrevida do enxerto, alcançando entre 80 e 90% no final do primeiro ano<sup>1</sup>.

O esquema de imunossupressão convencional utilizado como manutenção no transplante renal consiste na combinação de drogas que possuem diferentes mecanismos de ação, porém, com efeito sinérgico, o que determina maior eficácia e menor morbidade e mortalidade<sup>2,3</sup>.

Os protocolos de imunossupressão variam de acordo com os centros transplantadores, porém, para utilizá-los, devemos considerar os seguintes aspectos<sup>4,5</sup>:

- O risco da rejeição aguda e perda do enxerto é maior nos primeiros três meses após o transplante, o que torna necessária uma imunossupressão mais eficaz nesse período.
- A ocorrência de efeitos colaterais mais importantes correlaciona-se com a dose da imunossupressão, que deve ser mantida no menor nível possível 6 a 12 meses após o transplante.

- O esquema imunossupressor deve ser individualizado de acordo com algumas variáveis do receptor, como idade, raça, obesidade, compatibilidade HLA, retransplante, reatividade do painel e presença de função retardada do enxerto. Também deve ser considerado o tipo de doador (cadáver, vivo e limítrofe) e o tempo de isquemia fria.

### CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

As drogas imunossupressoras podem ser classificadas de acordo com seu mecanismo de ação:

- Inibidores da calcineurina – ciclosporina, tacrolimus.
- Agentes antimetabólicos (inibidores da síntese das purinas) – azatioprina, micofenolato mofetil, micofenolato sódico.
- Inibidores do mTor (*mammalian target of rapamycin*) – sirolimus, everolimus.
- Agentes biológicos – anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3), anticorpos policlonais antilinfocítico e antitimocítico, anticorpos monoclonais bloqueadores do receptor da interleucina-2 (antiinterleucina-2).
- Corticosteróides – prednisona e metilprednisolona.

Nos Estados Unidos, a frequência do uso dessas diferentes drogas na alta hospitalar dos receptores de rim apresenta, atualmente, a seguinte porcentagem:

- Inibidores da calcineurina (93%) – tacrolimus (70%), ciclosporina (30%).
- Micofenolato mofetil e sódico (82%).
- Inibidores do mTor (12%).
- Corticosteróides (prednisona) (78%).



- Azatioprina (1%).
- Indução com anticorpos (72%) – timoglobulina (37%), antiinterleucina-2 (30%), anti-CD3 (0,33%).

## CICLOSPORINA

A década dos anos 80 corresponde a um marco na história dos transplantes de órgãos e tecidos. A introdução e o uso rotineiro da ciclosporina contribuíram decisivamente para o sucesso de um número sem precedentes de transplantes renais, hepáticos, cardíacos, pulmonares, cardiopulmonares, pancreáticos e intestinais. Ao contrário dos imunossuppressores citotóxicos, as concentrações terapêuticas da ciclosporina não causam mielossupressão.

A ciclosporina, extraída do fungo *Tolypocladium inflatum gams*, é um peptídeo cíclico, neutro e lipofílico, utilizada atualmente sob a forma de microemulsão, que determina aumento na biodisponibilidade, menor variabilidade inter e intra-individual, melhor perfil farmacocinético e melhor resposta imunossupressora em comparação à formulação tradicional<sup>6</sup>. A ciclosporina encontra-se disponível em cápsulas de gelatina mole (10, 25, 50 e 100mg) e em ampolas (50mg).

### Mecanismos de ação

A ciclosporina difunde-se rapidamente para o citoplasma celular, ligando-se a uma imunofilina (ciclofilina) e, a seguir, o complexo liga-se, de maneira estável, à calcineurina, inibindo a atividade da serina/treonina fosfatase, a qual é crítica para a desfosforilação de proteínas reguladoras citoplasmáticas, que são translocadas para o núcleo, no qual se associam a componentes nucleares (fase G0-G1 do ciclo celular). Esse substrato da calcineurina regula a transcrição de muitos genes, incluindo aqueles que codificam a interleucina-2: o fator estimulador de colônias de granulócitos/mastócitos (GM-CSF), o fator de necrose tumoral, o interferon e outras interleucinas. A ciclosporina inibe a produção das interleucinas-2 e 3 e impede a liberação de gama-interferon, diminuindo a proliferação dos linfócitos T.

### Farmacocinética

A biodisponibilidade oral da ciclosporina varia de 20 a 50%. A absorção ocorre no intestino delgado, principalmente no íleo terminal. A dependência da bile para a absorção parece importante, visto que a derivação externa da bile afeta a absorção da ciclosporina. Essa limitação foi minimizada com a apresentação em microemulsão<sup>7</sup>. Outros fatores que reduzem a absorção da ciclosporina são trânsito gastrointestinal muito rápido, esvaziamento gástrico retardado, insuficiência pancreática exócrina, colestase, esteatorréia e terapia com colestiramina. A administração de ciclosporina com alimentos parece aumentar sua absorção. De forma similar, parece ocorrer uma adaptação com o passar do tempo, resultando em aumento da sua absorção. A concentração máxima no plasma é atingida em 2 horas após a ingestão oral ( $C_{máx}$ ), sendo que mais de 50% da droga

fica contida nos eritrócitos, 10% nos leucócitos e 40% ligado à lipoproteína. A ciclosporina é removida do sangue com meia-vida de cerca de 6 horas, sendo metabolizada intensivamente no fígado em mais de 30 metabolitos, pouco excretados na urina. A maior parte da droga é secretada na bile, depois do metabolismo, pelo sistema enzimático citocromo P450. O *clearance* de ciclosporina em crianças é 40% mais rápido do que em adultos e em idosos é mais vagarosa. A disfunção hepática associa-se ao aumento da concentração plasmática da droga. A eliminação renal é mínima e, dessa forma, a insuficiência renal não altera, significativamente, o metabolismo da ciclosporina<sup>8</sup>.

### Dados clínicos

A ciclosporina é utilizada em associação com imunossuppressores antimetabólicos, corticosteróides e anticorpos mono ou policlonais, para indução e manutenção da imunossupressão no transplante renal. A dose de ciclosporina oral na indução é de 8 a 10mg/kg, dividida em duas administrações, enquanto que via intravenosa utiliza-se um terço dessa dose. Os pacientes que recebem transplante e apresentam ausência de função inicial do enxerto podem ter seu tratamento imunossupressor iniciado sem ciclosporina, substituída por um anticorpo mono ou policlonal, até a melhora da função renal, quando, então, ela deve ser introduzida ao esquema imunossupressor<sup>9</sup>. Encontra-se disponível sob a forma de cápsulas de gelatina mole (10, 25, 50 e 100mg) e em ampolas (50mg).

### Monitorização terapêutica

Grandes variações intra e interindividuais na absorção, no metabolismo e na eliminação da ciclosporina são comumente observadas. Dessa forma, a monitorização dos níveis circulantes de ciclosporina torna-se indispensável para atingir uma eficácia máxima com um mínimo de toxicidade. Os métodos mais comumente utilizados para a dosagem da ciclosporinemia são o radioimunoensaio, o HPLC (*high performance liquid chromatography*) e a TDX (polarização de fluorescência). Os níveis de ciclosporina no sangue podem correlacionar-se com episódios de rejeição ou de toxicidade; no entanto, é fundamental correlacionar a ciclosporinemia com os quadros clínico e histológico para uma definição precisa do diagnóstico.

O método de radioimunoensaio é o usualmente utilizado na clínica. A dose da ciclosporina deve ser ajustada frequentemente, devido não só às variações da absorção, como também aos níveis ideais de ciclosporinemia, ao longo do tempo do transplante. Sua dosagem pode ser feita imediatamente, antes de o paciente tomar a próxima dose da droga, e é conhecida como *trough level* (C0). Recentemente, tem sido proposta a monitorização pela concentração máxima de duas horas (C2), que reflete a melhor área de exposição da droga (AUC – área sob a curva), reduzindo a incidência de nefrotoxicidade e da rejeição aguda.



## Efeitos colaterais

**Nefrotoxicidade** – o efeito não-imunossupressor mais importante da ciclosporina é a nefrotoxicidade, com redução no fluxo sanguíneo glomerular com elevação da creatinina sérica, hipertensão, retenção hidrossalina e hiperpotassemia. O quadro histológico inclui lesões tubulares arteriolares e fibrose intersticial. A nefrotoxicidade é potencializada pela desidratação e pelo uso concomitante de antiinflamatórios não-esteróides, trime-toprima, aminoglicosídeos, anfotericina B e cetoconazol. A nefrotoxicidade pode ser revertida pela redução ou interrupção da ciclosporina no início da toxicidade. Normalmente, observa-se melhora da função renal dois dias após a alteração na dose.

**Hipertensão arterial** – a hipertensão arterial sistêmica é observada em mais de 60% dos pacientes e está relacionada com a expansão do volume plasmático e com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Neurotoxicidade** – a toxicidade neurológica também é comum, sendo caracterizada por tremores, parestesias, depressão, cefaléias, sonolência e convulsões.

**Hiperglicemia** – a ciclosporina tem sido associada ao aumento na incidência de hiperglicemia; contudo, é difícil diferenciar os efeitos secundários dos corticosteróides.

**Hepatotoxicidade** – está geralmente associada a altos níveis de ciclosporinemia. O quadro clínico normalmente mimetiza uma hepatite, com elevação das transaminases e das bilirrubinas. Ocorre regressão rápida do quadro com a redução da dose de ciclosporina.

**Infecções e neoplasias** – o tratamento com ciclosporina está associado ao aumento na incidência de infecções, mas esse problema geralmente é menos importante do que com outras drogas imunossupressoras. A incidência de doença linfoproliferativa não é maior quando comparada ao esquema azatioprina-prednisona.

**Outros efeitos colaterais** – vários outros efeitos colaterais da ciclosporina podem ser destacados: hipertricose, hiperplasia gengival, anorexia, náuseas, vômitos, ginecomastia, comprometimento da espermatogênese e hipercolesterolemia.

## Interações medicamentosas

O *clearance* aumentado de ciclosporina tem sido demonstrado em pacientes que estão recebendo medicamentos que induzem o sistema microsomal hepático P450, tais como fenitoína, fenobarbital, rifampicina, isoniazida, carbamazepina e ácido valpróico. O *clearance* diminuído da ciclosporina é observado quando estão sendo administrados medicamentos, que são igualmente metabolizados pelo sistema enzimático P450, como cetoconazol, fluconazol, eritromicina, doxiciclina, metoclopramida e anticoncepcionais orais, andrógenos, bloqueadores dos canais do cálcio e álcool (verapamil e diltiazem).

## TACROLIMUS

Esse agente imunossupressor, isolado do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, embora não relacionado estrutu-

ralmente à ciclosporina, apresenta farmacodinâmica, mecanismo de ação e efeitos colaterais similares. Estudos *in vitro* mostraram que é 50 a 100 vezes mais potente que a ciclosporina na inibição da proliferação dos linfócitos, além de não induzir à formação do TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador-beta)<sup>10</sup>.

## Mecanismos de ação

O tacrolimus liga-se a uma imunofilina denominada FKBP 12 (proteína de ligação do FK), inibindo diretamente a calcineurina e impedindo a desfosforilação do fator de transcrição NFAT<sup>T</sup> do núcleo do linfócito T e, conseqüentemente, a liberação da interleucina-2, responsável pela sua ativação e sua proliferação (fases G0-G1 do ciclo celular).

## Farmacocinética

A biodisponibilidade oral varia de 5 a 67% (média de 27%), sendo similar à da ciclosporina, sendo que entre 1 e 2 horas após a dose oral ocorre concentração plasmática máxima da droga. A absorção do tacrolimus depende menos da bile do que a da ciclosporina e diminui após a ingestão de alimentos, principalmente gordurosos. A meia-vida de eliminação é de cerca de 3,5 a 40,5 horas (média de 11,3 horas), sendo metabolizada no intestino delgado e nos microsomas do fígado (sistema enzimático citocromo P450). Após o metabolismo hepático, 95% da droga é eliminada na bile e menos de 5% excretada na urina como tacrolimus não-metabolizado<sup>11</sup>.

## Dados clínicos

O tacrolimus é usado como imunossupressor de base inicial no transplante renal, associado a uma droga imunossupressora, antimetabólica, corticosteróide, com anticorpos mono ou policlonais, ou como medicamento para resgate em episódios agudos de rejeição refratários aos pulsos de corticosteróides e ao OKT3. Também, como terapêutica de conversão, em pacientes com toxicidade grave (hiperplasia de gengiva, hirsutismo, hipertensão arterial e hiperlipidemia), com o uso de ciclosporina<sup>12,13</sup>. A dose inicial por via oral é de 0,2 a 0,3mg/kg/dia, dividida em duas administrações de 12/12 horas. Existe sob a forma de cápsulas de 1 e 5mg e ampolas de 5mg.

## Monitorização terapêutica

À semelhança da ciclosporina, é de fundamental importância a monitorização dos níveis do tacrolimus. A grande variabilidade das concentrações sanguíneas, devido a biodisponibilidade errática, interações medicamentosas ou cinética instável, associada aos efeitos inibitórios dependentes da dose e à toxicidade, são os critérios que justificam a monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos desse imunossupressor. Os métodos mais comumente utilizados são o ELISA, HPLC e MEIA (imunoensaio enzimático de micropartícula). A dosagem é feita, principalmente, pelo método ELISA, antes da próxima dose (*trough level*), em amostras de sangue

total, já que as concentrações no sangue total são de 5 a 40 vezes mais altas do que as medidas no plasma. Os níveis terapêuticos são de 10 a 15ng/mL no primeiro mês, 8 a 15ng/mL até o terceiro mês e de 5 a 15ng/mL para manutenção<sup>5</sup>.

### Efeitos colaterais

O tacrolimus tem espectro de efeitos indesejáveis semelhante ao da ciclosporina. Em estudos multicêntricos comparativos, demonstrou-se que o tacrolimus apresenta maior neurotoxicidade e hiperglicemia, enquanto a ciclosporina apresentou mais hirsutismo e hipercolesterolemia. O tacrolimus também está associado à maior incidência de poliomavírus.

### Interações medicamentosas

Uma vez que o tacrolimus é metabolizado, principalmente pelo sistema enzimático citocromo P450, as substâncias que sabidamente inibem essas enzimas podem diminuir o metabolismo da droga, com conseqüente aumento dos níveis sanguíneos e plasmáticos: bloqueadores dos canais de cálcio, antifúngicos, bromocriptina, cimetidina, eritromicina, doxiciclina, metoclopramida, anticoncepcionais orais e andrógenos. Interações com drogas que induzem esse sistema enzimático podem resultar em diminuição dos níveis circulantes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina e isoniazida. A associação com antiinflamatórios não-esteróides, aminoglicosídeos e anfotericina B pode agravar a nefrotoxicidade do tacrolimus.

### AZATIOPRINA

A azatioprina associada à prednisona foi, por duas décadas, o esteio para tentativas de suprimir a rejeição de órgãos transplantados e fez do transplante um procedimento aceitável. Constitui um análogo das purinas, cujo metabolito ativo é a 6-mercaptopurina, que tem efeito tanto imunossupressor quanto antiinflamatório<sup>3</sup>.

### Mecanismos de ação

Os análogos de purinas agem como antimetabolitos. O metabolito ativo 6-mercaptopurina, ao ser incorporado aos ácidos nucleicos dos linfócitos, resulta em alterações na síntese e na função do RNA e do DNA, inibindo, assim, a proliferação dos linfócitos T e B (fase S do ciclo celular), o que explica a mielotoxicidade do medicamento.

### Farmacocinética

A biodisponibilidade oral da azatioprina é de 45%. Quanto ao metabolismo, a 6-mercaptopurina é oxidada pela xantina oxidase. A insuficiência renal não altera a eliminação da azatioprina ou da 6-mercaptopurina, mas já foi observada sensibilidade particular da medula óssea aos produtos do metabolismo da azatioprina em caso de insuficiência renal.

### Dados clínicos

A azatioprina é utilizada em associação com a ciclosporina ou o tacrolimus à prednisona como terapia imu-

nossupressora básica em transplantes. A dose diária é única, sendo de 1 a 2mg/kg/dia. Sua eficácia é diretamente proporcional à dose administrada e, conseqüentemente, ao seu nível plasmático. Sua utilização durante um período prolongado predispõe ao desenvolvimento de câncer, especialmente ao de pele. O advento de novas drogas imunossupressoras mais específicas e eficazes fez com que o seu uso ficasse mais restrito em transplante de órgãos<sup>5</sup>. Existe sob a forma de comprimidos de 50mg.

### Monitorização terapêutica

Durante o uso da azatioprina, devem ser realizadas, periodicamente, contagens de leucócitos e plaquetas no sangue periférico e dosagens de transaminases e bilirrubinas, para guiar eventuais alterações em sua dosagem.

### Efeitos colaterais

A toxicidade hematológica, que é dose-dependente, manifesta-se como leucopenia, trombocitopenia e anemia macrocítica. A predisposição a infecções oportunistas pode ser aditiva aos efeitos de outros agentes imunossupressores. A hepatotoxicidade com estase biliar é reversível após a suspensão da azatioprina. Mucosite, pancreatite, dermatite, alopecia, distúrbios gastrintestinais e linfoma já foram descritos como efeitos colaterais.

### Interações medicamentosas

A administração concomitante de alopurinol e azatioprina cria o risco da superdosagem, pois a oxidação da mercaptopurina em metabolitos inativos, por meio da xantina oxidase, é muito reduzida pelo alopurinol. A redução da dose normal de azatioprina deve ser de cerca de 65 a 70% para pacientes que estão recebendo o alopurinol.

### MICOFENOLATO MOFETIL

É um éster semi-sintético produzido a partir da cultura do fungo *Penicillium glaucum*. O ácido micofenólico, princípio ativo dessa droga, já foi utilizado como droga antifúngica, antitumoral e antiproliferativa, porém sem o sucesso esperado devido a sua ineficiente absorção pelo trato gastrintestinal. O desenvolvimento de um análogo do ácido micofenólico, o micofenolato mofetil, que é rapidamente absorvido e apresenta elevada biodisponibilidade, possibilitou sua utilização como potente droga imunossupressora<sup>5</sup>.

### Mecanismos de ação

O ácido micofenólico inibe a síntese do DNA dos linfócitos T e B por meio de um bloqueio da enzima inosina monofosfato de hidrogenase (IMPDH), responsável pela via *de novo* na síntese das purinas (fase S do ciclo celular). Possui, portanto, em relação à azatioprina um efeito antiproliferativo mais seletivo sobre os linfócitos. *In vitro*, o micofenolato mofetil bloqueia a expressão das moléculas de adesão (integrinas e seletinas), responsáveis pelo recrutamento e fixação dos linfócitos no endotélio vascular do órgão transplantado. Além dis-

so, inibe a proliferação da camada vascular média das artérias, reduzindo teoricamente a incidência da nefropatia crônica do enxerto.

### Farmacocinética

Quando administrado por via oral, o micofenolato mofetil é rapidamente absorvido e convertido pelas esterasas plasmáticas no ácido micofenólico, princípio ativo da droga. Após 1 hora, ocorre o pico de concentração plasmática do ácido micofenólico, com seu subsequente declínio no plasma; 6 a 12 horas depois ocorre um segundo pico, sendo a vida média do medicamento correspondente a 16 horas. O ácido micofenólico é metabolizado no fígado, formando o glicoronídeo do ácido micofenólico (MPAG), que é farmacologicamente inativo e do qual 90% são eliminados pelos rins. As insuficiências renal e hepática não alteram a área sobre a curva da droga, sendo desnecessária a redução da dose do micofenolato mofetil na vigência dessas patologias.

### Dados clínicos

O micofenolato mofetil é usado como imunossupressor primário pós-transplante renal em substituição à azatioprina ou como medicamento para o resgate em episódios de rejeição aguda, refratários ao uso de corticosteróides e anticorpos mono (OKT3) ou policlonais (ALG, ATG). Vários estudos multicêntricos mostraram que, em transplante, o micofenolato mofetil reduziu 50% dos episódios de rejeição, diminuindo, também, o uso de anticorpos antilinfocíticos (ALG) e OKT3 no tratamento de rejeições agudas graves, quando comparado à azatioprina, em um ano<sup>14</sup>. Outra publicação mostrou que a sobrevida do paciente e do enxerto foi 10% maior após quatro anos, quando se usou micofenolato mofetil no lugar de azatioprina associada à ciclosporina e à prednisona. Estudos recentes sugerem que a substituição da azatioprina pelo micofenolato mofetil, com redução de 50% da dose de ciclosporina, na nefropatia crônica do enxerto e na nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina parece ter um efeito benéfico, com melhora da função renal após seis meses<sup>15</sup>. Apresenta-se sob a forma de cápsulas de 50mg, sendo a dose usual de 2g/dia, divididas em duas administrações (12/12 horas).

### Monitorização terapêutica

Atualmente, não se faz a monitorização terapêutica do micofenolato mofetil, rotineiramente, devido à dificuldade na técnica de realização e ao conhecimento de que a variabilidade interindividual na concentração do ácido micofenólico é muito pequena, quando se usa a dose usual de micofenolato mofetil.

### Efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais do micofenolato mofetil são gastrintestinais e hematológicos, os quais melhoram com a redução ou descontinuidade do medicamento. As principais reações observadas no aparelho digestório são dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, podendo também ocorrer hemorragia digestiva. As prin-

cipais alterações hematológicas são constituídas por leucopenia, anemia e plaquetopenia, que podem surgir isoladas ou como uma pancitopenia. A incidência de infecções bacterianas, viróticas (exceto, citomegalovirose) e fúngicas é semelhante à determinada pela azatioprina. Apesar de o micofenolato mofetil ser uma droga anti-proliferativa, a ocorrência de linfomas é a mesma quando comparado a outras drogas imunossupressoras.

### Interações medicamentosas

O tacrolimus e o sirolimus aumentam em 20 a 50% a área sobre a curva do micofenolato mofetil, potencializando suas reações colaterais. Quando se usa o micofenolato mofetil associado a essas drogas, a dose deve ser reduzida nessa proporção.

### MICOFENOLATO SÓDICO

Constitui um inibidor de segunda geração da via *de novo* na síntese das purinas, possuindo as mesmas propriedades do micofenolato mofetil, exceto pela sua liberação entérica. Isso possibilita maior tolerabilidade gastrintestinal da droga. Estudos das fases III e IV mostraram que a incidência de rejeição aguda, mielotoxicidade e infecções foi idêntica à do micofenolato mofetil<sup>16</sup>. Deve ser utilizado na dose de 720mg duas vezes ao dia, na rejeição aguda e na imunossupressão tríplice em substituição à azatioprina. Existe sob a forma de cápsulas de 180 e 360mg.

### SIROLIMUS-RAPAMICINA

Constitui um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*, isolado de uma soja existente em Rapa Nui (Ilha de Páscoa). Inicialmente usado como droga antitumoral, foi liberado pelo FDA, em 1999, para ser utilizado na indução e manutenção da imunossupressão em transplante de órgãos.

### Mecanismos de ação

Embora o sirolimus se una à imunofilina FKBP 12, seu mecanismo molecular não inibe a calcineurina, como corre na união tacrolimus-FKBP. Atua na fase G1-S do ciclo celular, bloqueando a ação de uma proteína-alvo, denominada mTor (*mammalian target of rapamycin*), e impedindo a proliferação dos linfócitos T e B. Sinais de ativação da via co-estimulatória CD28 também sofrem interferência da ação do sirolimus. Foi demonstrado, experimentalmente, que a droga inibe o espessamento das camadas íntima e muscular lisa das artérias de ratos, induzido pelo cateter de balão, podendo, teoricamente, ser útil na prevenção da nefropatia crônica do enxerto<sup>5</sup>.

### Farmacocinética

Após administração por via oral, o sirolimus é rapidamente absorvido, atingindo pico de concentração sanguínea em 1 ou 2 horas, com biodisponibilidade média de 14% e variação significante intra (26%) e interindividual (50%). No sangue, liga-se a 60% das hemácias, sendo metabolizado no fígado pelo sistema enzimático citocromo P450-3A4, com meia-vida de 62 horas, sen-



do excretado quase que completamente pela bile. A longa meia-vida recomenda a administração do sirolimus em dose única diária e sugere a necessidade de doses de ataque para alcançar rapidamente concentrações sanguíneas terapêuticas. Em estudos farmacocinéticos realizados em pacientes transplantados estáveis, foi demonstrado que a administração concomitante de ciclosporina e sirolimus aumenta em até 50% a exposição total (AUC) do sirolimus, quando comparada à ingestão desse medicamento, 4 horas após a administração da ciclosporina. Devido a seu metabolismo no fígado, sua dose deve ser reduzida e monitorizada nos casos de insuficiência hepática<sup>3</sup>.

### Dados clínicos

Estudos iniciais demonstraram elevada eficácia do sirolimus associado à ciclosporina e à prednisona, devido à redução da incidência da rejeição aguda de 10 a 16% após o transplante com doador cadáver<sup>17,18</sup>. Deve ser utilizado 4 horas após a administração da ciclosporina, sendo a primeira dose de 6mg e as subsequentes de 2mg, em uma só ingestão diária. Recentemente, o sirolimus tem sido usado em associação ao tacrolimus, mostrando-se uma terapia imunossupressora de base muito eficaz e promissora em transplantes de pâncreas e rins<sup>19,20</sup>. Também constitui uma droga alternativa na substituição dos inibidores de calcineurina, em casos de efeitos colaterais graves. Atualmente, várias publicações têm mostrado sua eficácia no tratamento de tumores, concomitantemente, com a suspensão de inibidores da calcineurina e drogas antimetabólicas. Existe sob a forma de comprimidos de 1 e 2mg e solução oleosa contendo 1mg/mL.

### Monitorização terapêutica

Deve ser feita 24 horas após a administração do sirolimus (*trough level*), utilizando-se o método HPLC (cromatografia líquida de alta performance) e, mais recentemente, o MEIA (imunoensaio enzimático de micropartículas). O nível sanguíneo desejável é de 5 a 15ng/mL, atingindo concentração estável após cinco a sete dias. Estudos clínicos mostraram que, após dose inicial de 6mg, a dose diária de 2mg do sirolimus associada à dose plena de ciclosporina costuma manter o nível sanguíneo desejado. Existem situações em que a monitorização é obrigatória: em crianças e hepatopatas, na associação com outros imunossuppressores, no uso concomitante de drogas indutoras ou inibidoras do sistema citocromo P450, quando se necessita reduzir drasticamente a dose de ciclosporina e em pacientes com alto risco imunológico para rejeição (reatividade contra pâncreas elevada, raça negra, retransplantados)<sup>5</sup>.

### Efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais associados ao uso do sirolimus foram a hiperlipidemia, que inclui o aumento do colesterol total e triglicérides, e a mielotoxicidade, determinando, principalmente, a trombocitopenia, a leucopenia e a anemia. Estudos em animais não mostraram efeito nefrotóxico em doses terapêuticas, utiliza-

das clinicamente. Pior função renal, observada em estudos clínicos em que é associada à ciclosporina, tem sido atribuída à potencialização do seu efeito nefrotóxico pelo uso concomitante do sirolimus. Outros efeitos colaterais são: acne, artralgia, linfocelose, estomatite aftosa, pneumonite intersticial, edema dos membros inferiores por linfangite e dificuldade na cicatrização da ferida operatória.

### Interações medicamentosas

Vários estudos clínicos têm demonstrado a interação do sirolimus com uma série de drogas:

- Tacrolimus: sua concentração sanguínea (AUC) é diminuída em 30% pelo sirolimus.
- Micofenolato mofetil: sua concentração sanguínea é aumentada em 20 a 30%.
- Ciclosporina microemulsão, cetoconazol e diltiazem: aumentam a reabsorção intestinal do sirolimus e, consequentemente, sua concentração sanguínea.
- Drogas indutoras do sistema citocromo P450-3A4 (fenobarbital, fenitoína e rifampicina) aumentam o metabolismo do sirolimus, diminuindo sua concentração sanguínea.
- Drogas inibidoras do sistema citocromo P450-3A4 (verapamil, nicardipina, fluconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, cisaprida, cimetidina, ritonavir e indinavir) diminuem o metabolismo do sirolimus, aumentando sua concentração sanguínea.

A monitorização terapêutica do sirolimus é indispensável, quando utilizado em associação com esses medicamentos.

### EVEROLIMUS-RAD

Antibiótico macrolídeo que, apresentando uma cadeia hidroxietil na posição 40 da molécula do sirolimus, possui o mesmo mecanismo de ação. Essa pequena mudança estrutural química confere maior solubilidade e biodisponibilidade e menor vida média, quando comparada ao sirolimus<sup>5</sup>. Ainda não liberado para uso no Brasil, apresenta-se sob a forma de comprimidos de 1,5mg, que devem ser administrados de 12/12 horas.

### ANTICORPOS MONOCLONAIS:

#### ANTI-CD3-ORTHOCLONE-OKT3®

O domínio das técnicas para a criação de hibridomas permitiu a obtenção de uma fonte ilimitada de anticorpos monoclonais, específicos contra um epítipo determinado. Os anticorpos monoclonais deram uma nova dimensão à imunossupressão clínica. A primeira série deles, a série OKT, dirigida contra os antígenos de superfície dos linfócitos T, foi descrita em 1979. Um desses anticorpos monoclonais, o orthoclone-OKT3, de origem murina, foi testado em 1980 e está disponível comercialmente<sup>5</sup>.

### Mecanismos de ação

O anticorpo monoclonal OKT3 é um anticorpo de camundongo do tipo IgG<sub>2a</sub>, dirigido contra o complexo



CD3 na superfície dos linfócitos T maduros. Logo que o OKT3 se fixa sobre o receptor, o reconhecimento do antígeno é bloqueado. Ele atua por meio da opsonização dos linfócitos circulantes, que leva a sua eliminação pelo sistema endotelial do fígado e do baço. A linfopenia não parece ser determinante para a ação imunossupressora, que está relacionada, em primeiro lugar, com uma modulação do complexo CD3, e desaparece da superfície dos linfócitos T. Sem o complexo CD3, as células T são imunologicamente incompetentes<sup>3</sup>.

### Dados clínicos

O OKT3 é indicado no tratamento de episódios de rejeição aguda Banff 2b ou 3, nos casos resistentes ao uso de corticosteróides e na indução da imunossupressão em associação com ciclosporina, tacrolimus, corticosteróides e azatioprina ou micofenolato mofetil<sup>21,22</sup>. As vantagens sobre os anticorpos policlonais são o alto grau de especificidade e a possibilidade de infusão por cateter intravenoso periférico. A dose usual em adultos é de 2,5 a 5mg/dia, por via intravenosa, durante 10 a 14 dias. Crianças com menos de 30kg devem receber 2,5mg/dia. Antes da administração, o estado volêmico do paciente deve ser avaliado cuidadosamente, pois os estados de sobrecarga líquida são de alto risco para reações colaterais. A administração prévia de diuréticos deve ser avaliada. Os pacientes devem ser pré-medicados com hidrocortisona, difenidramina e acetaminofeno, com o mesmo esquema proposto para a pré-medicação do soro antilinfocitário. A primeira dose deve ser administrada lentamente, durante 5 minutos, e os ajustes de dose devem ser baseados na contagem dos linfócitos CD3.

### Efeitos colaterais

A lise ou ativação de células T causa a liberação de linfocinas, que resulta em um quadro clínico semelhante a um choque séptico ou episódio alérgico, caracterizado por febre, calafrios, hipotensão, oligúria e hipoxemia. Entre pacientes que receberam transplante e foram pré-medicados, a incidência dessas reações é inferior a 5%. Infecções virais (citomegalovirose), meningite asséptica, diarreia e artralgias constituem efeitos colaterais frequentes.

### ANTICORPOS POLICLONAIS

Trata-se de imunossupressores que atuam de modo mais seletivo sobre os linfócitos, sendo obtidos por meio da imunização de animais (coelho e cavalo) com células linfóides humanas, sejam linfócitos (globulina antilinfocítica-ALG) ou timócitos (globulina antitimocítica-ATG).

### Mecanismos de ação

As imunoglobulinas do soro antilinfocitário ligam-se ao epitopo dos linfócitos, resultando na sua opsonização, lise, inibição da proliferação e conseqüente linfopenia.

### Dados clínicos

As indicações para a administração dos anticorpos policlonais incluem o tratamento de episódios de rejeição

aguda Banff 2b e 3 ou esteróides resistentes e indução pós-operatória de imunossupressão, em associação com outros imunossupressores, em pacientes com função retardada do enxerto renal, evitando-se, dessa forma, a ação nefrotóxica do tacrolimus ou da ciclosporina. Em alguns centros, os anticorpos policlonais são usados como o terceiro ou quarto medicamento em associação com corticosteróides, ciclosporina e azatioprina ou micofenolato mofetil nos casos de transplante renal de alto risco imunológico<sup>23,24</sup>. A timoglobulina, derivada do soro de coelho, constitui o anticorpo policlonal antitimocítico mais utilizado, sendo a dose usual de 1 a 1,25mg/kg/dia, durante 7 a 14 dias, em infusão venosa de 6 horas, com possíveis alterações de acordo com a contagem de plaquetas e linfócitos<sup>25</sup>. O soro deve ser administrado através de veias de grande calibre, em infusão contínua, durante 8 horas para a primeira dose e 4 horas para as doses subsequentes.

### Efeitos colaterais

A primeira dose está frequentemente associada ao aparecimento de febre e de tremores secundários à lise. O tratamento sintomático consiste em administrar hidrocortisona e acetaminofeno. A leucopenia e a trombocitopenia podem aparecer e, habitualmente, respondem bem à redução da dose. A incidência de infecções virais ou por fungos é elevada, particularmente, pelo citomagalovírus. Outras reações adversas observadas frequentemente são: rash cutâneo, prurido, urticária, trombose de fístula arteriovenosa, diarreia, dispnéia, cefaléia, hipotensão arterial, artralgia e mialgia, dentre outros.

### ANTICORPOS MONOCLONAIS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE INTERLEUCINA-2

A interação entre a interleucina-2 e seu receptor, localizado na membrana do linfócito T ativado, é necessária para sua proliferação. Assim, uma opção terapêutica atrativa na prevenção da rejeição aguda é o abortamento da atividade da interleucina-2, via administração de anticorpos bloqueadores de seus receptores. Esses medicamentos são utilizados para a indução, associados à imunossupressão tríplice. Existem, atualmente, dois anticorpos monoclonais aprovados para uso clínico em transplante: basiliximab e daclizumab. Em estudos multicêntricos randomizados, esses anticorpos demonstraram eficácia na prevenção da rejeição aguda, reduzindo-a em 30 a 40%.

### Basiliximab (Simulect®)

Constitui um anticorpo quimérico (humano/murino), produzido por meio da engenharia genética. Possui vantagem sobre o murino puro, pois, raramente, produz anticorpos antiidiotipos. É composto pelas frações Fc da molécula humana e Fab da molécula do camundongo<sup>5</sup>.

**Farmacocinética** – administrado por via intravenosa, satura 90% dos receptores de interleucina-2 dos linfócitos T periféricos, nas primeiras 24 horas. É metaboli-

zado no plasma, possuindo meia-vida de 13 dias, sendo que, quando usado em duas doses, a ação imunossupressora perdura por 30 a 40 dias<sup>3</sup>.

**Dados clínicos** – em dois estudos multicêntricos, avaliados por seis meses, a administração de duas doses de 20mg (2 horas antes e 4 dias após o transplante) diminuiu a incidência de episódios de rejeição em 30 a 33% nos transplantados. A incidência de rejeição corticóide resistente também foi menor (10% *versus* 23%), porém a sobrevida do paciente e do enxerto foi semelhante à do grupo placebo<sup>26-28</sup>. Existe sob a forma de ampolas de 20mg.

**Efeitos colaterais** – apesar de não produzir a liberação de linfocinas, reações agudas graves de hipersensibilidade têm sido descritas na literatura. A incidência de infecções e doença linfoproliferativa foi a mesma da do grupo placebo.

**Monitorização terapêutica e interações medicamentosas** – a monitorização terapêutica é desnecessária e não são descritas interações medicamentosas.

### **Daclizumab (Zenapax®)**

Também é um anticorpo monoclonal antiinterleucina-2, porém humanizado, com ação mais prolongada que a do basiliximab.

**Farmacocinética** – utilizado por via intravenosa, é metabolizado no plasma, possuindo meia-vida de 20 dias, devido à humanização das proteínas. Quando usado em doses farmacológicas, produz nível sérico na saturação dos receptores de interleucina-2, durante três meses<sup>5</sup>.

**Dados clínicos** – em estudo randomizado prospectivo com 260 receptores de rim de cadáver, que usavam ciclosporina, azatioprina e prednisona, a administração de daclizumab na dose de 1mg/kg, a cada 15 dias, até completar cinco doses, resultou em incidência de rejeição aguda de 22% contra 35% no grupo placebo, com sobrevida semelhante (95 *versus* 90%) de um ano, tanto do paciente quanto do enxerto, sem maior incidência de eventos adversos. Trabalhos recentes têm demonstrado que o daclizumab pode ser utilizado em uma ou duas doses (antes e 7 a 14 dias após o transplante). Porém, seu efeito imunossupressor é reduzido para 40 a 70 dias<sup>29-31</sup>. Apresenta-se sob a forma de frascos, contendo 25mg cada um.

**Efeitos colaterais** – pelo fato de ser um anticorpo humanizado, reações colaterais não têm sido registradas na literatura.

**Monitorização terapêutica e interações medicamentosas** – não são descritas interações medicamentosas e não é necessária a monitorização terapêutica.

## **CORTICOSTERÓIDES**

Foram as primeiras drogas utilizadas na terapêutica da rejeição aguda do transplante. Fazem parte de quase todos os protocolos de imunossupressão e são as drogas de escolha no tratamento inicial dos episódios de rejei-

ção celular aguda. As drogas mais comumente utilizadas em transplantes de órgãos e tecidos são a prednisona e a metilprednisolona.

### **Mecanismos de ação**

Ainda indefinido, o mecanismo de ação dos corticosteróides depende da passagem de sua molécula através da membrana e de sua fixação a um receptor intracitoplasmático específico. O complexo esteróide-receptor transloca-se para o núcleo e fixa-se de maneira reversível no ácido nucléico. De particular importância é o bloqueio da liberação de interleucinas-1 e 6 das células com antígenos. Além da alteração no processamento e da apresentação de antígenos, ocorre a inibição da proliferação de linfócitos, da síntese de linfocinas (interleucinas-1 e 2 e gama-interferon) e da síntese de prostaglandinas<sup>5</sup>.

### **Farmacocinética**

Os dois esteróides – prednisona e metilprednisolona – sofrem uma interconversão total no fígado, sendo a prednisolona um metabolito ativo da prednisona. Apesar de a molécula ter uma vida curta, em torno de 3 horas, a inibição da produção das linfocinas persiste por mais de 24 horas, o que permite a administração diária.

### **Dados clínicos**

Os corticosteróides são iniciados no peroperatório com a administração de 500mg de metilprednisolona, antes da revascularização, e mantida por via parenteral até o início da dieta por via oral, quando é substituída por prednisona, administrada em doses progressivamente menores, até atingir 5 a 7,5mg ao dia. Com o aparecimento de novas drogas imunossupressoras, surgiram protocolos de administração de corticosteróides durante os primeiros cinco a sete dias do pós-operatório. A metilprednisolona representa a droga de primeira linha para o tratamento anti-rejeição, sendo utilizada como pulso-terapia na dose de 0,25 a 0,5g, por via intravenosa, em três dias consecutivos. No entanto, essa dose varia de um centro de transplante a outro<sup>3</sup>.

### **Efeitos colaterais**

Além de dificultarem a cicatrização de feridas e a resposta a infecções, também diminuem os sinais inflamatórios – cruciais para o diagnóstico clínico. Os efeitos colaterais, geralmente, dependem da dose. Dentre eles, os mais importantes são: hipertensão arterial sistêmica, retenção hidrossalina, ganho de peso, alcalose hipocalêmica, hiperglicemia, aumento de apetite, hiperlipoproteinemia, insuficiência supra-renal aguda secundária à redução rápida da dose ou à interrupção brusca, síndrome de *Cushing*, atraso de crescimento, úlcera péptica, pancreatite, psicose, depressão, insônia, pseudotumor cerebral em crianças, necrose asséptica de ossos, miopatia, osteoporose, glaucoma, catarata, retardo na cicatrização, fotossensibilidade, infecções e leucocitose, quando administrados em altas doses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carpenter CB. Immunosuppression in organ transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 1224-1226.
2. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW *et al.* Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6 (5 Pt2): 1111-1131.
3. Medina JD, Machado PFR, Silva HT *et al.* Imunossupressão no transplantado. *J Bras Transplant* 2002; 5: 19-34.
4. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-1091.
5. Halloran, PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
6. Wong W, Venetz JB, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. Immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005; 80: 289-296.
7. Keown P, Landsberg D, Halloran P *et al.* A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996; 62: 1744-1752.
8. Noble S, Markham A. Cyclosporine. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995; 50: 924-941.
9. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med* 1986; 314: 1219-1231.
10. Margreiter R. European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741-746.
11. Sonoda T, Takahara S, Takahashi K *et al.* Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in Japan. *Transplantation* 2003; 75: 199-204.
12. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 968-973.
13. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T *et al.* Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 834-841.
14. Sollinger HW. For the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-232.
15. Ojo AO, Meier-Kriesch HU, Hanson, JA *et al.* Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405-2409.
16. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 231-236.
17. MacDonald AS. Rapamune Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001; 71: 271-280.
18. Kahan BD. The Rapamune US Study Group. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicenter study. *Lancet* 2000; 356: 194-202.
19. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ *et al.* A Randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 2004; 77: 244-251.
20. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ *et al.* A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 2006; 81: 845-852.
21. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP Jr *et al.* A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 44-50.
22. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplant. *Transplantation* 1995; 60: 12204-1224.
23. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 1261-1267.
24. Agha, IA, Rueda, J, Alvarez, A *et al.* Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 473-475.
25. Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ *et al.* Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: A single center experience. *Transplantation* 2006; 81: 1285-1289.
26. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. Unit States Renal Simulect Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 276-284.
27. Nashan B, Moore R, Amlot P *et al.* Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1193-1198.
28. Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B *et al.* Five-year follow of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 136-141.
29. Nashan B, Light S, Hardie IR *et al.* Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 1999; 67: 110-115.
30. Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RW *et al.* Results of 3-years phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 839-845.
31. Vincenti F, Kirkman R, Light, S *et al.* Interleukin-2 receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-165.

FATORES PROGNÓSTICOS DA INSUFICIÊNCIA  
RENAL AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS  
COM GRAU DE ENFERMIDADE

**Nefrologia Pediátrica**





# FATORES PROGNÓSTICOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVEMENTE ENFERMOS

Nilzete Liberato Bresolin  
Francisca Ligia Cirilo Carvalho  
Norberto Antonio Freddi



## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda é uma síndrome caracterizada pela redução súbita e, em geral, reversível da função renal, causando acúmulo de escórias nitrogenadas e perda da capacidade de manutenção da homeostase hidroeletrolítica e acidobásica do organismo<sup>1,2</sup>. Apesar do desenvolvimento de técnicas modernas de tratamento, representa uma complicação grave e fator importante de morbidade e mortalidade para lactentes, crianças e adultos gravemente enfermos<sup>3-7</sup>. É uma síndrome de múltiplas etiologias que pode resultar em: diminuição da perfusão renal sem dano celular; lesão celular tubular secundária a agressão isquêmica, tóxica ou obstrutiva; processo tubulointersticial com obstrução e edema; ou diminuição primária da capacidade de filtração glomerular<sup>2,8</sup>. Nas situações nas quais as funções glomerular e tubular estão preservadas, com *clearance* limitado por fatores que comprometem a perfusão, a insuficiência renal aguda é denominada pré-renal e apresenta como característica a normalização da função renal, a partir da restauração da hemodinâmica renal<sup>2,8</sup>. Quando a disfunção é secundária, a obstrução do fluxo urinário bilateral ou de rim único, por causa urológica, tumor pélvico ou distúrbio metabólico, é denominada insuficiência renal aguda pós-renal<sup>2,8</sup>. Tanto a insuficiência renal aguda pré-renal quanto a pós-renal, quando não diagnosticadas precocemente, podem evoluir para insuficiência renal aguda intrínseca, podendo comprometer de modo irreversível o prognóstico do paciente<sup>1,5,8</sup>. Em unidades de terapia intensiva, as principais causas de insuficiência renal aguda incluem: hipóxia, anoxia, hi-

potensão arterial e hipoperfusão, os diversos tipos de choque e danos nefrotóxicos<sup>1-4</sup>. Essas causas podem resultar em insuficiência renal aguda pré-renal que, quando não antecipada com correção ou eliminação dos fatores precipitantes, pode evoluir com desenvolvimento de vasoconstrição renal intensa e lesão orgânica. A intensidade da lesão hipóxico-isquêmica pode ocasionar desde disfunção tubular aguda leve até necrose tubular aguda e, nos casos mais graves, necrose cortical aguda<sup>1,2</sup>. Nesse contexto, destaca-se que a coagulação intravascular intra-renal ou disseminada é causa vascular de insuficiência renal aguda em qualquer idade, não incomum nos casos graves de sepse e de meningococemia<sup>9</sup>. As lesões tubulares podem ser secundárias às alterações hemodinâmicas, ao uso de agentes nefrotóxicos (antibióticos, antiinflamatórios não-hormonais, anfotericina, cisplatina, metotrexato) e às situações que provoquem excesso de carga filtrada de material exógeno ou endógeno, que podem impregnar vasos e túbulos, causando lesão e obstrução tubular, além de diminuição do ritmo de filtração glomerular<sup>8,10,11</sup>. Dentre as toxinas exógenas destacam-se o metanol, o etileno glicol e os metais pesados, como o mercúrio e o ouro. As toxinas endógenas incluem mioglobínúria, resultante de rabdomiólise, após acidente por picada de abelha, síndrome de esmagamento ou quadro de hipertermia maligna; hemoglobínúria pós-hemólise maciça; e hiperuricosúria secundária à síndrome de lise tumoral, pós-quimioterapia ou espontânea<sup>11-13</sup>. Nas últimas décadas diversas foram as descobertas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento,

manutenção e recuperação da insuficiência renal aguda, incluindo variações no suprimento de oxigênio intra-renal, presença de mecanismos auto-reguladores para compensar o desequilíbrio entre oferta e consumo de O<sub>2</sub><sup>14</sup>, presença de mecanismos de reparo celular no rim pós-isquêmico a partir das *heat shock proteins*<sup>15,16</sup> (proteínas intracelulares que apresentam expressão máxima algumas horas após o fenômeno isquêmico) e, mais recentemente, ocorrência de apoptose (morte celular sem precipitar resposta inflamatória)<sup>7</sup>. No entanto, apesar de todos esses conhecimentos, as dificuldades em prevenir e tratar a perda funcional aguda desses pacientes ainda persistem. Numerosos fatores de risco previamente descritos<sup>2-5</sup> afetam o prognóstico da insuficiência renal aguda, que é altamente dependente da doença de base. Quando ocorre como componente de DMOS (disfunção de múltiplos órgãos e sistemas), apresenta maior taxa de mortalidade do que quando é decorrente de doenças renais intrínsecas, tais como síndrome hemolítico-urêmica, glomerulonefrite rapidamente progressiva e nefrite intersticial aguda<sup>5,10</sup>. A recuperação da doença renal intrínseca também guarda relação com a doença de base e crianças com nefrite intersticial aguda e necrose tubular aguda geralmente normalizam a função renal e têm baixo risco de complicações tardias. Por outro lado, os casos que cursam com perda substancial de néfrons, que podem ocorrer tanto na síndrome hemolítico-urêmica quanto na glomerulonefrite rapidamente progressiva, apresentam risco de desenvolver comprometimento renal em períodos posteriores ao dano inicial<sup>10</sup>. Aqueles pacientes que apresentaram necrose cortical devido a distúrbios perinatais maiores<sup>8</sup> ou quadros sépticos graves e recuperaram a função renal também têm risco de desenvolver complicações renais tardias<sup>8,10</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Estudos prévios têm demonstrado que a insuficiência renal aguda ocorre em 5 a 10% de todos os pacientes hospitalizados<sup>5,7,17</sup> e em 7 a 25% dos adultos criticamente enfermos<sup>2,3,6,18</sup> e associa-se a prognóstico adverso (taxas de mortalidade que variam de 30 a 65%)<sup>3,4,18</sup> e altos custos com cuidados de saúde<sup>18</sup>. Portanto, a identificação dos fatores associados ou responsáveis por sua progressão torna-se fundamental para prevenir seu agravamento com a instituição precoce da modalidade terapêutica de maior impacto na evolução da doença<sup>19</sup>.

## IMPORTÂNCIA DOS FATORES PROGNÓSTICOS

O termo prognóstico refere-se a uma conjectura sobre um evento não ocorrido e representa, na prática médica, um juízo com base em experiência prévia e sistematicamente acumulada, a partir de dados das pesquisas clínicas atuais, sobre duração, evolução e termo de uma doença<sup>20</sup>. Um bom índice prognóstico pode prever o risco de mortalidade e desfecho de determinado paciente, bem como estimar o de um grupo de pacientes.

Permite "estratificá-los" em grupos e estudá-los em ensaios terapêuticos, objetivando comparar casos, acompanhar a resposta ao tratamento e avaliar a qualidade da randomização<sup>20</sup>. Possibilita ainda avaliar o desempenho das diferentes equipes envolvidas, por meio da avaliação dos resultados "corrigidos" para a gravidade medida de cada grupo. Além disso, cria oportunidade para modificar condutas clínicas conforme as evidências do momento<sup>19-21</sup>. Uma vez que os profissionais de saúde lutam por prover aos pacientes os melhores cuidados, sempre que possível a um menor custo (e os pacientes gravemente enfermos representam a maior proporção de custos hospitalares), os índices prognósticos podem desempenhar um importante papel com implicações éticas e econômicas na decisão médica, sobre qual seria a melhor medida terapêutica para um determinado paciente, auxiliando a julgar se o tratamento é fútil e se maiores esforços não estariam apenas prolongando uma situação terminal<sup>5,19,20,22,25,26</sup>. No entanto, apesar de os escores prognósticos publicados na literatura visar estabelecer o prognóstico de determinado paciente predizem, em geral, apenas o prognóstico de um grupo de pacientes, são úteis em pesquisas, mas insuficientes para prever a evolução de um único paciente<sup>5,6,26</sup>. A comparação de porcentagem de mortalidade em séries diferentes é uma forma muito simplista de analisar o problema, devido à diversidade de causas e à variabilidade de transtornos fisiopatológicos que envolvem a insuficiência renal aguda. A utilização de índices prognósticos para pacientes gravemente enfermos que permitem grupos mais homogêneos melhorou a qualidade da análise sem solucionar o problema<sup>22</sup>. Nas unidades de terapia intensiva de adultos, os seguintes índices são utilizados para descrever fatores prognósticos: *acute physiology age and chronic health evaluation* (APACHE), *simplified acute physiology score* (SAPS) e *sequential organ failure assessment* (SOFA). Em adultos com insuficiência renal aguda, a aplicação desses índices gerais (APACHEII, APACHE III, SAPS II, SOFA) tem produzido resultados variáveis em termos de sensibilidade e especificidade<sup>27-29</sup>. Nas unidades de terapia intensiva pediátricas, um dos índices comumente utilizado é o escore de risco de mortalidade pediátrica (PRISM), que incorpora 14 variáveis laboratoriais e clínicas em seus cálculos<sup>4,30,31</sup>. Fargason e Langman<sup>30</sup> e Gong *et al*<sup>21</sup> estudaram o PRISM em relação à decisão sobre indicação de diálise em crianças com insuficiência renal aguda e concluíram que seu uso é inadequado para garantir a qualidade dessa decisão, aparentemente, por subestimar a mortalidade dos pacientes com insuficiência renal aguda. Mais recentemente, Fernandez *et al*<sup>4</sup> também concluíram que os índices pediátricos subestimaram a taxa de mortalidade. O desejável, e ainda não conseguido, em relação aos índices seria que possibilitassem estabelecer o prognóstico em estágios precoces da doença, de modo simples e com possibilidade de ter seus resultados reproduzidos além do local onde foram desenvolvidos. Para universalidade, deveriam poder ser aplicados tanto a pacientes gravemente enfermos quanto àqueles

menos graves, independente da doença de base. Deviam discriminar os pacientes incapazes de sobreviver, servindo assim de base racional para o início ou término da terapia renal substitutiva, em situações envolvendo dilemas éticos como de obstrução do trato urinário por metástases malignas ou de insuficiência renal aguda associada a DMOS<sup>32</sup>. Essa realidade motivou grande preocupação e esforço em identificar fatores prognósticos específicos para insuficiência renal aguda<sup>3-5,18,32-34</sup>.

## FATORES PROGNÓSTICOS NOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Embora poucos sejam os estudos pediátricos prospectivos abordando fatores prognósticos<sup>5,21,30,33,35-39</sup>, ao analisá-los fica evidente a dificuldade em compará-los devido às variações metodológicas, às diferentes definições de insuficiência renal aguda, aos grupos etiológicos e às diferentes faixas etárias<sup>40</sup>. Williams *et al*<sup>37</sup> abordaram essa problemática em revisão de estudos publicados na língua inglesa, de 1977 a 2002, com número maior ou igual a 50 crianças com insuficiência renal aguda, e constataram escassez persistente de dados sobre essa doença, seus fatores de risco, morbidade e mortalidade na faixa etária pediátrica. Revisando a literatura, encontram-se cerca de 30 definições de insuficiência renal aguda<sup>41</sup>. Recentemente, houve elaboração (para pacientes adultos) de uma proposta que objetiva uma definição uniforme com base em características importantes em qualquer definição de insuficiência renal aguda (alteração da função renal em comparação com a função basal, inclusão de agudização da insuficiência renal crônica, facilidade de uso e aplicabilidade clínica em diferentes centros, sensibilidade e especificidade para diferentes populações). Para tanto, foram escolhidos parâmetros rotineiramente avaliados nas unidades de terapia intensiva e que são mais "exclusivos" da função renal, como a excreção de compostos nitrogenados avaliada pela creatinina sérica ou pelo ritmo de filtração glomerular e a produção de urina<sup>41</sup>. A classificação resultante que separa três níveis de disfunção renal (*Risk*, *Injury* e *Failure*) e dois níveis de resultados clínicos (*Loss* e *End stage*) foi chamada de RIFLE que indica: *Risk*: risco de disfunção renal; *Injury*: dano ao rim; *Failure*: falência renal; *Loss*: perda da função renal; *End stage*: estágio final da função renal<sup>40,42,43</sup>. Obviamente, a validação de classificações como essas para a faixa etária pediátrica facilitará a interpretação dos resultados de diferentes estudos sobre fatores prognósticos da insuficiência renal aguda. Apesar das dificuldades aqui apresentadas, estudos recentes têm incluído várias características como os principais fatores prognósticos dos pacientes com insuficiência renal aguda. Dentre esses, destacam-se fatores demográficos, fatores etiológicos da insuficiência renal aguda e os "chamados" fatores prognósticos propriamente ditos: presença de hipotensão arterial, uso de aminas vasopressoras, necessidade de

suporte ventilatório, necessidade de terapêutica dialítica, níveis séricos de uréia e creatinina e presença de anúria e oligúria<sup>4,5,6,26,33-35</sup>.

Em relação aos fatores demográficos, uma série de 138 crianças analisadas por Gallego *et al*<sup>45</sup> demonstrou média de idade de 26 meses e uma série de 227 crianças analisadas por Moghal *et al*<sup>36</sup> demonstrou maior incidência de insuficiência renal aguda idade-relacionada no grupo de pacientes com até 12 meses de vida. Por outro lado, no estudo de Gong *et al*<sup>21</sup>, com 66 crianças essa média foi de 51,6 meses, no estudo de Reznik *et al*<sup>48</sup>, com 50 crianças, foi de 48 meses, e no estudo de Bunchman *et al*<sup>35</sup>, com 226 pacientes, foi de 74 meses. Dentre os estudos nacionais, o estudo de Riyuzo *et al*<sup>49</sup> demonstrou predomínio de insuficiência renal aguda em crianças menores de 24 meses, e o estudo de Carvalho *et al*<sup>50</sup>, em menores de 12 meses. Em um estudo prospectivo em nosso serviço<sup>51</sup>, com 110 crianças, a idade variou de um mês a 180 meses, com média de 45,1 meses, sendo que 60% dos pacientes apresentavam idade igual ou inferior a 24 meses, concordando com os dados de Riyuzo *et al*<sup>49</sup> e Reznik *et al*<sup>48</sup>. A relação entre idade e prognóstico da insuficiência renal aguda foi avaliada em vários estudos em adultos. Alguns desses, com análise multivariada<sup>32,46,47</sup>, demonstraram haver correlação positiva entre idade e mortalidade, enquanto em outros estudos não se observou idade como fator prognóstico independente de mortalidade<sup>22,28</sup>. Não há dados precisos na literatura pediátrica correlacionando a faixa etária com o aumento de mortalidade em insuficiência renal aguda. No entanto, Otukesh *et al*<sup>19</sup>, Gong *et al*<sup>21</sup> e Williams *et al*<sup>37</sup>, em estudos com amostras que incluíam recém-nascidos, observaram associação estatisticamente significativa entre idade abaixo de 12 e 24 meses e pior prognóstico. Estudos de Otukesh *et al*<sup>19</sup> e de Gong *et al*<sup>21</sup> demonstraram que na maioria dos lactentes o diagnóstico era de necrose tubular aguda secundária a sepse ou erros inatos do metabolismo, condições que por si só apresentam alta taxa de mortalidade nessa faixa etária. No estudo de Williams *et al*<sup>37</sup>, observou-se que as crianças menores de 12 meses representaram 57% dos óbitos (a taxa de mortalidade global foi de 27%) e compunham uma grande parte do grupo de insuficiência renal aguda secundária a pós-operatório de cirurgia cardíaca, que sabidamente cursa com alta taxa de mortalidade<sup>36,39,52</sup>. Sorof *et al*<sup>52</sup> constataram, em revisão realizada em 1999, taxas de mortalidade em crianças com insuficiência renal aguda pós-cirurgia cardíaca que variavam de 30 a 79%. Em nossa série de 110 crianças<sup>51</sup>, constatou-se, por outro lado, risco de óbito maior para as crianças com idade superior a 12 meses. Uma possível explicação para essa discordância pode ser a não inclusão de crianças menores de um mês e o fato de os casos de insuficiência renal aguda secundária a pós-operatório de cirurgia cardíaca serem apenas 10 (9,8%). Em relação ao sexo, como em diversos estudos<sup>22,28,32,47</sup>, também em nossa série, não se observou associação estatisticamente significativa com mortalidade.



Quanto à correlação fatores etiológicos de insuficiência renal aguda x prognóstico, recentemente, estudos epidemiológicos em adultos têm sugerido que a insuficiência renal aguda é mais comumente causada por danos hipóxico-isquêmicos e nefrotóxicos<sup>2</sup>. Não há estudos clínicos e epidemiológicos similares em larga escala em crianças, mas a insuficiência renal aguda secundária a dano hipóxico-isquêmico tem surgido como causa importante em recém-nascidos, crianças e adolescentes<sup>2,9,11,13,19,21,31,50</sup>. Poucos autores<sup>38,39</sup> encontraram predomínio de causas renais primárias. O estudo de Arora *et al*<sup>39</sup> avaliou crianças encaminhadas a um serviço de nefrologia e no estudo de Hodson *et al*<sup>38</sup> foram avaliadas somente crianças tratadas com hemodiálise, o que pode justificar esse predomínio devido à triagem para serviços especializados em nefrologia. Na amostra estudada em nosso serviço, o diagnóstico no momento da internação foi de doença nefrológica primária em 7,3% dos casos (diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica em sete dos oito casos) e doença nefrológica secundária em 92,7% dos casos. Em 81% dos casos de doença nefrológica secundária, os diagnósticos eram compatíveis com dano hipóxico-isquêmico como causa de insuficiência renal aguda: sepse 18,2%, choque séptico 36,4%, choque hipovolêmico 16,4%, pós-operatório de cirurgia cardíaca 9,1%, e DMOS em 0,9% dos casos. Vários estudos demonstraram que o desenvolvimento de insuficiência renal aguda secundária em crianças estava associado a aumento da mortalidade<sup>5,19,21,30,36,37,45</sup>. Em nossa série, o óbito ocorreu em 37 (33,6%) dos 110 pacientes, todos com doença nefrológica secundária<sup>51</sup>. Em relação à taxa de mortalidade, Smoyer *et al*<sup>53</sup> e Zobel *et al*<sup>34</sup> demonstraram em pacientes com insuficiência renal aguda e DMOS que a mortalidade variava de 60 a 100%, mesmo quando tratados com terapia renal substitutiva contínua. Vários autores<sup>28,46,47</sup> destacaram uma relação direta entre o número de órgãos comprometidos e mortalidade. Jha *et al*<sup>55</sup> relataram que, quando três ou mais órgãos estão envolvidos, a taxa de mortalidade se aproximava de 100%, e Alexopoulos *et al*<sup>46</sup> observaram que a taxa de mortalidade, que era de 6% quando o rim era o único órgão envolvido, elevava-se para 30% quando dois órgãos eram afetados e para 67% nos casos de DMOS. Bunchamn *et al*<sup>35</sup> relataram que, como em adultos, a necessidade de terapia dialítica, a gravidade da doença de base, traduzida pela necessidade de administração de aminas vasopressoras, e a evidência de DMOS eram os melhores fatores prognósticos em uma série de 126 crianças com insuficiência renal aguda. No estudo em nosso serviço<sup>51</sup>, a taxa de mortalidade foi de 33,6% e comparou-se favoravelmente com outras séries publicadas<sup>3,21,30,35,38,40,49,50</sup>, apesar de tratar de pacientes gravemente enfermos sob tratamento intensivo. E, embora dos 110 pacientes estudados apenas um tenha tido diagnóstico inicial de DMOS, outros 57 evoluíram com DMOS no curso de sua internação e, dos 37 óbitos observados, 31 (83,8%) ocorreram em pacientes que evoluíram com essa doença. O choque séptico citado

como uma das principais causas de óbito por Chan *et al*<sup>12</sup>, Jha *et al*<sup>55</sup> e Dela Cruz *et al*<sup>25</sup> foi causa de óbito nos seis casos restantes. A explicação para o óbito secundário ao quadro de choque séptico estaria na ocorrência da insuficiência respiratória e síndrome da angústia respiratória, freqüentemente, induzidas pela sepse. Essas condições quase sempre resultam em hipoxemia, hipercarbica e necessidade de ventilação com pressão positiva, fatores que sabidamente reduzem o fluxo sanguíneo renal e o ritmo de filtração glomerular, além de cursarem com alta taxa de mortalidade<sup>47</sup>. Na série estudada em nosso serviço<sup>51</sup>, observa-se que os seis pacientes que evoluíram para óbito com diagnóstico de choque séptico necessitaram de assistência ventilatória e aminas vasopressoras e essas características apresentaram associação estatisticamente significativa com óbito.

### FATORES PROGNÓSTICOS (PROPRIAMENTE DITOS) DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

De acordo com o exposto, fica claro que definir a gravidade do comprometimento renal a partir da identificação de fatores prognósticos não é tarefa fácil. Verifica-se na síntese da literatura sobre o tema uma correlação indiscutível entre a gravidade do paciente e sua doença de base e a intensidade do dano renal<sup>10,19,23,35,38,46</sup>, com o rim se apresentando como uma "vítima" de doenças sistêmicas, tais como sepse, choque ou DMOS<sup>44</sup>. Apesar disso, vários estudos<sup>5,10,19,21,25,35,45,47</sup> apontaram de modo incerto como fatores de gravidade a presença de oligúria e/ou anúria, de hipotensão arterial, a necessidade de ventilação mecânica, de terapia dialítica e os níveis séricos de uréia e creatinina (principalmente valores de pico ou taxa de aumento), além de transferência tardia para serviços especializados, que se apresentou como fator especialmente importante em países em desenvolvimento, como, por exemplo, a Índia<sup>56,57</sup>. Em relação aos níveis séricos de uréia e creatinina, cabe lembrar que na década de 1960, nos primórdios da implementação da diálise para o tratamento de pacientes com insuficiência renal aguda, esses freqüentemente morriam de causas relacionadas à uremia *per se*, hiperpotassemia, alterações no balanço hidroeletrólítico e hemorragia. Atualmente, poucos pacientes morrem de uremia, hiperpotassemia ou outros efeitos diretos da insuficiência renal aguda<sup>32,51</sup>. No entanto, diversos estudos<sup>4,6,30,47,58</sup> identificaram taxas de mortalidade maiores nos pacientes com insuficiência renal aguda, tanto nas unidades de terapia intensiva quanto nas demais unidades hospitalares, refletindo o impacto significativo e independente da insuficiência renal aguda na taxa de mortalidade. Druml<sup>44</sup> considerou a contribuição indireta da insuficiência renal aguda para a morbidade e mortalidade dos pacientes que a apresentam e destacou, nesse sentido, a importância do comprometimento da imunocompetência, aumentando a suscetibilidade a quadros infecciosos. O risco dos pacientes com insuficiência renal aguda pode ser sugerido a partir da observação de características clínicas, freqüentemente descritas em associação



com a gravidade e o prognóstico<sup>5,32,37,45,58</sup>. Dentre essas características, merecem destaque a presença de oligúria e/ou anúria, hipotensão arterial, necessidade de uso de aminas vasopressoras, de ventilação mecânica, de terapia dialítica e presença de DMOS. A associação de anúria e oligúria com prognóstico da insuficiência renal aguda foi observada por diversos autores<sup>6,24,25,32,39,44,55-58</sup>, embora alguns discordem<sup>19,45,49</sup>. Chew *et al*<sup>32</sup>, em revisão da literatura, descreveram a oligúria como fator de maior impacto dentre os parâmetros de gravidade da insuficiência renal aguda. Mendonça *et al*<sup>6</sup>, em um estudo multicêntrico com 348 pacientes maiores de 12 anos, demonstraram a presença de oligúria e a gravidade do comprometimento hemodinâmico como os principais fatores associados à mortalidade. A análise de tal fato pode ter como base as observações de Jayashree *et al*<sup>59</sup>, que consideraram a possibilidade de que a insuficiência renal aguda não-oligúrica traduzisse uma redução menos grave do ritmo de filtração glomerular com melhor preservação da função tubular, o que facilitaria o manuseio hidroeletrólítico dos portadores de insuficiência renal aguda. Tais observações estão de acordo com dois possíveis tipos de lesão tubular, aquele ligado à ação de nefrotoxinas com necrose tubular proximal confluyente com membrana basal intacta e que, habitualmente, se apresenta poliúrico, e aquele secundário a evento hipóxico-isquêmico, que é mais distal e difuso com ruptura focal de membrana basal, não-poliúrico e, portanto, mais grave. A hipotensão arterial e as complicações cardiovasculares foram associadas com prognóstico reservado em vários estudos de pacientes com insuficiência renal aguda<sup>4,5,6,21,22,25,45,30,38,46</sup>. Em muitos desses estudos, a hipotensão foi considerada fator prognóstico independente de mortalidade<sup>5,6,22,24,28,58</sup> e, nos estudos de Mendonça *et al*<sup>6</sup> e de Fernandez *et al*<sup>4</sup>, a gravidade do comprometimento hemodinâmico foi o mais importante fator associado à mortalidade. A justificativa para essa associação (hipotensão arterial e mortalidade) está no fato de que, além de traduzir comprometimento hemodinâmico importante e maior gravidade do paciente tanto do ponto de vista global quanto do ponto de vista renal, a hipotensão arterial poderia resultar ou ser manifestação da DMOS<sup>24,35,53</sup>. Na série estudada em nosso serviço<sup>51</sup>, constatou-se associação estatisticamente significativa entre hipotensão arterial e desfecho com risco de óbito 4,8 vezes maior nos hipotensos. Do ponto de vista nefrológico, quanto maior o grau e duração da hipotensão, maior a gravidade da insuficiência renal aguda, com maior dificuldade para normalização da função renal, maior necessidade de diálise e incremento do risco de óbito<sup>4</sup>. A necessidade de agentes vasopressores foi identificada no estudo de Bunchman *et al*<sup>35</sup> e no estudo de Smoyer *et al*<sup>53</sup> como o maior indicador de mortalidade nos pacientes com insuficiência renal aguda. Obviamente, os pacientes que necessitam de aminas vasopressoras se apresentam habitualmente com instabilidade cardiocirculatória importante e comprometimento do fluxo sanguíneo renal, diminuição da pressão arterial média, comprometimento da perfusão

dos demais órgãos, podendo evoluir para DMOS, com maior risco de óbito<sup>4,35,53</sup>. A insuficiência respiratória aguda ou a necessidade de ventilação mecânica foram apresentadas, na maioria das séries, como fator de mau prognóstico nos pacientes com insuficiência renal aguda<sup>4,5,22,23,25,39,44,45,47,54</sup>. Estudos demonstraram que, em unidades de terapia intensiva, os pacientes que necessitam de terapia dialítica e de ventilação mecânica apresentam altas taxas de mortalidade<sup>4,28</sup>. Para Otukesh *et al*<sup>19</sup>, Lins *et al*<sup>26</sup>, Gallego *et al*<sup>45</sup>, Gong *et al*<sup>21</sup> e Schaefer *et al*<sup>28</sup>, a necessidade de ventilação mecânica provou ser um dos mais importantes fatores prognósticos da insuficiência renal aguda. No estudo de Arora *et al*<sup>39</sup>, a necessidade de assistência ventilatória e a presença de complicações neurológicas foram os dois únicos fatores de risco independentes correlacionados positivamente com a mortalidade. Em nosso estudo<sup>51</sup>, houve necessidade de assistência ventilatória em todos os pacientes que evoluíram para óbito (33,6%) com associação estatisticamente significativa com desfecho. A necessidade de ventilação mecânica reflete a situação crítica dos pacientes estudados comumente associada à hipoxemia e à ventilação com pressão positiva, que são fatores que reduzem o fluxo sanguíneo renal e o ritmo de filtração glomerular<sup>47</sup>. A associação positiva entre necessidade de diálise e mortalidade foi observada por diversos autores<sup>5,19,24,26,32,39,45,57</sup>. Embora a terapia dialítica possa apresentar indicações diferentes nas várias instituições, a gravidade da insuficiência renal aguda poderia explicar essa relação positiva entre necessidade de diálise e desfecho<sup>5,47</sup>. Cabe aqui, no entanto, uma ressalva sobre os critérios clássicos e os critérios atuais de indicação de diálise. Os critérios clássicos eram baseados principalmente em dados laboratoriais que refletiam a gravidade da uremia. A tendência atual é a de indicação precoce de terapia dialítica, ao primeiro sinal de que ela seja necessária. Essa precocidade justifica-se em estudos como o de Sorof *et al*<sup>52</sup> e de Alkan *et al*<sup>60</sup>, que resultaram em obtenção de menores taxas de mortalidade com indicação precoce de terapia renal substitutiva. Na série estudada em nosso serviço<sup>51</sup>, houve associação estatisticamente significativa entre necessidade de terapia dialítica e desfecho com risco de óbito 3,76 vezes maior para os pacientes dialisados. A terapia dialítica foi realizada em 54 (49%) pacientes da amostra e foi indicada tendo por base dados laboratoriais e dados clínicos que traduziam tanto a gravidade da insuficiência renal aguda quanto a do paciente e de sua doença de base e, portanto, maior risco de óbito. Além disso, a análise estratificada sugeriu haver influência da hipotensão arterial sobre o risco de óbito demonstrado para pacientes que necessitaram de terapia dialítica (e que adicionalmente se apresentavam hipotensos), provavelmente, devido à instabilidade hemodinâmica e à maior gravidade do paciente e também da insuficiência renal aguda, levando a aumento da necessidade de diálise e incremento do risco de óbito<sup>4,36,51,54</sup>. No que se refere à insuficiência renal aguda como parte de DMOS, a maioria dos estudos demonstrou o fato óbvio de que a gravi-

dade da doença de base, concomitante a DMOS, era o maior determinante do prognóstico dos pacientes com insuficiência renal aguda<sup>6,24,35-37,44,55</sup>. A relação entre número de órgãos comprometidos e óbito foi observada por vários autores que destacaram que, se três ou mais órgãos ou sistemas estivessem comprometidos<sup>37,47,55</sup>, a taxa de mortalidade variava entre 70 e 100%. Em relação aos níveis séricos de uréia e creatinina, observou-se, entre os vários trabalhos publicados, discordância com autores como Gallego *et al*<sup>5</sup>, Acharya *et al*<sup>57</sup> e Druml<sup>44</sup>, demonstrando associação estatisticamente significativa entre níveis séricos de uréia e creatinina e prognóstico da insuficiência renal aguda, e outros, como Jha *et al*<sup>55</sup>, Alexopoulos *et al*<sup>46</sup> e Groeneveld *et al*<sup>47</sup>, demonstrando tal associação apenas com níveis séricos máximos de creatinina. Há outros<sup>4,28,32</sup> que não demonstraram associação estatisticamente significativa nem com os níveis séricos de uréia, nem com os níveis séricos de creatinina. Nas 110 crianças estudadas em nosso serviço<sup>51</sup>, não se observou associação estatisticamente significativa entre níveis séricos máximos de uréia e creatinina e desfecho. No entanto, houve associação estatisticamente significativa entre níveis séricos mínimos de uréia e creatinina e óbito. Uma possível explicação para que os níveis séricos máximos de uréia e creatinina não se apresentar como marcadores de mau prognóstico pode ser a gravidade dos pacientes estudados resultando em indicação precoce da terapia dialítica, antes que seus níveis se elevem. A hipercalemia, complicação potencialmente importante da insuficiência renal aguda que foi causa comum de óbito para os pacientes com essa doença na década de 1960<sup>25,57</sup>, não tem sido referida como fator prognóstico<sup>28,32</sup>. Em nosso estudo<sup>51</sup>, o aumento de potássio ocorreu em 34 (30,9%) dos 110 pacientes e não se observou associação estatisticamente significativa entre hipercalemia e óbito. Uma explicação para a baixa incidência de hipercalemia seria o uso freqüente de diuréticos e, novamente, a indicação precoce de terapia dialítica<sup>51</sup>, permitindo antecipar e prevenir seus efeitos deletérios em pacientes em situação crítica. O lactato, substância que resulta de metabolismo anaeróbio, apresenta níveis séricos, freqüentemente elevados nos pacientes graves, principalmente em situações de choque quando existe *desequilíbrio* entre oferta e consumo de O<sub>2</sub> secundários a *hipoperfusão* e *hipoxemia*. É normalmente excretado pelo rim e seu acúmulo no sangue assinala a ocorrência de *distúrbios graves* na homeostase. É um dos marcadores de gravidade em pacientes de unidade de terapia intensiva, e quanto maiores seus níveis sanguíneos pior o prognóstico do paciente<sup>61</sup>. No estudo de Fernandez *et al*<sup>4</sup>, que analisou 53 crianças gravemente enfermas (assim como em nosso estudo), observou-se maior taxa de mortalidade associada a níveis séricos elevados de ácido láctico. Em nosso estudo, foram dosados níveis séricos de lactato em 97 das 110 crianças estudadas, observou-se nível sérico elevado em 46 desses pacientes e associação estatisticamente significativa com desfecho. O risco de óbito foi 2,77 vezes maior nesses pacientes. A análise estratificada sugeriu

que o nível sérico elevado de lactato representa fator independente de risco de óbito nos pacientes com insuficiência renal aguda. A escassez de dados sobre essa associação, na literatura pesquisada, representa um novo espaço para pesquisas futuras.

## FUNÇÃO RENAL NO MOMENTO DA ALTA OU DO ÓBITO

A intensidade e duração do dano hipóxico-isquêmico, comum na patogênese da doença nefrológica secundária, contribui para a gravidade da insuficiência renal aguda devido ao desenvolvimento de vasoconstrição renal intensa e à lesão orgânica que pode ocasionar desde disfunção tubular aguda leve até necrose tubular aguda e, nos casos mais graves, necrose cortical aguda<sup>1,10,12</sup>. Segundo Druml<sup>44</sup>, a gravidade do dano renal representa um impacto na normalização da função renal. Dos 110 pacientes estudados em nosso serviço<sup>51</sup>, 39 (35,5%) evoluíram com função renal anormal até o momento da alta ou do óbito e houve associação estatisticamente significativa entre essa e o desfecho. Com base nas informações anteriores, entende-se que a gravidade da doença de base dos pacientes estudados influenciou a gravidade da insuficiência renal aguda e assim dificultou a normalização da função renal.

## CONCLUSÃO

Em síntese, a partir dessa revisão, podem ser feitas as seguintes considerações: a primeira, que está de acordo com a observação de diversos autores<sup>4,23,28,35,44</sup>, seria que a gravidade da doença de base influenciaria a gravidade da doença renal, e conseqüentemente o prognóstico dos pacientes com insuficiência renal aguda; a segunda, relatada também por vários autores<sup>6,30,44,47,62</sup>, seria que a insuficiência renal aguda quando presente agregaria, por si só, um risco maior de óbito a esses pacientes. A primeira consideração (gravidade da doença de base influenciando a gravidade da doença renal) resulta da demonstração em diversos estudos de associação estatisticamente significativa entre hipotensão arterial, necessidade de uso de aminas vasopressoras, necessidade de ventilação mecânica e de terapia dialítica, nível sérico de lactato e presença de DMOS com o desfecho<sup>4,19,23,35,44,53,54</sup>. Além disso, recentemente, Fernandez *et al*<sup>4</sup> demonstraram em um estudo com 53 crianças gravemente enfermas, com insuficiência renal aguda e necessitando de terapia renal substitutiva, taxa de mortalidade de 32,1%, sendo a DMOS a principal causa de óbito (59%). Em nosso estudo<sup>51</sup> com 110 crianças, a taxa de mortalidade foi de 33,6%; 28,2% em DMOS e 5,4% em choque séptico. A segunda consideração (insuficiência renal aguda quando presente agrega, por si só, risco aumentado de óbito ao paciente) resulta da observação de estudos que descreveram a presença de oligúria e/ou anúria como fator de impacto na associação com taxa de mortalidade<sup>6,32</sup> e associação positiva entre necessidade de diálise e mortalidade<sup>5,24,26,32,39,44,46,47</sup>. Vários estudos reforçam essa cor-

relação positiva demonstrando que, quando há necessidade de terapia dialítica, a taxa de mortalidade excede 70%, enquanto a sobrevivência dos pacientes que não requerem diálise se mantém em torno de 50%<sup>42,47</sup>. Além disso, o estudo de Mendonça *et al*<sup>6</sup> identificou taxa de mortalidade três vezes maior nos pacientes com insuficiência renal aguda tanto em unidade de terapia intensiva quanto nas demais unidades hospitalares, reforçando o impacto significativo e independente da insuficiência renal aguda na taxa de mortalidade. Baskin *et al*<sup>62</sup>, em um estudo com 64 crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca (que tinha como objetivo investigar fatores de risco para insuficiência renal aguda), demonstraram taxa total de mortalidade de 21%. Esses autores observaram que essa era estatisticamente maior nos pacientes com insuficiência renal aguda (66,7%) em relação aos pacientes que não a desenvolveram (4,7%). Recentemente, Bailey *et al*<sup>58</sup>, analisando 1.047 crianças (maiores de 1 ano e criticamente enfermas), constataram taxa de mortalidade de 29,6% nos pacientes com insuficiência renal aguda em comparação com taxa de mortalidade de 2,3% nos pacientes sem essa doença. Essas observações foram reforçadas na análise estratificada realizada em nosso estudo que demonstrou associação estatisticamente significativa entre necessidade de terapia dialítica e óbito e entre manutenção da função renal alterada e óbito<sup>51</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
- Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 183-188.
- Bailey D, Phan V, Litalien C *et al*. Risk factors of acute renal failure in critically ill children. A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 29-36.
- Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC *et al*. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1473-1477.
- Gallego N, Pérez-Caballero C, Gallego A *et al*. Prognosis of patients with acute renal failure without cardiopathy. *Arch Dis Child* 2001; 84: 258-260.
- Mendonça A, Vincent JL, Suter PM *et al*. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915-921.
- Wan L, Bellomo R, Giantomasso DD, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 946-502.
- Bresolin NL, Freddi NA. Insuficiência renal aguda no período neonatal. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 7*, Sarvier: São Paulo, 2002, pp 386-396.
- Akil I, Yüsel H, Coskun S *et al*. Fulminant meningococemia and acute renal failure in a 3-year-old boy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 237-239.
- Andreoli SP. Management of acute renal failure. In Barrat MT, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1998, pp 1119-1133.
- Bresolin NL, Carvalho FLC, Goes JEC *et al*. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 625-627.
- Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-59.
- Goes JEC, Flores AC, Bresolin NL *et al*. Síndrome de lise tumoral. *Rev Bras Ter Intensiva* 2003; 14: 103-106.
- Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *N Horizons* 1995; 3: 597-607.
- Muller T, Bidmon B, Pichler P *et al*. Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 97-99.
- Lameire N, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Practice & Research* 2004; 18: 21-36.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
- Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-885.
- Otukesh H, Hoseini R, Hooman N *et al*. Prognosis of acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1873-1878.
- Batista PBP, Santos OFP. Prognóstico da insuficiência renal aguda. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia Clínica e Tratamento*, Sarvier: São Paulo, 1997, pp 333-350.
- Gong WK, Tan HF, Foong PP *et al*. Eighteen years experience in pediatric acute dialysis: analysis of predictors of outcome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 212-215.
- Lohr JW, McFarlane MJ, Grantham JJ. A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 11: 254-259.
- Firmat J, Zucchini A, Martin R, Aguirre C. A study of 500 cases of acute renal failure (1978-1991). *Ren Fail* 1994; 16: 91-99.
- Lião F, Gallego A, Pascual J *et al*. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993; 63: 21-31.
- Dela Cruz CM, Pineda L, Rogelio G, Alano F. Clinical profile and factors affecting mortality in acute renal failure. *Ren Fail* 1992; 14: 161-168.
- Lins RL, Elseviers M, Daelemans R *et al*. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 53: 10-17.
- Douma CE, Redekop WK, Van Der Meulen JHP *et al*. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 111-117.
- Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F *et al*. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 1991; 17: 19-24.
- Mentser M, Bunchman T. Nephrology in the pediatric intensive care unit. *Semin Nephrol* 1998; 18: 330-340.
- Fargason CA, Langman CB. Limitations of the pediatric risk of mortality score in assessing children with acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 703-707.
- Lowrie LH. Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 6-12.
- Chew SL, Lins RL, Daelemans R, De Broe ME. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 101-107.
- Plötz FB, Hulst HE, Twisk JWR *et al*. Effect of acute renal failure on outcome in children with severe septic shock. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1177-1181.
- Metnitz PG, Krenn CG, Seltzer H *et al*. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-2058.
- Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE *et al*. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1067-1071.
- Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49: 91-95.
- Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JCM. Acute renal failure a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 893-900.
- Hodson EM, Kjellstrand CM, Mauer SM. Acute renal failure in infants and children: outcome of 53 patients requiring hemodialysis treatment. *J Pediatr* 1978; 93: 756-761.



39. Arora P, Kher V, Rai PK *et al.* Prognosis of acute renal failure in children: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 153-155.
40. Strazdins V, Watson AR, Harvey B. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: european guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 199-207.
41. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30: 33-37.
42. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 468-475.
43. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514.
44. Druml W. Prognosis of acute renal failure 1975-1995. *Nephron* 1996; 73: 8-15.
45. Gallego N, Gallego A, Pascual J *et al.* Prognosis of children with acute renal failure: a study of 138 cases. *Nephron* 1993, 64: 399-404.
46. Alexopoulos E, Vakianis P, Kokolina E *et al.* Acute renal failure in a medical setting: changing patterns and prognostic factors. *Ren Fail* 1994; 16: 273-284.
47. Groeneveld ABJ, Tran DD, van der Muelen J *et al.* Acute renal failure in medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 1991; 59: 602-610.
48. Reznik VM, Griswold WR, Peterson BM *et al.* Peritoneal dialysis for acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 715-717.
49. Riyuzo MC, Barbarini LC, Macedo CS *et al.* Análise retrospectiva de 57 crianças com insuficiência renal aguda tratadas com diálise peritoneal. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 10-18.
50. Carvalho MF, Teles JrM, Manissadjian A. Insuficiência renal aguda – análise de 49 casos admitidos em unidade de terapia intensiva. *Pediatria (São Paulo)* 1982; 4: 46-50.
51. Bresolin NL. *Prognóstico de crianças portadoras de insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva* (Tese). Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.
52. Sorof JM, Stromberg D, Brewer ED *et al.* Early initiation of peritoneal dialysis in children after surgical repair of congenital heart disease. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 641-645.
53. Smoyer WE, McAdams C, Kaplan BS, Sherbotie JR. Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1401-1409.
54. Zobel G, Kuttning M, Ring E, Grubbauer HM. Clinical scoring systems in children with continuous extracorporeal renal support. *Child Nephrol Urol* 1990; 10: 14-17.
55. Jha V, Malhotra HS, Sakhuja V, Chugh KS. Spectrum of hospital-acquired acute renal failure in the developing countries – Chandigarh Study. *Q J Med* 1992; 83: 497-505.
56. Kandoth PW, Agarwal GJ, Dharnidharka VR. Acute renal failure in children requiring dialysis therapy. *Indian Pediatr* 1994; 31: 305-309.
57. Acharya UTN, Singla PN, Singh RG *et al.* Outcome of dialysed patients with acute renal failure. *Indian Pediatr* 1996; 33: 387-390.
58. Bailey D, Phan V, Litalien C *et al.* Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 29-35.
59. Jayashree G, Dutta AK, Sarma MS, Saili A. Acute renal failure in asphyxiated newborns. *Indian Pediatr* 1991; 28: 19-23.
60. Alkan T, Akcevin A, Türkoglu H *et al.* Postoperative prophylactic peritoneal dialysis in neonates and infants after complex congenital cardiac surgery. *ASAIO* 2006; 52: 693-697.
61. Fluid therapy and medications. In American Heart Association (ed). *Fighting Heart Disease and Stroke. Pediatric Advance Life Support*, Dallas: Association, 1997, pp 6-7.
62. Baskin E, Saygili A, Harmanci K *et al.* Acute renal failure and mortality after open-heart surgery in infants. *Ren Fail* 2005; 27: 557-560.



## REEDUCAÇÃO MICCIONAL NA CRIANÇA PORTADORA DE DISFUNÇÕES DO APARELHO URINÁRIO INFERIOR

Rejane de Paula Meneses

Daniele Braga



### CONCEITOS

Denominamos reeducação miccional um programa que abrange terapia comportamental, treinamento com *bio-feedback* de assoalho pélvico e fluxometria, para desenvolver um padrão de armazenamento e esvaziamento vesical o mais próximo possível do normal. Esse programa deve ser individualizado de acordo com o perfil clínico e urodinâmico, é indicado para crianças e adolescentes portadores de disfunções do aparelho urinário inferior, em geral acima de 4 anos de idade ou desde que haja plenas condições de aprendizado, pois a reeducação miccional é um processo cognitivo que envolve aspectos voluntários, educativos e psicológicos da função vesicoesfincteriana. A criança aprende a perceber e corrigir os sinais vesicais e uretrais, processando respostas adequadas em cada momento do ciclo enchimento-esvaziamento vesical. O sucesso da terapia depende da compreensão e do conhecimento da natureza das disfunções do aparelho urinário inferior, assim como da motivação e participação do paciente e dos familiares<sup>1,2</sup>.

A classificação e a terminologia das disfunções do aparelho urinário inferior pela Sociedade Internacional de Continência na Infância (ICCS) baseiam-se em dados clínicos e urodinâmicos para crianças neurologicamente normais, definindo que a incontinência resultante de uma disfunção na fase de enchimento é chamada de síndrome de urgência-incontinência e a incontinência que resulta de uma disfunção na fase de esvaziamento é chamada de disfunção miccional<sup>3</sup>.

A **síndrome de urgência e urgência-incontinência** caracteriza-se clinicamente por episódios frequentes de urgência devido à hiperatividade involuntária do detrusor durante a fase de enchimento vesical. Acompanha-

se de manobras retentoras (*squatting*), com aumento voluntário da atividade dos músculos do assoalho pélvico (*guarding reflex*), a fim de postergar a micção e minimizar os escapes de urina. Têm sido utilizados os termos bexiga instável ou instabilidade vesical.

Os sintomas variam de acordo com a intensidade, a frequência das contrações do detrusor e a eficiência do assoalho pélvico: polaciúria, perdas urinárias diurnas e/ou noturnas, noctúria e dores suprapúbicas. O hábito de se opor a todo desejo miccional com a contração voluntária do assoalho pélvico também pode levar a um adiamento impróprio da defecação com a ocorrência de constipação e encoprese. A fase de esvaziamento em geral é normal, mas a contração do detrusor durante a micção pode ser de alta pressão, atingindo rapidamente o fluxo máximo (micção explosiva).

A **síndrome de urgência e disfunção miccional** é um transtorno que afeta o enchimento e o esvaziamento vesical, cursa com infecção do trato urinário recorrente, instabilidade de detrusor e disfunção de assoalho pélvico por manobras de contenção repetidas, evoluindo para um padrão de micção incompleta.

Longos períodos de hiperatividade dos músculos do assoalho pélvico levam à postergação da micção, e o desejo de urinar não é mais percebido, passa a ocorrer escapes urinários frequentes e esvaziamento vesical incompleto. Quanto mais intensa a atividade muscular de assoalho pélvico, maior a pressão intravesical e a pressão de abertura da uretra no momento da micção. Essa condição é muitas vezes interpretada como melhora clínica, já que ocorrem menos escapes urinários, sendo fator de risco para o aparelho urinário superior (hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatrizes renais), es-

tando freqüentemente associada às alterações anatômicas de aparelho urinário inferior (trabeculação, espessamento da parede vesical, sáculas, divertículos e deformidades uretrais tipo uretra em "pião").

A micção torna-se obstrutiva e ocorrem infecções do trato urinário recorrentes, pela presença de resíduo pós-miccional e pelo turbilhonamento da urina que chega até o meato uretral e retorna levando consigo microrganismos periureterais. Clinicamente, pode-se manifestar com irritações vulvares persistentes que ocorrem devido a uma umidade constante. Constipação intestinal e dificuldade de esvaziamento da ampola renal com encoprese estão freqüentemente associadas<sup>4-10</sup>.

Essa situação tem sido descrita como disfunção de assoalho pélvico que seria secundária à hiperatividade do detrusor. Um quadro mais complexo levando à deterioração da função renal e acompanhando-se freqüentemente de um componente psicológico ou comportamental tem sido designado de síndrome de Hinman ou bexiga neurogênica não-neurogênica ou bexiga instável complicada.

A **disfunção miccional** é um transtorno na fase de esvaziamento vesical cujo denominador comum é a hiperatividade ou o relaxamento incompleto dos músculos do assoalho pélvico durante a micção, produzindo uma obstrução funcional ao fluxo urinário, em geral reduzido e com padrões fluxométricos alterados. Uma curva plana ou achatada pode significar obstrução funcional de uretra por hiperatividade de esfíncter estriado, e uma curva com tempo de hesitação prolongado antes de iniciar a micção, uma dificuldade de abertura do colo vesical. A diferença entre o padrão miccional rítmico interrompido (*staccato voiding*) e a micção fracionada é a condição do detrusor no momento da interrupção do fluxo. Em ambos casos, a duração do fluxo urinário é prolongada e o esvaziamento vesical tende a ser incompleto e clinicamente se observa incontinência, constipação e infecção do trato urinário principalmente relacionada ao resíduo pós-miccional.

Na micção tipo *staccato voiding*, ocorre uma seqüência de acontecimentos a partir de contrações de assoalho pélvico durante a micção, resultando em elevações da pressão vesical e interrupções do fluxo urinário, seguida de queda da pressão vesical e relaxamento do assoalho pélvico com restabelecimento do fluxo urinário. Esse padrão é semelhante à incoordenação vesicoesfincteriana encontrada nas bexigas neurogênicas, que tem sido designado dissinergia nas condições não-neurogênicas.

Na micção fracionada também ocorre uma seqüência de acontecimentos a partir da hipocontratilidade do detrusor. Não havendo pressão necessária para realizar a micção, a criança exerce voluntariamente aumento de pressão abdominal a fim de promover aumento na pressão vesical para restabelecer o fluxo urinário. Esse esforço abdominal acarreta aumento simultâneo na atividade do assoalho pélvico dificultando o esvaziamento vesical<sup>3,11-13</sup>. A freqüência das micções diminui, a capacidade vesical aumenta e a incontinência urinária ocorre por transbordamento ou por urgência pela tendência a postergar as dificultosas micções. A bexiga hipo/acon-

trátil ou *lazy bladder syndrome* resultaria de uma disfunção miccional a longo prazo com retenção urinária crônica e descompensação do detrusor que, cada vez menos contrátil, perde a sensação de repleção vesical, e o aumento da pressão abdominal é o único meio de tornar a micção possível.

## PROGRAMA DE REEDUCAÇÃO MICCIONAL

De acordo com a classificação exposta acima fica mais fácil a compreensão das dificuldades miccionais. Essa classificação didática nem sempre é de fácil definição, pois é permeada de dados clínicos subjetivos, de manifestações urodinâmicas de intensidade variável, de componentes psicológicos e comportamentais que nem sempre permitem a realização das avaliações em condições adequadas. É o tempo de acompanhamento, o vínculo com a criança e as avaliações repetidas que permitem que possamos realizar um trabalho conjunto, com ações que visam modificar os comportamentos não compatíveis com uma função vesicoesfincteriana normal.

Dificilmente podemos esperar que apenas uma das ações que compõem o programa de reeducação miccional possibilite a cura das disfunções do aparelho urinário inferior, pois em geral envolve a fase de enchimento e, primária ou secundariamente, a fase de esvaziamento, assim como a eliminação de fezes, já que a musculatura do assoalho pélvico sustenta ambas as estruturas.

Hoje, a tendência é utilizar um termo mais amplo e genérico, a síndrome das eliminações. Sendo motivo de grande estresse familiar, pois, além das dificuldades de continência urinária diurnas e/ou noturnas, da recorrência de infecção do trato urinário, também pode ser a causa de refluxo vesicoureteral e danos renais permanentes. Portanto, uma abordagem abrangente e cuidadosa realizada por profissionais habilitados está bem justificada.

As sessões de reeducação miccional são inicialmente semanais, depois quinzenais, mensais e outros intervalos, de acordo com a evolução. Acreditamos que ainda não há cultura nem motivação suficiente para que crianças e familiares realizem todas as orientações, exercícios e controles em domicílio de forma regular, sem um apoio efetivo de profissionais, pois todas as questões que envolvem disciplina e mudanças de comportamento exigem persistência e motivação. Além disso, o conhecimento anatômico e funcional do aparelho urinário e perineo é indispensável para realização do *biofeedback*.

Os principais objetivos do programa são: conscientização das dificuldades e formas de corrigir, dar condições de continência urinária e de eliminação adequada da urina e fezes, corrigir irregularidades miccionais e reduzir a pressão intravesical na micção. Esses objetivos, em geral, permitem evitar as infecções do trato urinário recorrentes, prevenir ou corrigir eventual refluxo vesicoureteral evitando dano renal e criar condições sociais mais adequadas com melhora significativa da autoestima.

Em relação aos resultados obtidos com a terapia comportamental e condicionamento, exercícios de assoalho pélvico e *biofeedback* no tratamento das disfunções do aparelho urinário inferior, é unânime na literatura<sup>14-26</sup> o benefício encontrado em relação a sintomas, frequência de infecção do trato urinário e regressão do refluxo vesicoureteral, no entanto, a falta de padronização dos critérios diagnósticos, da terminologia, dos critérios de inclusão, da composição dos protocolos e da metodologia do *biofeedback*<sup>27</sup> dificultam as revisões sistemáticas e a realização de estudos randomizados. Também, o fato de se dedicar maior atenção ao problema já é um forte determinante de sucesso do tratamento, seja *biofeedback* por fluxometria, por eletromiografia de assoalho pélvico, por pressão de detrusor ou de esfíncter anal<sup>28</sup>.

Ensaio clínico, que desejem avaliar as intervenções sobre as disfunções do aparelho urinário inferior, deveriam utilizar dados provenientes de estudos urodinâmicos, estudos de imagem e medidas clínicas para maior precisão do grupo a ser investigado<sup>29</sup>. O estudo urodinâmico oferece melhor compreensão sobre a capacidade de armazenamento e esvaziamento vesical, direcionando melhor o trabalho a ser realizado no programa de reeducação miccional, além de ser um meio poderoso de *biofeedback* por si mesmo, já que o paciente e seus familiares observam na tela do computador as peculiaridades da disfunção e a reação diante das alterações<sup>30</sup>.

## COMPOSIÇÃO DO PROGRAMA

### AValiação da Capacidade Cognitiva

É preciso que a criança apresente capacidade de aprendizagem e maturidade mínima suficientes para que possa compreender e aplicar de forma satisfatória as orientações do programa.

### CONscientização e Aprendizado

A partir da conscientização ocorre o aprendizado. A conscientização por meio de noções anatômicas e fisiológicas do aparelho urinário e perineo visam desenvolver a consciência corporal, a percepção da função de comando do esfíncter, o conhecimento da função de armazenamento e a eliminação de urina e fezes. É necessário que a criança conheça os padrões de normalidade e as características individuais de sua disfunção.

As intervenções comportamentais consistem em orientações específicas concebidas para alterar a relação entre os sintomas da criança e seu comportamento para aliviar as manifestações urinárias. Essas intervenções são mais eficazes quando a criança compreende os motivos que a levaram a ter entrado no programa e a partir daí é possível estabelecer metas.

Procura-se utilizar um material didático adaptado para a idade da criança ou adolescente, com linguagem simples e clara, dando abertura para que questionamentos e curiosidades venham à tona. Saber escutar não só os pais mas também a criança é fundamental.

O reconhecimento do assoalho pélvico, da atividade voluntária, da localização e da visualização por meio

de desenhos ou espelho e autopalpação dos ísquios e do núcleo tendíneo do perineo é que garante o bom desempenho do *biofeedback*.

É importante conhecer o contexto psicossocial e familiar, o modo de aprendizagem na aquisição da continência, o caráter primário ou secundário, os hábitos de vida, o comportamento familiar em relação às funções de eliminação e sexualidade, a consciência corporal da criança e a repercussão dos sintomas sobre a autoestima, o ambiente escolar e familiar.

## REGISTRO CLÍNICO

O registro detalhado dos sinais e sintomas, no início e no acompanhamento, permite a avaliação do progresso obtido a cada sessão.

Informações detalhadas sobre os hábitos miccionais e intestinais são fundamentais não só para o diagnóstico, mas também para o delineamento do tratamento e apreciação do resultado terapêutico<sup>31</sup>. É comum uma falsa interpretação dos sinais e sintomas por parte de familiares, profissionais e educadores, que muitas vezes consideram suas atitudes a preguiça, a falta de atenção, o transtorno psicológico ou mesmo podem passar despercebidos, já que as crianças com disfunção não conhecem os padrões de normalidade.

Um **diário miccional** detalhado auxilia na obtenção de informações sobre a frequência das micções, horários e características das ocorrências, dos episódios de enurese noturna (um ou mais episódios na mesma noite) ou noctúria, dos escapes urinários diurnos e da urgência miccional. Permite também observar as características da micção (hesitante, explosiva, fracionada ou interrompida, com ou sem esforço abdominal), a postura no momento da micção e a ocorrência de manobras retentoras ou *squatting* (cruzar as pernas, saltitar, compressão pubiana ou pinçamentos de genitais, compressão de perineo com o calcâneo em posição de cócoras ou atitude de Vincent). Outros acontecimentos, como dores abdominais ou em região suprapúbica, constipação intestinal, encoprese ou resíduo fecal e infecção do trato urinário, podem ser registrados. Deve-se conhecer e registrar os antecedentes familiares e pessoais de anomalias neurológicas, urológicas, do desenvolvimento psicomotor, exames realizados e tratamentos prévios.

O **exame físico** pode revelar fatos esclarecedores no diagnóstico diferencial com distúrbios orgânicos neurológicos ou urológicos. Se possível, deve-se assistir a uma micção, colher urina, realizar uma fita urinária e observar manchas, umidade ou resíduos de fezes nas roupas. Observar a presença de globo vesical, fecalomas e nos órgãos genitais e meato uretral: fimose, postite ou vulvite (halo eritematoso perivulvar característico), lesões tipo maceração em perineo, aderências prepuciais ou sinéquias de pequenos lábios. O exame neurológico visa eliminar um disrafismo oculto cursando com anomalia visível da linha mediana posterior (pêlos, fosseta, angioma, lipoma, apêndice caudal ou escoliose), anomalias ortopédicas (pés tortos, alterações em membros inferiores), alterações tróficas, anomalias de força mus-



cular segmentar, amiotrofia ou alterações nos reflexos tendíneos ou bulbossacrais, distúrbios de sensibilidade em períneo ou em membros inferiores. O toque retal permite avaliar a sensibilidade do canal anal, o tônus do esfíncter, a contração e o relaxamento voluntário ou a existência de fecaloma.

#### INDIVIDUALIZAÇÃO DO PROGRAMA

Estabelecer um foco de ação garante melhor resultado. A individualização do programa é baseada no perfil e na idade da criança, no diagnóstico (características clínicas e urodinâmicas – classificação da ICCS) e no conhecimento das repercussões anatômicas sobre o aparelho urinário (dilatação pielocalicinal, refluxo vesicoureteral, cicatrizes renais, resíduo pós-miccional, uretra em “pião”, trabeculação ou espessamento de parede vesical indicando obstrução infravesical).

#### CINESIOTERAPIA DO ASSOALHO PÉLVICO

Kegel foi o primeiro a introduzir os exercícios para o fortalecimento do assoalho pélvico, no tratamento da incontinência funcional feminina<sup>apud30</sup>. Baseia-se no princípio de que contrações voluntárias do assoalho pélvico aumentam a força muscular e a continência pela ativação da atividade do esfíncter uretral e pela promoção de um melhor suporte do colo vesical, estimulando contrações reflexas desses músculos durante as atividades diárias que geram estresse<sup>32</sup>.

Atividades de conscientização ou propriocepção musculares são realizadas antes de iniciar os exercícios do assoalho pélvico. Na criança, é necessária uma adaptação técnica, já que a fisiopatologia das disfunções é diferente da incontinência feminina e não se trata somente de melhorar o suporte das estruturas pélvicas e abdominais.

No início e durante a evolução, avalia-se o desempenho (tônus) muscular do assoalho pélvico por meio da escala de graduação digital, posicionando-se o paciente em decúbito lateral para evitar interferência da atividade de glúteo e abdominal<sup>19</sup>. Classifica-se em grau 0 na ausência de contração muscular, grau 1 quando houver vibração, grau 2 contração fraca, grau 2+ contração fraca com deslocamento, grau 3 contração moderada com deslocamento, grau 3+ contração forte com deslocamento. Pode-se também realizar teste de exaustão e resistência.

Deve ser observada a postura no momento da micção, orientando-se apoio para os pés e adaptador de assento para crianças menores.

#### BIOFEEDBACK DE ASSOALHO PÉLVICO

*Biofeedback* é definido como uma técnica de treinamento que permite ao indivíduo conseguir controle voluntário sobre as funções do sistema muscular ou nervoso autônomo usando-se um dispositivo que forneça estímulos visuais e auditivos. Assim, um programa audiovisual orienta os exercícios voluntários de contração e relaxamento de assoalho pélvico, fornecendo informação instantânea sobre a função de determinado grupo

muscular, possibilitando o reconhecimento anatômico da musculatura que envolve esfíncter e ampola retal e modulação voluntária e consciente para padrões fisiológicos. Em programação de tempo de repouso, a contração pode ser pré-definida mas deve ser modificada de acordo com cada caso e com a evolução<sup>2</sup>.

Inicialmente, foi desenvolvida a técnica de *biofeedback* urodinâmico com visualização da atividade do detrusor, da musculatura do assoalho pélvico e da fluxometria<sup>33</sup>, no entanto, a introdução de sonda a cada sessão limitou sua prática corrente. Por isso, utiliza-se o *biofeedback* eletromiográfico, com eletrodos de superfície, colados em períneo e abdome, acoplado ou não ao registro de pressão abdominal por meio do balão retal<sup>34</sup>.

Ao desenvolver a percepção dos diferentes grupos musculares perineais por meio do *biofeedback*, o paciente controla voluntariamente tais estruturas, adquirindo a possibilidade de exercitá-los. Técnicas de relaxamento de assoalho pélvico facilitam a micção e técnicas de reforço muscular e proprioceptivo da continência promovem contenção e facilitam o enchimento vesical<sup>1,32</sup>.

As crianças com bexiga hipocontrátil aprendem a urinar com esforço abdominal e relaxamento simultâneo do assoalho pélvico, possibilitando uma micção mais completa possível, mesmo que fracionada. Crianças com bexiga hiperativa devem aprender a encontrar o equilíbrio entre a continência ou contenção, reconhecendo as sensações vesicais e tentando inibir as contrações do detrusor. Havendo hiperatividade do assoalho pélvico durante a micção, devem aprender a relaxar a fim de promover melhor esvaziamento.

Os exercícios de interrupção do jato urinário durante a micção não são recomendados nesses casos. Os casos de incontinência de estresse são raros em crianças, portanto, em poucos casos o *biofeedback* é realizado visando aumentar o tônus muscular.

Havendo alterações estruturais, como refluxo vesicoureteral, cicatrizes renais, trabeculação e divertículos vesicais ou deformidades uretrais, é importante promover o restabelecimento de fluxo urinário à baixa pressão vesical, visando à regressão do refluxo vesicoureteral e à proteção do aparelho urinário superior.

#### FLUXOMETRIA E VERIFICAÇÃO DE RESÍDUO PÓS-MICCIONAL

A maioria das crianças em programa de reeducação miccional apresenta um padrão de micção obstrutivo. A fluxometria é um procedimento simples e não-invasivo que quando realizada a cada sessão permite registrar a atividade muscular durante a micção, observar a qualidade da micção através do aspecto da curva e intensidade do fluxo urinário, corrigir as atitudes inadequadas e as dificuldades durante a micção. Apesar de nem sempre ser possível, o objetivo é a obtenção de uma desejada curva de micção normal clássica, que é contínua, suave e com forma de sino, mas um bom esvaziamento vesical é necessário e deve ser persistentemente avaliado, de preferência por meio da ultra-sonografia pós-miccional imediata.



## CONDICIONAMENTO – AGENDA DE REGISTROS

O registro dos acontecimentos (horários das micções, escapes, enurese noturna, noctúria, evacuações) permite condicionar os intervalos ideais entre as micções, a ingestão líquida e o horário para evacuar. A cada sessão, as orientações podem ser individualizadas: crianças com dificuldades de esvaziamento necessitam de micções mais prolongadas ou em dois tempos em posição relaxada (apoio nos pés, abertura de membros inferiores, postura, adaptador de assento para crianças pequenas), com intervalos mais regulares, aprendendo a não adiar a micção e a reconhecer a primeira sensação, respondendo sem espera em vez de ignorar<sup>35</sup>. Havendo urgência miccional e polaciúria, procuram-se aumentar os intervalos entre as micções, de forma gradativa, até obter um intervalo miccional de aproximadamente 3 horas<sup>36</sup>, com ingestão de líquidos a cada micção. Muitas crianças evitam ingerir líquidos para evitar os escapes. É importante definir tarefas, responsabilidades e metas até a próxima sessão. Gradualmente, procura-se normalizar a frequência miccional.

## CONTROLE DA CONSTIPAÇÃO E/OU ENCOPRESE

Por meio de mudanças nos hábitos alimentares, exercícios específicos durante as sessões de *biofeedback* são aplicados na rotina diária a fim de promover melhor esvaziamento da ampola retal (esforço abdominal adequado e relaxamento de assoalho pélvico no momento da defecação), condicionamento de horários, percepção e respeito ao reflexo gastrocólico e eventual uso de fármacos.

A constipação intestinal é muito comum nas crianças portadoras de disfunções do aparelho urinário inferior<sup>37,38</sup> e o acúmulo de fezes, por efeito mecânico, modifica a dinâmica do aparelho urinário, comprimindo a base e o trígono vesical, sendo a encoprese um sinal de alerta<sup>7,39</sup>. A alta incidência de infecções do trato urinário em meninas com constipação tem sido atribuída à migração de agentes enteropatogênicos a partir de resíduos fecais, fator mecânico a partir da distensão retal, alterações comportamentais e mais recentemente sugere-se que algumas crianças com constipação grave podem apresentar neuropatia que afeta os sistemas urinário e colônico<sup>40</sup>.

## APOIO PSICOLÓGICO E MOTIVACIONAL

Cada criança é diferente por sua natureza, sua história, seus antecedentes e sua disfunção. Este trabalho deve ser realizado de preferência com profissional habilitado e conhecedor dos estigmas preexistentes: sentimento de incompreensão, comprometimento da auto-estima, falta de aquisição dos padrões de normalidade miccional, falta de reconhecimento de seus sintomas como dificuldades a serem tratadas e não a serem interpretados como preguiça, manipulação ou distração.

Procura-se identificar as dificuldades familiares, escolares, cognitivas e suas repercussões no comporta-

to e na auto-estima. É necessário motivar a cada sessão, responsabilizar desculpabilizando, desdramatizar sem banalizar e envolver os pais mantendo a autonomia da criança. São comuns as atitudes de insegurança, ansiedade, negação ou falta de envolvimento com o tratamento.

## ACOMPANHAMENTO MÉDICO

É necessário estar atento a indicações e adequações dos fármacos, controles evolutivos clínicos e por meio de exames. As opções de fármacos nas disfunções do aparelho urinário inferior são limitadas e durante o programa de reeducação miccional procura-se minimizar ou mesmo interromper o uso das drogas.

O anticolinérgico mais utilizado é o cloridrato de oxibutinina, que reduz a pressão intravesical e a amplitude das contrações do detrusor, aumentando a capacidade vesical<sup>41-43</sup>. A utilização da oxibutinina em doses adequadas e progressivas, com boa indicação e sob controle médico, é segura e eficaz<sup>44</sup>. Um novo antimuscarínico, a tolterodina, parece ter a mesma eficácia que a oxibutinina, com melhor tolerância<sup>45,46</sup>. O uso indiscriminado de anticolinérgicos deve ser evitado, pois atua apenas na fase de armazenamento vesical, podendo majorar os transtornos de esvaziamento – resíduo pós-miccional e constipação intestinal. Indicamos a manutenção do tratamento anticolinérgico nos casos em que haja refluxo vesicoureteral associado à hiperatividade vesical. O uso de anticolinérgicos dificulta a interpretação dos resultados do programa de reeducação miccional<sup>47</sup>, no entanto, na vigência de contrações vesicais intensas, o resultado do *biofeedback* para corrigir a disfunção do assoalho pélvico também fica comprometido. Talvez, nesses casos, deva-se optar por minimização de dose.

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos têm sido indicados nas disfunções miccionais baseando-se no fato de haver uma distribuição de receptores alfa no colo vesical e uretra proximal e beta-adrenérgicos no corpo da bexiga. A estimulação desses receptores acarreta contração da musculatura lisa do colo e uretra, com aumento da resistência ao fluxo urinário, e o antagonismo por meio dos bloqueadores alfa-adrenérgicos resultam em relaxamento e queda da resistência cervicouretral, promovendo melhor esvaziamento vesical. A nova geração de bloqueadores alfa-adrenérgicos, com maior seletividade e menos efeitos colaterais, difundiu o uso no tratamento da hiperplasia benigna de próstata e nas disfunções miccionais da criança<sup>48,49</sup>. Em casos de micção obstrutiva com importantes repercussões, indica-se essa associação no início do programa de reeducação miccional.

A profilaxia de infecções do trato urinário com fármacos como a nitrofurantoína, ácido nalidíxico ou sulfas é mantida durante todo o período do programa em crianças portadoras de refluxo vesicoureteral. Crianças que não apresentam refluxo vesicoureteral são orientadas em relação à aderência ao programa de reeducação miccional e a profilaxia é interrompida após algumas semanas, havendo boa avaliação de resultados.

## CONCLUSÃO

As disfunções do aparelho urinário inferior são freqüentes na criança e são causa de incontinência urinária funcional, infecções do trato urinário, refluxo vesicoureteral e cicatrizes renais. Os diversos sinais e sintomas devem ser devidamente valorizados e pesquisados. A exploração urodinâmica tem o mérito de classificar as disfunções, sendo importante na individualização do tratamento, e pode ser realizada com tranqüilidade desde que se ofereça um preparo psicológico prévio. É sempre necessário descartar as obstruções anatômicas, neurológicas ou urológicas e outras causas de poliúria ou mesmo enurese noturna monossintomática<sup>50-52</sup>.

O resultado do tratamento não é imediato e requer compreensão, flexibilidade, motivação, conscientização e paciência por parte da criança, familiares e profissionais. Sofre interferência de fatores sociais, econômicos e culturais, mas, cumprindo-se um protocolo metódico, os resultados são favoráveis na maioria dos casos.

A reeducação miccional é excelente alternativa de tratamento, principalmente quando a disfunção do assoalho pélvico tem papel preponderante na gênese da sintomatologia e nas conseqüências nefastas ao aparelho urinário.

A correlação entre as disfunções do aparelho urinário inferior na infância e na fase adulta torna ainda mais interessante a prática da reeducação miccional devido ao caráter duradouro, que visa corrigir os automatismos e hábitos miccionais responsáveis pela persistência da disfunção a longo prazo. Não se propõe a competir com a farmacoterapia, que atua no comportamento involuntário das disfunções; no entanto, é possível minimizar o interromper o uso das drogas na maioria dos casos. A criança passa a ter percepção de atitudes voluntárias, do comando de seu esfíncter, aprende a reconhecer seus desejos, a satisfazê-los e torná-los socialmente adequados.

Crianças portadoras de bexiga instável, na sua grande maioria, já apresentaram pelo menos um episódio de infecção do trato urinário e o refluxo vesicoureteral ocorre em 20 a 50% dos casos<sup>5,6</sup>, principalmente se houver dissinergia de assoalho pélvico associada.

A freqüente associação de refluxo vesicoureteral com as disfunções e a freqüência de cicatrizes renais podendo levar à insuficiência renal crônica justificam a investigação em todos os casos. A resolução ou redução do grau do refluxo vesicoureteral é um dos objetivos do tratamento. Pelo risco de falha cirúrgica, com recorrência do refluxo vesicoureteral, demonstrado inclusive nas cirurgias endoscópicas com deslocamento do material implantado, a indicação cirúrgica fica reservada eventualmente após um período de tratamento clínico.

O tratamento das disfunções nem sempre é curativo e tem objetivos sociais, de proteção do aparelho urinário superior, de restabelecer um padrão miccional mais próximo possível do normal, além de resgatar a autoestima das crianças que convivem durante anos com situações socialmente inaceitáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKenna PH, Anthony Herndon CD, Connery S *et al.* Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *J Urol* 1999; 162: 1056-1063.
2. Colombe M. Conduite de la reeducation vesicoesphincterienne dans la prise en charge des troubles mictionnels. *Arch Pediatr* 2002; 9: 535-538.
3. Norgaard JP, Van Gool JD, Hjälmäs K *et al.* For International Children's Continence Society Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *Br J Urol* 1998; 81: 1-16.
4. Himsl KK, Hurwitz RS. Pediatric urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 283-293.
5. Mayo ME, Burns MW. Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 1990; 65: 641-645.
6. Koff SA. Evaluation and management of voiding disorders in children. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 769-775.
7. Allen TD. Dysfunctional voiding. In Retik AB, Cukier J (eds). *Pediatric Urology*, Williams and Wilkins: Baltimore, 1987, pp 228-239.
8. Webster GD, Koefoot RB, Sihelnik S. Urodynamic abnormalities in neurologically normal children with micturition dysfunction. *J Urol* 1984; 132: 74-77.
9. Szabó L, Borbás É. Voiding disorders and unstable bladder in children. *Int Urol Nephrol* 1993; 25: 431-437.
10. Hellmström AL, Hjälmäs K, Jodal U. Terodiline in the treatment of children with unstable bladders. *Br J Urol* 1989; 63: 358-362.
11. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology* 2004; 63(3 Suppl 1): 45-50.
12. Hoebeke P, Vande Walle J, Bishop WP, *et al.* Current management of dysfunctional voiding. *Dial Pediatr Urol* 2002; 25: 1-8.
13. Hoebeke P, Vande Walle J, Everaert K *et al.* Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35: 57-69.
14. Jonas U, Höfner K, Madersbacher H *et al.* Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence. *World J Urol* 1997; 15: 144-151.
15. Rapariz Gonzalez MA. Sphincter reeducation in non-coordinated urination syndrome. *Arch Esp Urol* 1997; 50: 625-632.
16. Edens JL, Surwit RS. In support of behavioral treatment for day wetting in children. *Urology* 1995; 45: 905-908.
17. Vijverberg MA, Elzinga-Plomp A, Messer AP *et al.* Bladder rehabilitation the effect of a cognitive training program on urge incontinence. *Eur Urol* 1997; 31: 68-72.
18. Yagci S, Kibar Y, Akay O *et al.* The effect of biofeedback treatment on voiding and urodynamic parameters in children with voiding dysfunction. *J Urol* 2006; 174: 1984-1988.
19. Hoebeke P, Vande Walle J, Theunis M *et al.* Outpatients pelvic-floor therapy in girls with daytime incontinence and dysfunctional voiding. *Urology* 1996; 48: 923-927.
20. Combs AJ, Glassberg AD, Gerdes D *et al.* Biofeedback therapy for children with dysfunctional voiding. *Urology* 1998; 52: 312-315.
21. Duel BP. Biofeedback therapy and dysfunctional voiding in children. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 142-145.
22. Pena Outeriño JM, León Dueñas E, Romero Gil JR *et al.* Unstable detrusor: usefulness of biofeedback. *Actas Urol Esp* 1996; 20: 640-647.
23. Kjolseth D, Madsen B, Knudsen LM *et al.* Biofeedback treatment of children and adults with idiopathic detrusor instability. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28: 243-247.
24. Chin-Peuckert L, Salle JL. A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssynergia: 5-years experience. *J Urol* 2001; 166: 1470-1475.
25. Glazier DB, Ankem MK, Ferlise V *et al.* Utility of biofeedback for the daytime syndrome of urinary frequency and urgency of childhood. *Urology* 2001; 57: 791-793.
26. Vasconcelos M, Lima E, Caiafa L *et al.* Voiding dysfunction in children. Pelvic-floor exercises or biofeedback therapy: a randomized study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1858-1867.

27. Schulman SL, Von Zuben FC, Plachter N *et al.* Biofeedback methodology does it matter how we teach children how to relax the pelvic floor during voiding? *J Urol* 2001; **166**: 2423-2426.
28. Klijn AJ, Uiterwaal CSPM, Vijverberg MAW *et al.* Home uroflowmetry biofeedback in behavioral training for dysfunctional voiding in school-age children: a randomized controlled study. *J Urol* 2006; **175**: 2263-2268.
29. Sureshkumar P, Boer W, Craig JC *et al.* Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Urol* 2003; **170**: 196-200.
30. Yang SSD, Wang CC. Outpatient biofeedback relaxation of pelvic floor in treating pediatric dysfunctional voiding: a short-course program is effective. *Urol Int* 2005; **74**: 118-122.
31. Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G *et al.* The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 2000; **164**: 1011-1015.
32. McIntosh LJ, Frahm JD, Richardson DA. Pelvic floor rehabilitation in the treatment of incontinence. *J Reprod Med* 1993; **38**: 662-666.
33. Maizels M, King LR, Firlit CF. Urodynamic biofeedback: a new approach to treat vesical sphincter dyssynergia. *J Urol* 1979; **122**: 205.
34. Porena M, Constantini E, Rociola W *et al.* Biofeedback successfully cures detrusor-sphincter dyssynergia in pediatric patients. *J Urol* 2000; **163**: 1927-1931.
35. Oberg HM, Sandstedt P. The importance of leg support for relaxation of the pelvic floor muscles: a surface electromyograph study in healthy girls. *Scand J Urol Nephrol* 1991; **25**: 205-213.
36. Van Gool JD, Vijverberg MAV, Messer AP *et al.* Functional daytime incontinence: non pharmacological treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1992; **7**: 93-103.
37. Borzyskowski M, Mundy R. Videourodynamic assessment of diurnal urinary incontinence. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 128-131.
38. Lucanto C, Bauer S, Hyman PE *et al.* Function of hollow viscera in children with constipation and voiding difficulties. *Digest Dis Sci* 2000; **45**: 1274-1280.
39. Campbell WA. Enuresis and the Childhood voiding dysfunctions. In Retik AB, Cukier J (eds). *Pediatric Urology*, Williams & Wilkins: Baltimore, 1987, pp 240-252.
40. Lucanto C, Bauer SB, Hyman P *et al.* Function of hollow viscera in children with constipation and voiding difficulties. *Digest Dis Sci* 2000; **45**: 1274-1280.
41. Rodrigues E, Holzer J, Trivinõ X *et al.* Tratamento de la vejiga hipertónica e hiperactiva en la infancia con sulfato de N-metil hioscina. *Rev Chil Pediatr* 1986; **57**: 248-251.
42. Thuroff JW. Randomised, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991; **145**: 813-817.
43. Sonoda T, Sakurai T, Yamada K *et al.* Effects of long-term administration of oxybutynin hydrochloride for the treatment of neurogenic bladder and unstable bladder. *Hinyokika Kyo* 1989; **35**: 167-178.
44. Joinville AP, Dutertre JP, Barbellion M *et al.* Effets indésirables du chlorure d'oxybutynine en pédiatrie. *Arch Fr Pediatr* 1993; **50**: 27-29.
45. Batista Miranda JE, Araújo Bertran P, Caffarotti J *et al.* Efficacy of oxybutynin chloride in children with vesico-ureteral reflux and detrusor instability. *An Esp Pediatr* 1997; **47**: 251-257.
46. Garat Barredo JM, Caffaratti Sfulcini J, De La Pena E. Treatment of bladder instability in children with tolterodine. *Actas Urol Esp* 2004; **28**: 122-128.
47. Barroso Jr U, Lordêlo P, Lopes AA *et al.* Nonpharmacological treatment of lower urinary tract dysfunction using biofeedback and transcutaneous electrical stimulation: a pilot study. *BJU International* 2006; **98**: 166-171.
48. Cain MP, Wu SD, Austin PF *et al.* Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. *J Urol* 2003; **170**(4 Pt 2): 1514-1515.
49. Austin PF, Homsy L, Masel JL *et al.* a-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 1999; **162**: 1064-1067.
50. Meneses RP. Enuresis noturna monossintomática. *J Pediatr (Rio Janeiro)* 2001; **77**: 161-168.
51. Meneses RP. Atualização em nefrologia pediátrica. Distúrbios funcionais da micção na infância. *J Bras Nefrol* 2000; **22**: 95-102.
52. Meneses RP. Bexiga instável na criança. In Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Atualização em Nefrologia Pediátrica*, São Paulo, 1992, pp 390-393.

# OSTEOPOROSE E HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA NA INFÂNCIA

Simone Paiva Laranjo-Martins

Mauro Borghi Moreira

Vanda Benini



## INTRODUÇÃO

Desde 1976, Alhava *et al* relatam a redução de massa óssea em adultos com nefrolitíase<sup>1</sup>. Vários estudos têm confirmado esses achados em crianças e adolescentes portadores de litíase renal e hipercalcúria idiopática<sup>2-7</sup>, havendo um aumento no relato na literatura internacional da associação de osteoporose e hipercalcúria idiopática na última década.

A osteoporose ocorre predominantemente em mulheres adultas menopausadas, mas houve elevada incidência dessa doença em homens, principalmente associada a doenças crônicas e uso de medicações<sup>8</sup> e aumento dos casos de osteopenia e osteoporose em crianças e adolescentes<sup>2-7</sup>. A etiopatogenia do decréscimo da massa mineral óssea (BMD) em portadores de hipercalcúria idiopática ainda não está definida e existe uma controvérsia se essa seria causa ou conseqüência da reabsorção óssea, mas existem vários estudos relacionando o papel genético e de diferentes interleucinas na fisiologia da reabsorção óssea em pacientes com hipercalcúria idiopática<sup>9,10</sup>.

## HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

A hipercalcúria idiopática representa a principal causa associada à litíase urinária em crianças (9 a 80%)<sup>11-14</sup>. Além disso, responde por 20 a 35% das causas de hematúria recorrente na infância<sup>11,12,15</sup>. Houve aumento do diagnóstico da litíase urinária em crianças e adolescentes, mas sua incidência ainda é subestimada. A literatura internacional demonstra cerca de 3 a 5% das crianças afetadas, sem predominância entre os sexos e prevalência na raça branca<sup>16</sup>, sendo os distúrbios metabólicos a principal causa de litíase em pediatria (Tabela 66.1).

Tabela 66.1 – Etiologia da calculose urinária em pediatria.

	Stapleton <sup>15</sup> (%)	Milliner e Murphy <sup>17</sup> (%)	Choi <i>et al</i> <sup>18</sup> (%)	Basaklar e Kale <sup>19</sup> (%)
Hipercalcúria	42,0	22,6	27,4	8,9
Infecção	13,4	18,6	2,0	30,1
Anomalias do trato urinário	0,0	0,0	35,0	43,5
Hiperuricosúria	3,6	3,6	1,6	0,5
Hiperocalúria	2,7	11,3	0,0	1,0
Cistinúria	4,5	6,8	0,0	2,0
Idiopática	18,7	24,9	26,0	14,0
Outras	15,3	12,2	8,0	0,0

A progressão para litíase urinária em 13% das crianças com hipercalcúria não tratadas no período de um ano foi observada em estudo prospectivo do *Southwest Pediatric Nephrology Study Group*<sup>20</sup>, enquanto Garcia-Nieto *et al*<sup>4</sup>, em um período médio de 3,5 anos, constataram que 16% dos pacientes com hematúria e hipercalcúria desenvolveram calculose urinária<sup>4</sup>. Outros estudos demonstram a possibilidade de até 20% de litogênese, em 5 anos.

Define-se hipercalcúria como um valor maior que 4mg/kg/dia em urina de 24 horas, sob dieta habitual<sup>11</sup> e, em adultos, acima de 300mg/dia no sexo masculino e 250mg/dia no sexo feminino<sup>21</sup>. Considerando a dificuldade da coleta de urina de 24 horas na faixa pediátrica, principalmente com idade inferior a 2 anos, podemos adotar a relação entre cálcio e creatinina (UCa/UCr) em amostra isolada de urina (Tabela 66.2)<sup>22</sup>. Essa relação decresce com a idade e pode ser afetada de acor-



Tabela 66.2 – Relação Ca/Cr em amostra isolada de urina (UCa/UCr)<sup>22</sup>.

Idade	UCa/UCr	
	mg/mg	mmol/mmol
0-6 meses	< 0,8	< 2,24
6-12 meses	< 0,6	< 0,56
> 2 anos	< 0,2	< 0,56

do com a oferta láctea, sendo mais alta com a ingestão do leite materno quando comparada com o leite de soja. Preferencialmente, o diagnóstico deve basear-se em coleta de urina de 24 horas (ideal a confirmação em três amostras diferentes), analisando sua relação com a excreção de sódio urinário, já que o aumento significativo desse pode reduzir a reabsorção de cálcio urinário.

O quadro clínico da hipercalcúria idiopática na infância comporta-se de maneira semelhante à litíase urinária: a “cólica ureteral ou nefrética”, ou seja, dor intensa tipo cólica, progressão da região lombar para a região inguinal, eventualmente associada a náuseas ou vômitos, sintomatologia urinária ou hematúria, não é habitual em crianças<sup>11,12,15</sup>.

Na infância, os sintomas são inespecíficos ou isolados, sendo freqüente o achado de calculose renal em investigação de quadros de dor abdominal a esclarecer. A dor abdominal ou pélvica, incomum, pode ocorrer em até 50% dos casos. Em algumas séries, até 70% dos casos são diagnosticados durante investigação para infecção urinária<sup>11,12,15,23</sup>.

Avaliando aspectos clínicos relacionados à formação de cálculos renais em 121 pacientes do Ambulatório de Litíase da Santa Casa de São Paulo, Vallinoto, em 1999, encontrou hipercalcúria idiopática como principal distúrbio metabólico, estando presente em 75% dos casos (91 crianças). O aparecimento de cálculo renal deu-se em 64 casos no período de acompanhamento<sup>23</sup>.

## CONCEITO DE OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma síndrome caracterizada por perda da massa óssea, com deterioração da microarquitetura do osso e conseqüente aumento da sua fragilidade e do risco de fratura, com maior incidência no sexo feminino (3:1)<sup>24</sup>.

Na osteopenia, ocorre diminuição da massa óssea, sem alteração da microarquitetura. Em indivíduos saudáveis, a aquisição da massa óssea ocorre do nascimento até aproximadamente os 20 anos de idade, existindo dois picos de incremento (nos dois primeiros anos de vida e no início da adolescência)<sup>24</sup>.

## REMODELAÇÃO ÓSSEA

Os ossos são formados por duas arquiteturas estruturais básicas: osso cortical e osso trabecular<sup>25</sup>. Inicialmente, forma-se um osso imaturo, que será substituído por uma forma lamelar, por meio de dois processos de ossificação: intramembranosa (depósito ósseo na região periosteal de ossos longos) e endocondral<sup>25</sup>.

A remodelação óssea divide-se em atividade osteoclástica, de reabsorção óssea e atividade osteoblástica, de depósito. As principais células efetoras da reabsorção óssea são os osteoclastos. A ação osteoclástica pode ser inibida pelo aumento da concentração extracelular de cálcio. A degeneração dos osteoclastos em células mononucleares constitui a fase inativa, que é seguida pelo aparecimento de osteoblastos. Os responsáveis pelo depósito da matriz óssea são os osteoblastos. A mineralização do osteóide requer concentrações adequadas de cálcio, fósforo, sítios de nucleação e matriz calcificável<sup>26</sup>.

Várias substâncias são usadas como marcadores de remodelação óssea, sendo a análise da calciúria de jejum o parâmetro inicial mais simples e de baixo custo na detecção da remodelação óssea<sup>26</sup>.

**Osteocalcina** – sintetizada exclusivamente pelos osteoblastos, essa proteína encontra-se no colágeno tipo 1. Podemos avaliar a atividade osteoblástica por meio da osteocalcina, que é considerada marcador específico da formação óssea, especialmente durante a fase de crescimento de indivíduos saudáveis<sup>5,6,26</sup>.

**Fosfatase alcalina** – enzima que se encontra freqüentemente elevada nos distúrbios de mineralização<sup>26</sup>.

**NTX (N-telopeptídeo) urinário** – fragmento aminoterminal do colágeno tipo 1, liberado pela matriz óssea quando ocorre reabsorção óssea e utilizado na avaliação da eficácia do tratamento (queda superior a 30% em relação ao basal)<sup>5,6</sup>.

**Paratormônio** – tem ação catabólica na cortical óssea, promovendo a reabsorção osteoclástica. Em estudos experimentais, a administração de paratormônio assume efeito anabolizante no osso trabecular e aumenta a massa óssea<sup>5</sup>.

**Piridinolíneo e deoxipiridinolíneo** – no processo de reabsorção óssea, aminoácidos presentes no colágeno tipo 1 do osso, são lançados na circulação e excretados na urina e constituem importantes marcadores urinários da reabsorção óssea, visto que são produtos da hidrólise do colágeno pela collagenase. A medida do total excretado é possível por meio de fase reversa tipo HPLC (*high performance liquid chromatography*), sendo melhores marcadores do que a hidroxiprolina. Sua excreção é influenciada pelo ritmo circadiano, com pico noturno, que reflete aumento do *turnover* ósseo à noite<sup>26</sup>.

**Hidroxiprolina** – derivada do colágeno protéico (matriz óssea, tendões e tecido conjuntivo), é liberada na ação dos osteoclastos sobre o colágeno e também durante sua formação, não constituindo um marcador específico da remodelação óssea<sup>10,26</sup>.

## ETIOPATOGENIA

A patogênese da osteoporose relaciona vários fatores, como aumento da produção de interleucina-1, ou excesso de prostaglandina E<sub>2</sub><sup>10,23</sup>, aumento primário da síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, aumento de recep-

tores de vitamina D no osso<sup>23</sup>, aumento da ingestão de proteínas de origem animal, menor consumo de cálcio<sup>27,28</sup>. A interleucina-1 é um potente estimulante da reabsorção óssea *in vivo* e *in vitro* acarretando elevada reabsorção óssea e hipercalcúria nesses indivíduos<sup>5,6,10</sup>.

A densidade mineral óssea tem distribuição variada na população e a estimativa da BMD sofre influência do tamanho do osso (podendo ser subestimada em ossos pequenos), peso, estatura e idade do indivíduo<sup>5,6,29</sup>.

A hipercalcúria idiopática pode contribuir para a desmineralização do esqueleto e o desenvolvimento de nefrocalcinose que resultem em parada no crescimento<sup>5</sup>.

Os portadores de hipercalcúria idiopática demonstram maior tendência à osteopenia por diminuição do pico de massa óssea durante a infância, que pode não ser compensado pelo efeito dos hormônios sexuais na adolescência, desencadeando a osteoporose de forma precoce<sup>5,6,10,30</sup>.

Defeito na reabsorção tubular de cálcio é considerado um dos mecanismos da hipercalcúria idiopática, e cristais contendo cálcio estão envolvidos no dano da célula tubular renal e na sua função. A N-acetil- $\beta$ -D-glicosaminidase (NAG), uma enzima lisossomal que está presente nas células do túbulo proximal, é tida como sensível marcador do envolvimento tubular<sup>27</sup>. O aparecimento de litíase ou nefrocalcinose inicia-se por lesão da borda em escova pelos cristais de oxalato ou fosfato de cálcio com aumento da excreção da NAG. O aumento da excreção de NAG em portadores de hipercalcúria idiopática foi confirmado por Skalova *et al*, em 2005, avaliando 15 crianças com quadro clínico de hematúria e dor abdominal. A avaliação da massa óssea evidenciou osteopenia em 40% (65/15) dos pacientes, sendo em 20% (3/15) desses osteoporose, havendo correlação estatística significativa entre a hipercalcúria idiopática e a redução da BMD<sup>30</sup>.

Giannini *et al*, em 2003, demonstraram que a hipercalcúria é um marcador específico de algumas formas de osteoporose e pode estar presente em 19% das mulheres menopausadas<sup>24</sup>.

Becerra-Rojas, em 1996, relata ser multifatorial a osteoporose induzida por glicocorticóide (os corticóides produzem um descontrole entre a formação e a reabsorção óssea). Descreve a ocorrência de hipercalcúria pela inibição da reabsorção tubular de cálcio<sup>29</sup>.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Quadro clínico muito variável: de assintomático a dor óssea acentuada nos membros inferiores e coluna, como nas fraturas que ocorrem na osteoporose idiopática juvenil.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Segundo a Organização Mundial da Saúde, os critérios para o diagnóstico de osteopenia e osteoporose por meio da densitometria óssea estabelecidos para indivíduos adultos e utilizados em crianças e adolescentes são:

**Normal** – Z escore entre 0 e 1 desvio-padrão.

**Osteopenia** – Z escore entre -1 e -2,5 desvios-padrão.

**Osteoporose** – Z escore abaixo de -2,5 desvios-padrão<sup>29</sup>.

Em crianças e adolescentes deve ser avaliada a coluna lombar entre L1 e L4, visto que o osso trabecular é mais ativo que o cortical, principalmente nas vértebras lombares<sup>5,6</sup>.

Os exames bioquímicos utilizados para avaliação da formação e reabsorção óssea são os seguintes:

**Formação óssea** – fosfatase alcalina óssea e osteocalcina.

**Reabsorção óssea** – NTX (N-telopeptídeo) urinário, CTX (C-telopeptídeo) urinário, relação cálcio/creatinina urinários, relação hidroxiprolina/creatinina urinárias.

Esses marcadores bioquímicos são úteis para a monitorização do tratamento clínico e medicamentoso.

## OSTEOPOROSE E HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

Várias publicações avaliaram a BMD de portadores de hipercalcúria idiopática. Em 1995, Perrone *et al*, estudando prospectivamente 46 crianças portadoras de hipercalcúria idiopática, divididas em 19 com nefrolitíase e 27 com hematúria, encontraram 20% de osteopenia<sup>3</sup>. Heibelberg *et al* pesquisando a BMD, em 55 adultos com litíase, também observaram alteração em 20% da amostra<sup>25</sup>.

No estudo de 22 crianças caucasianas com hipercalcúria idiopática pré-tratamento, Freundlich *et al* (2002) encontraram 24% (5/21) de mães assintomáticas apresentando hipercalcúria idiopática<sup>31</sup>. A análise da BMD, realizada por meio de densitometria óssea de coluna lombar e colo de fêmur, mostrou osteopenia em 38% (8/22) das crianças e 33% (7/21) das mães. Não foram evidenciadas alterações do paratormônio intacto, dosagem de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ou modificações no piridinolíneo e deoxipiridinolíneo urinários<sup>32</sup>.

Penido *et al*, em 2002, publicam o relato do estudo da massa óssea de 88 portadores de hipercalcúria idiopática, constatando 35% (31/88) de osteopenia, sem evidência clínica de doença óssea, com aumento significativo na fosfatase alcalina sérica, paratormônio intacto, hipercalcúria e hiperexcreção de ácido úrico no grupo com redução de massa óssea. Ao avaliar os marcadores da remodelação óssea, não encontraram correlação entre mudanças na excreção de deoxipiridinolíneo e piridinolíneo no grupo com osteopenia, mas observaram aumento da excreção urinária do N-telopeptídeo nesse grupo, confirmando seu papel como marcador de alterações na reabsorção óssea<sup>5</sup>.

Antoniucci *et al*, em 2007, relatam a incidência de 21% de hipercalcúria com o uso do paratormônio para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausadas e que em 80% das pacientes a descontinuidade do cálcio e da vitamina D foi resolutive. Relata ainda que a administração do paratormônio aumenta o *turnover* ósseo, com predomínio da formação óssea<sup>33</sup>.

Greenspan *et al*, em 2007, mostram o efeito do aumento da massa óssea pelo paratormônio em mulheres menopausadas portadoras de osteoporose e com risco de fratura e que o paratormônio no primeiro mês de uso aumenta a fosfatase alcalina específica para o osso (marcador de formação óssea). E ainda que hipercalcemia, hipercalcúria e náuseas são mais comuns nas mulheres que fizeram uso da medicação<sup>34</sup>.

Hauache *et al*, em 1996, descrevem um caso de apoplexia de paratireóide e observam que no Brasil o hiperparatireoidismo primário, que se caracteriza pelo aumento concomitante da calcemia e do paratormônio sérico, na sua maioria, cursa com complicações ósseas e renais importantes, como a litíase renal de repetição. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos é assintomático<sup>35</sup>.

## TRATAMENTO

### HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

O tratamento da hipercalcúria idiopática envolve adequação da dieta (sem restrição de cálcio, hipossódica, normoprotéica e com aumento da ingestão hídrica) e uso de diuréticos tiazídicos.

**Diuréticos tiazídicos** – ação incerta no osso, efeitos benéficos parecem relacionados ao aumento do cálcio no túbulo renal, aumento do cálcio ionizado, suprimindo o paratormônio, desacelerando o *turnover* ósseo, diminuindo os marcadores da reabsorção óssea (N-telopeptídeo) e marcadores da formação óssea (osteocalcina). Agem nos osteoclastos inibindo a anidrase carbônica (importante no estímulo à produção de ácidos pelos osteoclastos), diminuindo sua capacidade reabsortiva<sup>35</sup>.

### OSTEOPENIA/OSTEOPOROSE

1. Orientação de uma dieta rica em cálcio e da prática de atividade física.
2. Tratamento medicamentoso:
  - Drogas que estimulam a formação óssea:
    - Fluoreto de sódio (0,5-1mg/kg/dia).
    - Paratormônio (uso em adultos).
  - Drogas que diminuem a reabsorção óssea:
    - Calcitonina (100 a 200UI/dia por via intramuscular ou subcutânea, dobrando-se a dose se via nasal).
    - Bifosfonatos de 1ª geração: etidronato dissódico na dose de 5-10mg/kg/dia.
    - Bifosfonatos de 2ª geração: pamidronato na dose de 0,5 a 1mg/kg.
    - Bifosfonatos de 3ª geração: alendronato (uso restrito a adultos).
    - Outras drogas coadjuvantes: carbonato de cálcio 500mg a 1g/dia (utilizado concomitantemente com outras drogas) e vitamina D (calcitriol: 0,25 a 0,5µg/dia ou calcidiol: 400 a 800UI/dia).

Concluindo, a identificação de indivíduos com propensão genética para o desenvolvimento de osteoporose indica a possibilidade de tratamentos preventivos e di-

minuição da morbidade por essa doença. A hipercalcúria idiopática pode acarretar diminuição do pico da massa óssea na infância e adolescência, antecipando o aparecimento de osteopenia e osteoporose. A realização de densitometria óssea apresenta-se como ferramenta fundamental no diagnóstico e acompanhamento nos portadores de hipercalcúria idiopática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 154-156.
2. Perrone HC, Lewin S, Langmann CB *et al*. Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalcemia (abstract). *Pediatric Nephrol* 1992; 6: C115.
3. Perrone HC, Marone M, Bianco AC *et al*. Bone mineral density hypercalcemic children: a 5 years follow up (abstract). The 10<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Santiago, Chile, 1995.
4. Garcia-Nieto V, Ferrández C, Monge M *et al*. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-583.
5. Penido M, Lima EM, Marino VSP *et al*. Bone alterations in children with idiopathic hypercalcemia at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 18: 133-139.
6. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodríguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalcemia. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c89-c93.
7. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalcemia in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 577-582.
8. Dourador EB, Miranda JRS, Kochen JAL *et al*. Hipercalcúria associada a osteoporose de baixo remanejamento. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39:241-244.
9. Wesinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalcemia. The role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507-1518.
10. Pacifici R. Idiopathic hypercalcemia and osteoporosis-distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 29-31.
11. Perrone HC, dos Santos DR, Santos MV *et al*. Urolithiasis in childhood: metabolic evaluation. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 54-56.
12. Perrone HC, Schor N. Litíase. Aspectos clínicos. In Schor N, Srougi M (eds). *Nefrologia Urologia Clínica*. Sarvier: São Paulo, 1998, pp 370-373.
13. Perrone HC, dos Santos DR, Pinheiro ME *et al*. Normalização da excreção urinária de cálcio e ácido úrico em crianças. *J Bras Nefrol* 1990; 12: 23-28.
14. Stapleton FB, McKay CP, Noe HN. Urolithiasis in children: the role of hypercalcemia. *Pediatr Ann* 1987; 16: 980-981.
15. Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev* 1989; 11: 21-30.
16. Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology* 1997; 50: 504-507.
17. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 241-243.
18. Choi H, Snyder HM, Duckett JW. Urolithiasis in childhood. Current management. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 158-164.
19. Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991; 67: 203-205.
20. Stapleton FB. Idiopathic hypercalcemia: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1990; 37: 807-811.
21. Heilberg IP, Schor N. Etiopatogenia e tratamento clínico da litíase renal. In Schor N, Srougi M (eds). *Nefrologia Urologia Clínica*. Sarvier: São Paulo, 1998, pp 123-127.
22. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 389-397.

23. Vallinoto CVB. *Fatores preditivos da litogênese em crianças com hematuria por hipercalcúria idiopática e hiperuricosúria*. Tese de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 1999.
24. Giannini S, Nobile M, Carbonare LD *et al*. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 209-213.
25. Zerwekh JE. Bone metabolism. *Semin Nephrol* 1992; 12: 79-90.
26. Heilberg IP, Perrone HC, Schor N. Envolvimento ósseo em hipercalcúria. In Schor N, Heilberg IP (eds). *Calculose Renal: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 1995, pp 195-203.
27. Goldfarb S. The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 805-820.
28. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838.
29. Becerra-Rojas F. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *Bol Soc Peru Med Interna* 1996; 9: 1-5.
30. Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl- $\beta$ -D glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 99-102.
31. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E *et al*. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 196-1401.
32. Chan YY, Bishof NJ. Clinical management of childhood osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 280-286.
33. Antonucci DM, Sellmeyer DE, Bilezikian JP *et al*. Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (1-84) with and without alendronate for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 942-947.
34. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger M *et al*. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-339.
35. Hauache OM, Sredni ST, Logulo AF *et al*. Apoplexia de paratiróide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996; 40: 271-274.



# VISÃO HISTÓRICA E ATUAL DA UTILIZAÇÃO DA CICLOSPORINA NA SÍNDROME NEFRÓTICA DA INFÂNCIA

Valderez R. de Mello  
Maira Tinte Rodrigues  
Dino Martini Filho



## INTRODUÇÃO

Os corticóides, desde 1956, constituem o tratamento básico na síndrome nefrótica idiopática, promovendo remissão em 80 a 90% dos casos. Apesar desses resultados, cerca de 50% dos pacientes apresentarão recidivas frequentes e o uso crônico da medicação, por vezes em doses altas, pode levar a efeitos colaterais importantes<sup>1</sup>. Por outro lado, 10 a 20% não respondem à corticoterapia, evoluindo para insuficiência renal crônica em tempo médio de 10 anos<sup>2</sup>. O tratamento desses pacientes representa um problema, com conseqüente necessidade de buscar novas drogas realmente efetivas.

Apesar de os mecanismos patogênicos da síndrome nefrótica idiopática não estarem ainda totalmente elucidados, admite-se que linfócitos T sensibilizados por antígenos específicos liberam linfocinas que interferem na negatividade da membrana basal glomerular, levando à perda de proteínas plasmáticas<sup>3,4</sup>.

Ultimamente, evidenciou-se que o defeito primário na síndrome nefrótica idiopática pode estar no podócito, através de mutações ou lesão de causa imune, tanto humoral como mediada por células<sup>5</sup>.

A ciclosporina A, um inibidor da calcineurina, foi introduzida em 1978, com sucesso, nos transplantes de órgãos sólidos, diminuindo sensivelmente a morbidade e a ocorrência de rejeição aguda. Atualmente vem sendo empregada no curso de várias doenças imunológicas. Trata-se de um metabolito do fungo *Tolypocladium inflatum*<sup>6</sup>, composto por 11 aminoácidos, de característica hidrofóbica, solúvel em lipídios e outros solventes orgânicos, o que lhe permite alcançar alta concentração tecidual. Sua ação ocorre com efeito seletivo sobre os

linfócitos, interferindo na produção de interleucinas<sup>7</sup>, além de aumentar a resistência vascular renal e dessa forma, reduzir o fluxo sanguíneo para o rim<sup>8,9</sup>.

A utilização da ciclosporina A vem demonstrando resultados positivos no tratamento dos casos de síndrome nefrótica de difícil manuseio, induzindo remissão da proteinúria e preservando a função renal. Também tem-se mostrado eficaz na nefropatia por IgA, granulomatose de Wegener e glomerulonefrite rapidamente progressiva. No lúpus eritematoso sistêmico, vem sendo usada nos casos de doença proliferativa grave<sup>10</sup>. São feitas, todavia, restrições a sua utilização, tendo em vista a eventual possibilidade de criar dependência e determinar nefrotoxicidade aguda ou crônica<sup>7,11</sup>. Outros efeitos colaterais da ciclosporina A são hiperlipidemia, hipertricose, hipertrofia gengival, hipercalemia, hiperuricemia e aumento do risco de infecções. Essas complicações regredem com a suspensão da droga<sup>1</sup>.

## EXPERIÊNCIA ATUAL DO SETOR DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO NO EMPREGO DA CICLOSPORINA A EM SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA

Revisamos o emprego da ciclosporina A em um grupo de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica córtico-dependente (SNCD) e síndrome nefrótica córtico-resistente (SNCR), atendidos entre dezembro de 1998 e junho de 2007 no ambulatório de Nefropediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, todos subme-

tidos à biópsia renal, no máximo seis meses antes do início da ciclosporina A e no mínimo com seis meses de terapia com a droga. Apenas foram incluídos casos com menos de 30% de fibrose intersticial e provas de função renal e função hepática normais. Os dados revistos foram idade cronológica, sexo, raça, idade do início da síndrome nefrótica idiopática, tipo de lesão histológica, medicações recebidas anteriormente à ciclosporina A, tempo de tratamento com a ciclosporina A, resposta a ela, recuperação do crescimento em córtico-dependentes, além de efeitos colaterais da droga.

#### MANUSEIO ANTERIOR AO TRATAMENTO COM CICLOSPORINA

Todos os pacientes foram tratados inicialmente com prednisona diária na dose de 60mg/m<sup>2</sup> durante 28 dias (dose máxima de 80mg/dia). Os que não entraram em remissão receberam três pulsos intravenosos de metilprednisolona em dias alternados, na dose de 30mg/kg/dia (dose máxima de 1g/dia). Consideramos córtico-resistentes os que não obtiveram resposta clínica e laboratorial com essa conduta, e córtico-dependentes, os que apresentaram normalização do quadro clínico e laboratorial, mas recidivaram quando a corticoterapia foi prescrita em dias alternados ou suspensa. Todos os córtico-dependentes que participaram do estudo mostravam sinais de intoxicação pelo corticóide, tais como doença de Cushing hipertensão arterial, supressão do crescimento ou alterações oculares.

Anteriormente à ciclosporina A, após esse tratamento inicial, 47 (46,5%) dos pacientes foram medicados com esquema de Mendoza<sup>12</sup> modificado, 71 (70,2%) receberam ciclofosfamida, e 6 (6%), micofenolato mofetil, sem resultados clínicos ou laboratoriais satisfatórios.

#### MANUSEIO DA CICLOSPORINA

Foi empregada ciclosporina A em microemulsão (Sigmasporin Microoral<sup>®</sup> em solução oral ou cápsulas da Sigma Pharma) na dose inicial de 5mg/kg/dia, administrada a cada 12 horas. A dosagem foi ajustada visando manter o nível sanguíneo entre 50 e 150ng/mL por radioimunensaio, nas amostras coletadas imediatamente antes da ingestão da droga (T<sub>0</sub>)<sup>13</sup>. Nos casos em que houve remissão da síndrome nefrótica idiopática, foi diminuída paulatinamente até ciclosporinemias muito baixas, ainda efetivas. A medicação foi mantida por tempo variável, três (mais ou menos dois) anos, conforme a evolução do paciente. Inicialmente, foi associada à prednisona por via oral na dose de 35mg/m<sup>2</sup> (máximo de 80mg) em dias alternados, em dose única pela manhã. Nos pacientes córtico-dependentes que evoluíram sem recidivas, essa foi retirada aos poucos. Naqueles que apresentaram recidivas e nos córtico-resistentes, a prednisona foi mantida na dose mínima necessária para manter a remissão.

Nos dois primeiros meses, avaliamos os pacientes a cada 15 dias, posteriormente foram revistos a cada três meses, ou sempre que necessário, sendo submetidos a exames clínico e laboratorial, sendo avaliados eletrofo-

rese de proteínas plasmáticas, proteinúria de 24 horas, colesterol total e frações, funções renal e hepática. A ciclosporinemia, após o ajuste inicial, foi revista a cada seis meses. Todos os casos foram re-biopsiados em média a cada 16 meses<sup>14,15</sup> do início do esquema terapêutico, com a finalidade de verificar alterações sugestivas de nefrotoxicidade crônica.

Foram consideradas, em relação à resposta à ciclosporina A, remissão completa, como ausência de proteinúria e normalização da albuminemia; remissão parcial, como normalização da albumina sérica com permanência de proteinúria não-nefrótica; dependência à ciclosporina A como recidiva da síndrome nefrótica idiopática durante a redução da dosagem ou retirada da terapia com resposta à reintrodução da droga; resistência primária à ciclosporina A, como permanência de hipoalbuminemia e proteinúria nefróticas após três meses da introdução da droga; resistência secundária à ciclosporina A, como recidiva da síndrome nefrótica idiopática durante a redução ou retirada da terapia sem resposta ou resposta insuficiente a sua reintrodução<sup>16-17</sup>.

#### CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES

O estudo incluiu 101 pacientes, entre 1 e 17 anos, 62 (61,4%) do sexo masculino e 39 (38,6%) do sexo feminino, 53 (52,4%) portadores de lesão histológica mínima (lesão histológica mínima), 44 (43,5%) de glomerulosclerose segmentar e focal e 4 (4,1%) de glomerulonefrite membranosa, os quais de acordo com a resposta à corticoterapia, foram classificados em córtico-dependentes 37 (36,6%) e córtico-resistentes 64 (63,4%).

Na população atendida, devido à grande miscigenação que ocorre em nosso meio, foi difícil classificar o material do ponto de vista racial, todavia, consideramos 57 (56,4%) brancos, 35 (34,6%) pardos, 8 (8%) negros e 1 (1%) de raça amarela.

O início da doença ocorreu em 22 casos (21,8%) antes dos dois anos, em 58 (57,4%) entre dois e sete anos e em 21 (20,8%) após os sete anos.

Ao início do tratamento com ciclosporina A, sete (7%) tinham menos de 2 anos de idade, 39 (38,6%) idades entre 2 e 7 anos e 55 (54,4%) mais de 7 anos.

#### CÓRTICO-DEPENDENTES – RESPOSTA À CICLOSPORINA E EVOLUÇÃO

Foram estudados 37 pacientes córtico-dependentes, 25 (67,6%) do sexo masculino e 12 (32,4%) do sexo feminino. Em relação à lesão anatomopatológica, 25 (67,5%) eram portadores de lesão histológica mínima e 12 (32,5%) de glomerulosclerose segmentar e focal. A ciclosporina A foi introduzida em média 9,9 anos após o início da síndrome nefrótica. Desses, 35 (94,6%) obtiveram remissão completa, e dois (5,4%) resposta parcial. A remissão estabeleceu-se em média após duas a oito semanas do uso dessa droga.

No grupo que apresentou remissão total, a prednisona foi suspensa em 33 casos (89,1%) após dois a cinco meses do início do tratamento. Nos quatro restan-

tes, foi possível diminuir sensivelmente a dose empregada. A ciclosporina A foi suspensa em 25 pacientes, dos quais quatro mantêm-se em completa remissão sem medicação, em tempo médio de três anos (mais ou menos dois anos); outros quatro também se encontram em remissão, porém necessitando da associação de baixas doses de corticóide; em cinco a droga foi retirada por resistência secundária à ciclosporina A; em sete por nefrotoxicidade (três nefrotoxicidade aguda e em quatro crônica) e em cinco casos a terapia foi interrompida por tempo prolongado de uso e foram considerados dependentes da ciclosporina A.

Os dois pacientes em remissão parcial continuam em uso de ciclosporina A (Fig. 67.1).

Outra observação foi a queda sensível do número de recidivas e internações. As recidivas geralmente ocorreram após processos infecciosos de pequena gravidade e remitiram com antibioticoterapia. Quando a proteinúria persistiu após a resolução da infecção, foi reintroduzida ou aumentada a dose do corticóide e da ciclosporina A conforme o caso.

A ciclosporina A foi mantida em média durante 29 meses ( $\pm 22$  meses) e retirada paulatinamente. As recidivas em alguns casos ocorreram precocemente (7 a 15 dias), mas a média foi de oito meses.

Dentre os portadores de SNCD, estudamos 14 pacientes, seis do sexo feminino e oito do sexo masculino, com idades variando de 8 a 16 anos ( $12,1 \pm 3,8$ ). Tinham recebido ciclosporina A durante 12 meses e o corticóide havia sido suspenso em tempo médio de 3,8 meses  $\pm 2$ , encontrando-se todos em remissão à avaliação. Sete dessas crianças apresentavam à biópsia renal lesão histológica mínima, e sete, glomerulosclerose segmentar e focal. A partir das medidas de peso e estatura, foram calculados escore-Z em dois momentos: no início da ciclosporina A (T0) e depois de 12 meses (T12) de tratamento. O cálculo da estatura-alvo e do escore-Z correspondente foi realizado para que pudéssemos avaliar o quanto se encontravam distantes do patamar fa-

miliar para estatura anteriormente ao uso da ciclosporina A. Após o tratamento, a estatura atingida foi comparada à estatura-alvo, para analisarmos se houve recuperação, ou se foi atingido o potencial genético de crescimento. De acordo com os dados obtidos, verificamos que ocorreu diminuição do índice de massa corpórea e aumento estatural. A média do Z-escore para estatura no T0 foi  $-1,19 (\pm 1,22)$  e em T12,  $-0,89 (\pm 1,05)$ ,  $p = 0,001$  (Wilcoxon). O índice de massa corpórea em T0 foi  $22,4 (\pm 5,2)$ , e em T12,  $20,3 (\pm 4,2)$ ,  $p = 0,003$  (*student T-test*). A estatura corrigida para a idade óssea e em T12 foi compatível com a alvo, ficando comprovado que esses pacientes evoluíram com ganho de estatura além da perda de peso<sup>18</sup>.

#### CÓRTICO-RESISTENTES – RESPOSTA À CICLOSPORINA E EVOLUÇÃO

Foram acompanhados 64 pacientes córtico-resistentes sendo 37 (57,8%) do sexo masculino e 27 (42,2%) do sexo feminino. Em relação à lesão anatomopatológica 28 (43,7%) eram portadores de lesão histológica mínima, 32 (50%) de glomerulosclerose segmentar e focal e 4 (6,2%) de glomerulonefrite membranosa. A ciclosporina A foi introduzida em média após 8,2 anos do início da síndrome nefrótica. Desses, 34 (53,1%) obtiveram remissão completa, 14 (21,8%) resposta parcial; e 16 (25,1%) apresentaram resistência primária à ciclosporina A. A remissão foi obtida em média após nove semanas. Consideramos resistência primária à ciclosporina A os que, após três meses, não apresentaram melhora clínica ou laboratorial, sendo eliminados do protocolo. A prednisona foi suspensa em 24 (37,5%) dos que obtiveram remissão total, em tempo médio de 6 a 12 meses.

Dos 34 pacientes que alcançaram remissão completa, cinco mantêm-se com ciclosporina A e baixas doses de corticóide, apresentando, no entanto, recidivas ocasionais. A ciclosporina A foi suspensa em 29 casos: em cinco, por permanecerem em remissão completa, sem recidivas, entre um e dois anos de observação; em nove

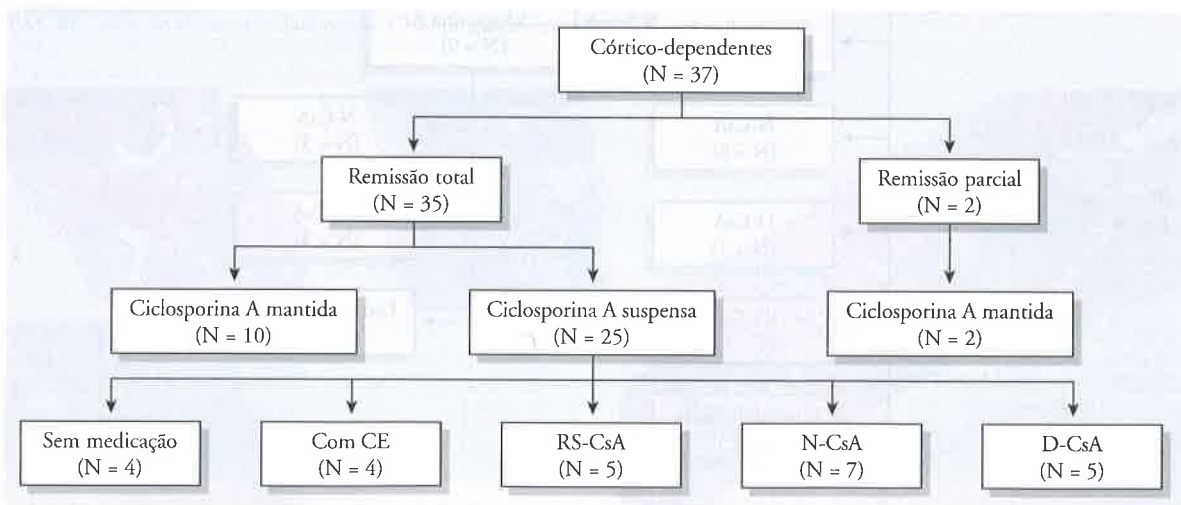


Figura 67.1 – Evolução das crianças com síndrome nefrótica córtico-dependente. CE = corticosteróide; RS-CsA = resistência secundária à ciclosporina A; N-CsA = nefrotoxicidade à ciclosporina A; D-CsA = dependência à ciclosporina A.



pacientes foi suspensa devido à toxicidade (oito por nefrototoxicidade e um por hepatotoxicidade); 12 crianças por apresentarem resistência secundária à ciclosporina A; e em três o tratamento foi interrompido por uso prolongado.

Dos 14 casos em remissão parcial, cinco recebem ciclosporina A e corticóide. A droga foi suspensa em três por nefrototoxicidade; em quatro, por resistência secundária à ciclosporina A; e em dois, por uso prolongado.

Ao início do tratamento, 16 pacientes apresentaram resistência primária à ciclosporina A, tendo sido eliminados do protocolo, em média, após três meses sem melhora clínica ou laboratorial, e desses, nove em observação média de 21 meses ( $\pm 15$ ), evoluíram para insuficiência renal crônica (Fig. 67.2).

Houve maior número de recidivas que nos córtico-dependentes, porém menor número de internações. As recidivas, da mesma maneira que no grupo anterior, foram geralmente desencadeadas por infecções de menor gravidade, com remissão após antibioticoterapia e eventual aumento das doses do imunossupressor.

A ciclosporina A foi mantida em média por 22 meses ( $\pm 3$  meses a 48 meses) e retirada da mesma forma que nos córtico-dependentes, necessitando, a maioria, de transferência para outros protocolos, ou de corticóide,

dado que as recidivas ocorreram precocemente, com exceção de cinco (7,8%) pacientes que se encontram em remissão total sem medicação.

#### EFEITOS COLATERAIS DA TERAPIA COM CICLOSPORINA A

Os efeitos colaterais que encontramos com maior frequência foram hipertricose, hipertrofia gengival, tremores, infecções e hipertensão arterial, mas podem ocorrer complicações mais graves como queda de função renal e alterações da função hepática, além de lesões de nefrototoxicidade aguda e crônica<sup>19</sup>.

Observamos hipertricose e hipertrofia gengival em 56 (55,4%) e 53 (52,5%) casos, respectivamente, três (3%) apresentaram leves tremores de extremidades e dois (2%) herpes labial simples.

Com respeito à pressão arterial, 36,8% (37) dos pacientes apresentaram hipertensão leve ou moderada, desses, 17 (16,8%) já eram hipertensos no início do tratamento. Nos pacientes córtico-resistentes houve exacerbação dos níveis pressóricos em oito (7,9%) e melhora em três. Nos córtico-dependentes, em seis (5,9%), quer pela melhora da síndrome nefrótica quer pela retirada do corticóide, houve normalização da pressão arterial.

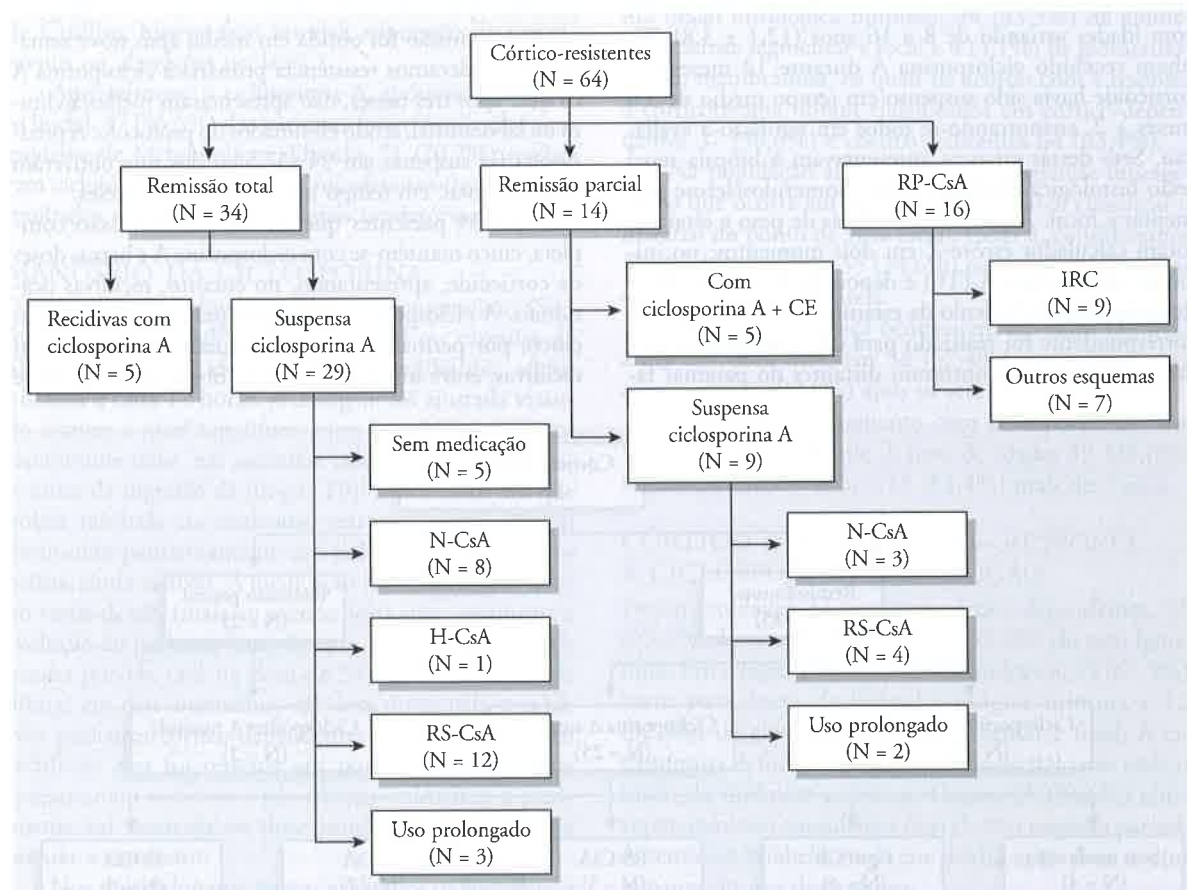


Figura 67.2 – Evolução de crianças com síndrome nefrótica córtico-resistente. N-CsA = nefrototoxicidade à ciclosporina A; H-CsA = hepatotoxicidade à ciclosporina A; RS-CsA = resistência secundária à ciclosporina A; CE = corticosteróide; IRC = insuficiência renal crônica.



Foi constatado aumento de uréia e creatinina séricas nas primeiras semanas de medicação em quatro crianças (4%), que reverteu somente com a suspensão total da ciclosporina A, tratando-se, portanto, de toxicidade aguda. Houve alteração das provas de função hepática em um paciente (1%) em remissão total, tendo sido interrompida a terapia<sup>19</sup>.

As biópsias seriadas, em média duas por caso, revelaram lesões histológicas de cronicidade em 17 (16,8%), representadas em sete (41,2%) casos por arteriopatias (Fig. 67.3) e em 10 (58,8%) por fibrose intersticial em faixa (Fig. 67.4). Algumas dessas biópsias eram de crianças sob doses baixas de ciclosporina A em remissão clínica e laboratorial da síndrome nefrótica e com função renal normal.

## DISCUSSÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Estudamos 101 casos, acompanhados por tempo prolongado, 27 meses ( $\pm 21$ ) durante o uso da ciclosporina A e em média 24 meses ( $\pm 18$ ) após sua retirada.

Foi avaliada, além da resposta clínica e laboratorial à medicação, a possibilidade de reduzir ou mesmo suspender o uso do corticóide, a frequência com que ocorreram recidivas após a retirada da ciclosporina A, em alguns casos córtico-dependentes a eventual recuperação do crescimento e os eventuais efeitos colaterais. Além disso, como todos os pacientes foram submetidos em

média a duas biópsias renais durante o acompanhamento, foi possível avaliar o real risco de nefrotoxicidade pela comparação da biópsia pré-tratamento com as de controle, realizadas, em média, a cada 16 meses.

Nas 37 crianças com SNCD, todas com sintomas de intoxicação pelo corticóide, observamos remissão total em 35 (94,6%). Na literatura, trabalhos de Tejani *et al*<sup>20</sup>, de Capodicasa *et al*<sup>21</sup>, Naudet *et al*<sup>22</sup>, Brandis *et al*<sup>23</sup> e Filler<sup>24</sup> também encontraram resposta semelhante a nossa. Em 31 pacientes, o corticóide foi suspenso gradualmente e somente reduzido nos seis restantes. Apenas 27 apresentaram recidivas no período de terapia (dois a três por paciente), porém em número sensivelmente menor do que anteriormente à introdução da ciclosporina A. Hino *et al*<sup>25</sup> referem que o tratamento prolongado com baixas doses da droga reduz a dose total de corticóide necessária para manter a remissão, bem como as recidivas após sua retirada<sup>25</sup>.

Desde 1985, a ciclosporina A é considerada uma droga muito útil, no tratamento da SNCD, sabendo-se que sua eficácia depende essencialmente da resposta prévia aos esteróides. Entretanto, também nos casos de córtico-resistentes vários estudos relatam remissão completa e parcial com seu uso<sup>14,16,22,25,26</sup>.

Dessa maneira, El-Husseini *et al*<sup>27</sup>, em estudo compreendendo 43 crianças com SNCR, usando ciclosporina A combinada com moderadas doses de prednisolona, em tempo médio de 34,6 meses, conseguiram re-

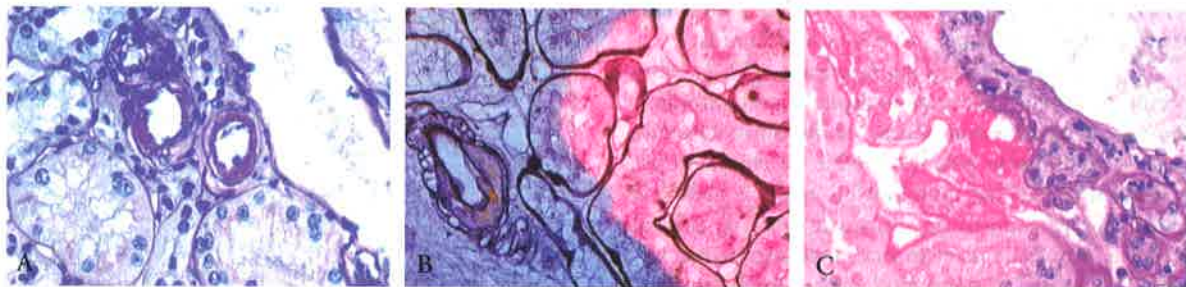


Figura 67.3 – Lesões arteriolares. Lesões hialinas na parede de arteríolas renais determinadas por toxicidade à ciclosporina. A) Coloração de PAS. B) Coloração de hematoxilina-eosina. C) Impregnação argêntica.



Figura 67.4 – Lesões tubulointersticiais. Fibrose intersticial em "faixas" – imagens características da lesão tubulointersticial provocada pela toxicidade à ciclosporina.

missão completa em 69,8%, remissão parcial em 13,9% e 16,3% mostraram-se resistentes. Ingulli *et al*<sup>28</sup> conseguiram completa remissão em 5/21 portadores de glomerulosclerose segmentar e focal. Ponticelli *et al*<sup>29</sup> obtiveram 60% de remissões em estudo randomizado, com 45 adultos e crianças. Cattran *et al*<sup>30</sup>, também em estudo randomizado, em que foi administrado para um grupo placebo prednisona e para outro ciclosporina A e baixas doses de prednisona, encontraram: 70% de remissão parcial ou completa, no que recebeu ciclosporina A, e apenas 4% no primeiro grupo. Em trabalho realizado na divisão de nefrologia da Universidade do Ceará, com crianças e adultos, os resultados foram: remissão total em 52,9%, remissão parcial em 17,6% e sem resposta 29,4%<sup>31</sup>. Em nosso material, obtivemos remissão total em 34/64 (53,1%) casos, remissão parcial em 14/64 (21,8%) e 16/64 (25,1%) mostraram-se resistentes ao tratamento.

Admite-se que a variabilidade de resposta à ciclosporina A esteja ligada à etiologia das SNCR, em parte, devido a mutações genéticas, comprometendo o podócito e os elementos do diafragma de fenda<sup>32-34</sup>. O ideal, portanto, seria, antes de empregar agentes mais agressivos, a realização de estudo genético, diante de casos sem resposta alguma às terapias preliminares<sup>6</sup>. Entretanto, pelo menos em nosso meio, por dificuldades técnicas, tal conduta ainda não faz parte da rotina. Em nosso material, 25% dos pacientes apresentaram resistência primária à ciclosporina A, correspondendo, provavelmente, a casos de origem genética, uma vez que também não responderam à corticoterapia e à ciclofosfamida.

Sabe-se que a prednisona favorece a ação da ciclosporina A, porém, diante da toxicidade aos esteróides, é um agente que permite retirar ou diminuir sua dosagem. O mecanismo pelo qual reduz ou elimina a proteinúria não é apenas imunológico, mas em parte conseqüente à vasoconstrição, principalmente da arteríola aferente, o que, de certa forma, pode representar uma agressão ao rim<sup>35</sup>. A droga ainda parece melhorar a seletividade de barreira desempenhada pela membrana basal glomerular. Vários trabalhos experimentais verificaram que baixas doses associadas ao corticóide aumentam sua eficácia e diminuem a toxicidade<sup>36,37</sup>. Em nosso trabalho, no entanto, tivemos preocupação em reduzir ou retirar o corticóide, sempre que possível, nos pacientes córtico-dependentes, por se tratar de grupo escolhido para receber ciclosporina A, exatamente por apresentar sintomas de intoxicação aos esteróides.

A redução gradual da ciclosporina A ou suspensão completa resulta, em geral, em cerca de 50% de recidivas da síndrome nefrótica em dois meses. Essa dependência da ciclosporina A foi observada desde os primeiros protocolos de tratamento<sup>29-38</sup> e implica a necessidade de uso prolongado da droga, que reduz esse risco, porém aumenta a ocorrência de toxicidade renal<sup>35</sup>; assim sendo, em considerável número de casos a dependência ao corticóide é substituída pela da ciclosporina A<sup>39</sup>. Entretanto, trabalho de Meyrier *et al*, consideramdo 36 adultos, acompanhados com repetidas biópsias

renais, entre um e cinco anos de tratamento, mostra que, uma vez interrompida a medicação, a remissão foi duradoura, apesar de alguns necessitarem de baixas doses de corticoterapia<sup>40</sup>. Em nosso estudo, as recidivas ocorreram em média após oito meses da retirada da droga, sendo que algumas crianças necessitaram de doses variáveis de corticóide para se manterem em remissão. As recidivas acontecem habitualmente em tratamentos de curta duração<sup>25</sup>; nossos casos em geral foram tratados por tempo prolongado na dosagem mínima capaz de mantê-los em remissão.

El-Husseini *et al*<sup>27</sup> referem que após a suspensão da ciclosporina A 87% dos córtico-dependentes e 64% dos córtico-resistentes recidivaram. Em nossa experiência, esse comportamento foi observado em 18 (48,6%) e 39 (61%) casos, respectivamente, sendo que em 22 (5 CD e 17 CR) houve ocorrência de resistência secundária à ciclosporina A.

Verificamos, após a introdução da ciclosporina A, ao lado da perda de peso, ganho de estatura em várias crianças, que apresentavam sinais de intoxicação pelos corticóides. Esse fato levou-nos a realizar estudo paralelo, no qual constatamos a veracidade dessa impressão, relacionada naturalmente à suspensão da corticoterapia, todavia, a ciclosporina A pode ter participado intensamente desse processo, uma vez que atua, especificamente, estimulando a liberação de hormônio de crescimento, e IGF-1 (fator de crescimento insulina like)<sup>41</sup>.

Dentre nossos pacientes, cerca de 40% eram portadores de atopia, principalmente respiratória, e mesmo na vigência do corticóide em altas doses muitos prosseguiram com crises freqüentes de asma<sup>42</sup>. Durante a terapia com ciclosporina A, em alguns houve redução dos episódios infecciosos de vias aéreas, deflagrados como complicação das crises de broncoespasmo<sup>43,44</sup>.

Hipertricose e hipertrofia gengival ocorreram em 56 (55,4%) e 53 (52,5%) pacientes, respectivamente. El-Husseini *et al*<sup>27</sup> encontraram 70,1% e 32,5%, respectivamente, que, como em nossos casos, foi de leve a moderada intensidade, sem necessidade de descontinuar a droga. Em três (3%) crianças observamos leves tremores de extremidades e em duas (2%) herpes labial simples<sup>19</sup>.

A nefrotoxicidade aguda à ciclosporina A é reversível, caracterizando-se por comprometimento renal funcional e ausência de lesão histológica significativa. Clinicamente, manifesta-se por elevações assintomáticas da creatinina e potássio sérico, aumento da pressão arterial, sendo mediadas por vasoconstrição da arteríola aferente, que desaparecem com a suspensão da droga<sup>7,45,46</sup>. Foi necessário interromper a terapia em quatro de nossas crianças, que apresentaram nas primeiras semanas da medicação aumento da creatinina, que não se alterou, apenas com diminuição da dosagem.

A ciclosporina A inequivocamente produz excelentes resultados em pacientes em SNCR e é efetiva no tratamento das SNCR, entretanto, sua retirada traduz-se com freqüência, por recidivas, sendo necessário manter o tra-



tamento por período prolongado. Isso resulta frequentemente em nefropatia crônica (NCsA), caracterizada por arteriopatía associada ao uso da ciclosporina A (AACsA), bem como fibrose intersticial em faixa com atrofia tubular e queda progressiva da filtração glomerular. A AACsA regride com a suspensão da ciclosporina A, entretanto a fibrose intersticial, uma vez estabelecida, é irreversível<sup>7,47,48</sup>.

Os fatores de risco para o estabelecimento da fibrose intersticial seriam a duração da administração da droga e a presença de proteinúria importante durante esse período<sup>49</sup>. Niaudet *et al*<sup>50</sup> não encontraram correlação entre a NCsA e a duração do tratamento, todavia, verificaram progressão das lesões em biópsias repetidas<sup>51</sup>. Ponticelli e Passerini usando tratamento alternado, ciclosporina A interrompida após 24 meses, seguida por corticóide durante 6 a 12 meses e novamente ciclosporina A, conseguiram minimizar seus efeitos nefrotóxicos<sup>52</sup>.

Fuginaga *et al*<sup>53</sup> encontraram NCsA em 43% dos casos estudados. Inoue *et al*<sup>54</sup> encontraram 7/13 casos em pacientes córtico-dependentes, Hino *et al*<sup>25</sup> em 15% dos pacientes com SNCD. O índice de nefrotoxicidade em nosso estudo foi 7/35 córtico-dependentes e 10/64 córtico-resistentes, em um total de 16,8% diagnosticado em sete biópsias por AACsA e em 10 por fibrose intersticial em faixa. Em todos esses pacientes, a medicação foi retirada apesar de nenhum deles apresentar alteração da função renal, vários estarem em remissão total e a maioria sob baixas doses de ciclosporina A. Habib e Niaudet<sup>51</sup> referem que a queda da filtração glomerular não é um bom marcador para o diagnóstico precoce da NCsA. Feutren e Mihatsch acreditam que o desenvolvimento da NCsA seja dose-dependente<sup>55</sup>, entretanto, Myers *et al*<sup>56,57</sup> e Powles *et al*<sup>58</sup> sugerem que possam ocorrer mesmo sob baixas doses terapêuticas, como observamos no material analisado.

Apesar dos problemas constatados referentes à dependência e à nefrotoxicidade à ciclosporina A, salientamos que:

- Ocorreram 53,1% remissões totais e 21,8% remissões parciais em casos de SNCR durante a terapia com ciclosporina A.
- Foi possível suspender o corticóide na vigência do tratamento em 89,1% e reduzir a dose nos restantes 10,9% dos casos com SNCD.
- Os efeitos colaterais estéticos como hipertricose e hipertrofia gengival foram de leve intensidade. O achado de nefrotoxicidade com alterações anatomopatológicas em 16,8% de pacientes com boa evolução com provas de função renal normal ressalta a necessidade de biópsia renal seriada.
- Foi grande a incidência de recidivas após a retirada da medicação, ocorrendo em alguns casos, 19,8% de resistência secundária.
- Os córtico-dependentes mantiveram-se sem ou com baixas doses de corticóide por período prolongado, possibilitando a recuperação do crescimento e o desaparecimento dos sinais de toxicidade.

Resumindo, consideramos válido o emprego da ciclosporina A como droga alternativa, em síndrome nefrótica de difícil controle, com a ressalva de que, nos casos extremamente resistentes às diferentes terapias ou familiares, o ideal seria o estudo genético prévio. Recentemente, foram aprovadas outras drogas, com a mesma finalidade, entre elas o micofenolato de mofetil. Ainda não há estudos com grande número de pacientes, mas devido a sua maior segurança, por ausência de efeitos hemodinâmicos, nefro ou hepatotóxicos, seria a primeira droga de escolha, quando houver necessidade de outros imunossuppressores<sup>1,59</sup>.

### Agradecimento

Este trabalho contou com a colaboração de todo o grupo de nefrologia pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, inclusive de residentes e estagiários que freqüentaram o serviço nos últimos cinco anos. Na impossibilidade de citar todos os nomes, ressaltamos os Drs. Júlio Toporovski, Vanda Benini, Ana Claudia Guersoni que participou ativamente do levantamento de dados anteriores e do atendimento de pacientes, Simone Paiva Laranjo, Eliana Biondi Medeiros Guidoni, Taís Helena Mastrocinque e Olberes Vitor Braga de Andrade, o qual acompanhou as crianças quando internadas por descompensações e/ou quadros infecciosos. A todos nossos agradecimentos pela participação.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1376-1381.
2. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J *et al*. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. *Nephron* 1978; 21: 75-85.
3. Savin VJ. Mechanisms of proteinuria in noninflammatory glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 347-362.
4. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-560.
5. Kawachi H, Miyauchi N, Suzuki K *et al*. Role of podocyte slit diaphragm as a filtration barrier. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 274-281.
6. Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT *et al*. Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 834-839.
7. Borel JF. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35(Suppl 1): S23-S30.
8. Humes HD, Jackson NM, O'Connor RP *et al*. Pathogenetic mechanisms of nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1985; 17: 51-62.
9. Murray BM, Paller MS, Ferris TF. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985; 28: 767-774.
10. Klein M, Radhakrishnan J, Appel G. Cyclosporine A treatment of glomerular diseases. *Annu Rev Med* 1999; 50: 1-15.
11. Saeed B, Ossman MI, Sherif S. Cyclosporine utilization in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 497-502.
12. Mendoza SA, Tune BM. Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 889-894.
13. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S *et al*. Cyclosporin-A in the treatment of nephrotic syndrome: the importance of monitoring C0 (trough) and C2 (two hours after its administration) blood levels. *Med Chem* 2006; 2: 391-393.

14. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994; 125: 981-986.
15. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 26-32.
16. Hymes LC. Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 137-139.
17. Sairam VK, Kalia A, Rajaraman S *et al*. Secondary resistance to cyclosporin A in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 842-846.
18. Guersoni AC. *Avaliação do crescimento em pacientes com síndrome nefrótica cortico-dependentes em tratamento com ciclosporina*. Tese. FCMSCSP; 2005.
19. Lee HY, Kim HS, Kang CM *et al*. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995; 43: 375-381.
20. Tejani A, Butt K, Trachtman H *et al*. Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 1987; 111: 1056-1062.
21. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F *et al*. Cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood a 14 month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 1986; 7: 69-72.
22. Niaudet P, Habib R, Tete MJ *et al*. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 566-573.
23. Brandis M, Burghard R, Leititis J *et al*. Cyclosporine A for treatment of nephrotic syndromes. *Transplant Proc* 1988; 20: 275-279.
24. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6): vi75-vi78.
25. Hino S, Takemura T, Okada M *et al*. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 932-939.
26. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A *et al*. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-549.
27. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I *et al*. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2433-2438.
28. Ingulli E, Singh A, Baqi N *et al*. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1820-1825.
29. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A *et al*. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-1384.
30. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA *et al*. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-2226.
31. Frassinetti CB, Camurça PF, Silva GB da *et al*. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: study of 17 cases and a literature review. *J Nephrol* 2005; 18: 711-720.
32. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM *et al*. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722-732.
33. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL *et al*. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308: 1801-1804.
34. Denamur E, Bocquet N, Mougénot B *et al*. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2219-2223.
35. Meyrier A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1539-1549.
36. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2437-2444.
37. Meyrier A, Condamine MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 1991; 35(Suppl 1): S37-S42.
38. Meyrier A. Cyclosporin in the treatment of nephrosis. Minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 1989; 9(Suppl 1): 65-71.
39. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ *et al*. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 401-403.
40. Meyrier A, Noel LH, Auriche P *et al*. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-1456.
41. López-Calderón A, Soto L, Villanúa MA *et al*. The effect of cyclosporine administration on growth hormone release and serum concentrations of insulin-like growth factor-1 in male rats. *Life Sci* 1999; 64: 1473-1483.
42. Salsano ME, Graziano L, Luongo I *et al*. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 2007; 96: 561-566.
43. Corrigan CJ. Asthma refractory to glucocorticoids: the role of newer immunosuppressants. *Am J Respir Med* 2002; 1: 47-54.
44. Lee YC, Kim SH, Seo YB *et al*. Inhibitory effects of Actinidia polygama extract and cyclosporine A on OVA-induced eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 703-713.
45. Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol* 1997; 17: 34-45.
46. Bennett WM, Burdmann EA, Andoh TF *et al*. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(Suppl 4): 141-145.
47. Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A *et al*. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2265-2271.
48. Hamahira K, Iijima K, Tanaka R *et al*. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 723-727.
49. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R *et al*. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1801-1805.
50. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35(Suppl 1): S31-S36.
51. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 141-146.
52. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 595-604.
53. Fujinaga S, Kaneko K, Tanaka M *et al*. Preprandial C2 monitoring of cyclosporine treatment in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1359-1360.
54. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-38.
55. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1992; 326: 1654-1660.
56. Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986; 30: 964-974.
57. Myers BD, Sibley R, Newton L *et al*. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
58. Powles AV, Cook T, Hulme B *et al*. Renal function and biopsy findings after 5 years' treatment with low-dose cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 159-165.
59. Novak I, Frank R, Vento S *et al*. Efficacy of micophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1265-1268.



# ATUALIZAÇÃO EM *DIABETES INSIPIDUS* NEFROGÊNICO IDIOPÁTICO NA INFÂNCIA

Flávio de Oliveira Ihara  
Olberes Vitor Braga de Andrade  
Vanda Benini



## INTRODUÇÃO

A produção e a excreção de urina concentrada permitiram a homeostase hidroeletrólítica evolutiva dos seres vivos com relativa independência do meio aquático, auxiliando na habilidade da conquista do meio terrestre. Entretanto, há situações nas quais existe um distúrbio (congenito ou adquirido) em que essa habilidade em concentrar a urina é reduzida ou perdida. A essa condição denominamos *diabetes insipidus* (do latim, sem cheiro), termo inicialmente usado por Franc em 1794 para descrever um quadro de poliúria persistente com urina clara (não-concentrada) e polidipsia intensa, semelhante aos quadros de *diabetes mellitus*, porém sem a presença de glicosúria<sup>opud1</sup>. A inabilidade de manutenção do balanço de água traz graves conseqüências à homeostase, com inúmeros efeitos sobre diversas funções do organismo, sobretudo em crianças.

A origem desse distúrbio deve-se a alterações nos mecanismos de reabsorção de água livre nos túbulos coletores. A arginina-vasopressina, produzida no hipotálamo por meio de diversos estímulos (osmóticos e não-osmóticos) e secretada pela hipófise posterior, ativa o receptor V2, localizado na membrana basolateral do túbulo coletor. Esse receptor, por sua vez, ativa a produção da aquaporina 2 e sua expressão na membrana luminal do túbulo, permitindo a reabsorção de água livre de soluto através de um gradiente osmótico, previamente gerado pela ação dos segmentos proximais do néfron (isto é, mecanismo contracorrente multiplicador), concentrando a urina<sup>2</sup>. Quando há um distúrbio na produção cerebral da arginina-vasopressina, denominamos

*diabetes insipidus* central (ou neurogênico). Quando o defeito se encontra nos rins, denomina-se *diabetes insipidus* nefrogênico.

As causas de *diabetes insipidus* nefrogênico podem ser congênicas ou adquiridas, estas por meio da administração de certos medicamentos, uropatias obstrutivas, distúrbios eletrólíticos, entre outras causas (Quadro 68.1)<sup>3,4</sup>.

O *diabetes insipidus* nefrogênico congênito ou idiopático, objeto de estudo deste capítulo, dá-se por meio de um defeito genético e molecular da ativação do re-

Quadro 68.1 – Etiologia do *diabetes insipidus* nefrogênico.

Congênita	Idiopática Mutações do gene receptor V2 Mutações do gene aquaporina 2
Adquirida	Uropatias obstrutivas Doença renal policística Anemia falciforme Amiloidose Pielonefrite Nefropatias císticas medulares Granulomatose Sarcoidose Hipercalemia Hipocalemia Drogas comprovadas: lítio, metoxiflurano, demeclociclina, anfotericina B, dopamina, ifosfamida, orlistat Drogas e substâncias prováveis: ciclofosfamida, indinavir, tenofovir, rifampicina, fosfocarnet, cidofovir, estreptoizocina, etanol, contrastes

ceptor V2 ou na produção e expressão da aquaporina 2, apesar de concentrações adequadas de arginina-vasopressina. Essa condição é extremamente rara e apresenta-se na faixa etária pediátrica sob muitos espectros, tratando-se de um desafio diagnóstico, mesmo entre pediatras experientes. Somente o conhecimento dessa doença induz ao diagnóstico presuntivo, sendo posteriormente confirmado por testes laboratoriais<sup>5,6</sup>.

A primeira citação de um fator hereditário para o *diabetes insipidus* na literatura deu-se em 1892 por McLraith, em estudo publicado no *Lancet*, em que descrevia familiares que apresentavam a mesma sintomatologia de sede intensa e poliúria. Posteriormente, Forsmann, na Suécia, e Waring *et al*, nos EUA, em 1945, reconheceram a forma renal do *diabetes insipidus* como uma doença independente, porém o termo "*diabetes insipidus* nefrogênico" só foi utilizado pela primeira vez em 1947 por RH Williams e C Henry, que também descreveram a ausência de resposta dos pacientes à administração de arginina-vasopressina<sup>apud 7</sup>.

A incidência do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático é variável conforme a região geográfica, não existindo dados suficientemente conclusivos para a elaboração de estatísticas de prevalência e incidência. Estima-se que no Canadá a incidência da classe de mutações mais comum (isto é, ligado ao cromossomo X) seja de 8,8 por um milhão de nascidos do sexo masculino<sup>8</sup>.

## FISIOLOGIA DA CONCENTRAÇÃO URINÁRIA NO TÚBULO COLETOR

A regulação dos mecanismos de concentração e diluição urinária pelo túbulo coletor deve-se à capacidade desse em regular a reabsorção de água livre. Essa reabsorção é guiada através de um gradiente osmótico garantido pela hiperosmolaridade do interstício da medula renal. Essa hiperosmolaridade, por sua vez, é gerada pela ação dos transportadores  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , localizados na alça ascendente espessa de Henle, que associados à conformação dos *vasa recta* e ao fenômeno de recirculação da uréia através dos túbulos renais permitem atingir valores de até 1.200mOsm/kg no interior da medula<sup>9</sup>.

A ação da arginina-vasopressina sobre os receptores V2 localizados na membrana basolateral das células principais do túbulo coletor faz-se por meio da ligação em três domínios: V1a e V1b, que ativam fosfolipases via Gq/11, e V2, que ativa a adenilato ciclase<sup>10</sup>. A quebra do ATP em AMPcíclico, via adenilato ciclase, induz a ativação de uma proteína cinase A.

O receptor V2 também possui a capacidade de estimular fosfolipases de membrana que estimulam a síntese de prostaglandina  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ). Essa é capaz de bloquear a ação da proteína G formando um mecanismo de controle da ação da arginina-vasopressina<sup>11</sup>.

Outra função importante do receptor V2 é no aumento da permeabilidade das células do túbulo coletor medular à uréia, aumentando a osmolaridade do interstício no processo de concentração urinária descrito acima. Esse transporte de uréia é mediado por uma proteí-

na cinase A que estimula transportadores de uréia localizados na membrana apical da célula tubular<sup>11</sup>. A fosforilação do sítio consensual Ser-256 induz a exocitose da aquaporina 2, regulando a passagem das vesículas através dos microtúbulos e microfilamentos até sua inserção na membrana apical do túbulo coletor<sup>12</sup>. Essa passagem é mediada por duas proteínas: dineína, que é uma proteína motora; e dinactina, que intermedeia a interação da dineína com as vesículas. O citoesqueleto de actina ancora as vesículas contendo aquaporina 2 nas células não-estimuladas, até que ocorra a interação da arginina-vasopressina com o receptor V2. Após a reação de despolimerização da F-actina apical, ocorre a fusão das vesículas com a membrana apical. Subseqüentemente, a fusão das vesículas contendo aquaporina 2 com a membrana plasmática é direcionada pela interação de proteínas específicas nas vesículas (v-SNARES) com proteínas específicas da membrana plasmática (t-SNARES)<sup>13</sup>. Após sua inserção e exocitose, a aquaporina 2 permite a passagem de água, mas não solutos, através do túbulo coletor, promovendo assim a etapa final da concentração urinária (Fig. 68.1)<sup>14</sup>.

## GENÉTICA

O *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático apresenta dois padrões de herança. O tipo ligado ao cromossomo X, locus Xq28 (OMIM 304800), é causado por uma mutação no gene arginina-vasopressina R2 que codifica o receptor V2R causando sua perda de função. Esse receptor é acoplado a uma proteína G e sua interação com a arginina-vasopressina ativa uma adenilato ciclase através da ação da proteína Gs. Corresponde a 90% dos casos de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, sendo descritas mais de 190 mutações conhecidas, desde que o gene foi codificado em 1992<sup>15</sup>. Essas mutações permitem graus variáveis de insensibilidade do receptor à arginina-vasopressina e seus mecanismos moleculares diferem quanto ao tipo de mutação<sup>15</sup>. Essas mutações não estão localizadas em apenas um domínio do gene, mas dispersas por toda a proteína, gerando a heterogeneidade da doença<sup>16</sup>. Tais mutações podem ser agrupadas de acordo com sua função e localização subcelular. Assim, temos as mutações do tipo 1, nas quais o receptor V2R atinge a superfície da célula mas apresenta seu sítio de ligação com a arginina-vasopressina defeituosa, não ativando a adenilato ciclase; mutações do tipo 2, nas quais o defeito acontece no transporte intracelular, impedindo a chegada do receptor à superfície da célula; e mutações do tipo 3, nas quais a transcrição do receptor leva à formação de um RNA instável, sendo rapidamente degradado<sup>6</sup>.

Os demais 10% dos casos de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático devem-se a mutações no gene aquaporina 2, localizado no cromossomo 12, locus 12q13 (OMIM 125800). O padrão de herança dessa mutação é autossômico, podendo ser dominante ou recessivo<sup>17</sup>. Mais de 30 mutações de padrão autossômico recessivo conferem diversos padrões de defeitos na produção, pas-

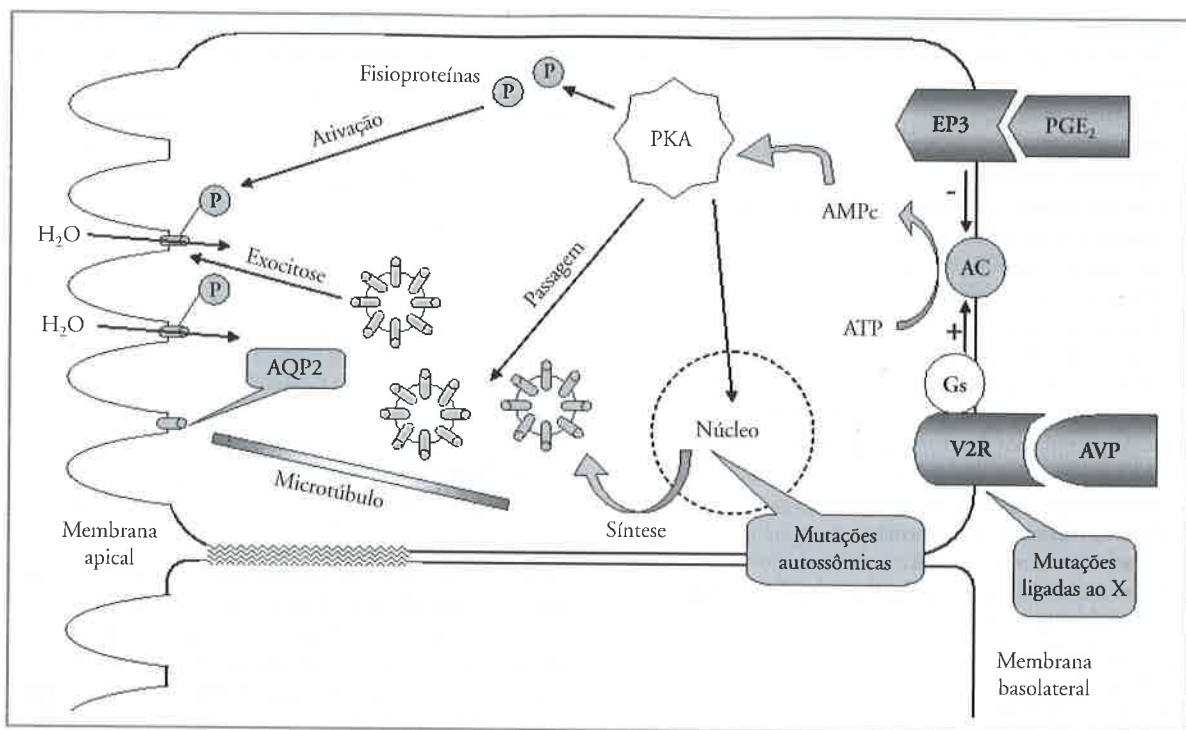


Figura 68.1 – Esquema da célula do túbulo coletor. A interação da arginina-vasopressina (AVP) com o receptor V2R estimula uma proteína Gs que ativa a adenilato ciclase (AC) na quebra do ATP em AMP cíclico. O aumento do AMP cíclico citosólico estimula uma proteína cinase A (PKA) que atua na fosforilação da aquaporina 2 (AQP2). A AQP2 vai sofrer um processo de exocitose via microtúbulos, inserindo-se na membrana apical da célula, permitindo a passagem de água livre (adaptado de Brown *et al*<sup>14</sup>).

sagem e expressão da aquaporina 2<sup>18</sup>, podendo causar desde sua retenção total no retículo endoplasmático e posterior degradação, até fenótipos mais leves, nos quais ocorrem escapes das aquaporina 2 do interior do retículo endoplasmático, sendo essas inseridas na membrana apical, conferindo certa permeabilidade à água<sup>19</sup>. As mutações de herança autossômica dominante, mais raras e exclusivas da região do gene que codifica a porção C-terminal da aquaporina 2<sup>6</sup>, promovem um fenótipo menos agressivo do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, com manifestações clínicas de início mais tardio e resposta parcial a 1-desamino-8-D-arginina-vasopressina (DDAVP), um análogo sintético da arginina-vasopressina. Essas mutações resultam em uma perda de função da aquaporina 2, porém essa não fica retida no retículo endoplasmático, sendo expressa na membrana e interagindo com a aquaporina 2 selvagem (wt-AQP2). Esse defeito leva a uma diminuição significativa da concentração de aquaporina 2, porém mantendo seus efeitos biológicos. A concentração de aquaporina 2 na doença dominante pode ser aumentada em estados de desidratação, produzindo urina mais concentrada, podendo postergar o diagnóstico da doença<sup>20</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como consequência da perda da habilidade da concentração urinária, as manifestações clínicas cardinais e iniciais do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático apre-

sentam-se com quadro de desidratação e/ou distúrbios eletrolíticos (principalmente hipernatremia). No histórico gestacional, podemos ter o relato de poliídramnio<sup>21</sup>. Em geral, a suspeita de *diabetes insipidus* nefrogênico insere-se no diagnóstico diferencial de tubulopatias primárias, secundárias ou nefropatias tubulointersticiais na infância. No quadro 68.2 descrevemos as principais manifestações relacionadas com o diagnóstico presuntivo de tubulopatia.

A maioria dos casos é diagnosticada antes dos 3 anos de idade, principalmente no primeiro ano de vida<sup>23</sup>. Entretanto, como o distúrbio está presente desde o nascimento, as manifestações podem surgir nas primeiras semanas de vida e são mais evidentes naqueles lactentes amamentados com leite de vaca, pois, comparado ao leite materno, aquele possui um conteúdo de sal e proteína mais elevado e maior componente osmolar. Dessa forma, a sobrecarga osmolar com leite artificial resulta em aumento de água livre e poliúria proporcionalmente mais elevada<sup>5</sup>. Inicialmente, o lactente apresenta irritabilidade, anorexia e deficiência ponderal. Apesar da avidez e irritabilidade no momento da ingestão alimentar e sucção, invariavelmente há histórico de vômitos. Com o tempo, podemos evidenciar episódios de desidratação clássicos nessa faixa etária, os quais podem agravar-se em situações patológicas, tais como quadros infecciosos de vias aéreas ou gastrintestinais: olhos encoçados, fontanela anterior deprimida, perda de turgor cutâneo etc. Tais episódios, invariavelmente, apresen-

**Quadro 68.2** – Manifestações clínicas, condições e alterações clínico-laboratoriais que podem estar associadas às tubulopatias na infância<sup>27</sup>.

Deficiência pondo-estatural
Poliúria e polidipsia
Raquitismo secundário
Consangüinidade, história familiar de doença renal
Febre de origem indeterminada
Episódios intermitentes de desidratação
Alterações oculares específicas
Anorexia, adinamia
Vômitos, diarreia, constipação
Paralisia periódica, hipotonia
Encefalopatas metabólicas, mitocondriopatas
Acidose metabólica de <i>anion gap</i> normal, hiperclorêmica
Alcalose metabólica hipoclorêmica
Hipocalcemia, hipocalemia, hipercalemia
Hipofosfatemia, hipomagnesemia
Hipercaleiúria, hipocitraturia
Urina alcalina na vigência de acidose metabólica persistente
Glicosúria, hiperfosfatúria, aminoacidúria
Nefrocalcinose, litíase renal
Doença óssea metabólica
Uropatia obstrutiva
Pielonefrite

tam maior gravidade e dificuldade para a reidratação devido à maior labilidade hidroeletrólítica, inerente à doença de base e desproporcional ao quadro infeccioso, quando presente. Os episódios de desidratação podem acompanhar-se de hipernatremia grave, o que pode determinar seqüelas neurológicas e até o óbito. Outra manifestação é a febre intermitente ou de origem indeterminada, muitas vezes confundida e relacionada com “processos infecciosos” e que se apresenta, em geral, associada aos episódios de desidratação. Em crianças maiores, podemos evidenciar enurese.

Como a maioria dos pacientes portadores de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático relaciona-se com mutações do gene arginina-vasopressina R2, localizado no cromossomo X, o quadro é mais freqüente no sexo masculino. Pacientes do sexo feminino apresentam maior possibilidade de mutações do gene aquaporina 2.

Ao exame clínico, além de eventual irritabilidade, avidez por líquidos (particularmente água), e sinais incipientes de desidratação momentânea, observamos a deficiência pondo-estatural e sinais de desnutrição protéico-calórica, consequência da anorexia, e redução da ingestão calórica. A poliúria, definida na infância como diurese acima de 2.000mL/1,73m<sup>2</sup>/dia, pode chegar até 10 litros, podendo favorecer o desenvolvimento de megareter e bexigas de grande capacidade<sup>5,24</sup>. Na tabela 68.1 descrevemos as principais manifestações observadas em seis pacientes portadores de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, sob nosso acompanhamento no setor de Nefrologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo. De seis pacientes portadores de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, cinco crianças eram do sexo masculino. Na paciente do sexo feminino, foi possível a análise do DNA, sendo constatada uma mutação no

**Tabela 68.1** – Manifestações clínicas e histórico observados na apresentação clínica de crianças portadoras de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático (N = 6).

Dados clínicos	Frequência (%)
Anorexia	100
Deficiência pondo-estatural	100
Polidipsia-poliúria	100
Adinamia	83
Vômitos	66
Desidratação ao diagnóstico	50
Febre	50
Obstipação	16
Histórico de convulsões ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor	16
História de poliidrânio	16

códon 201 do gene da aquaporina 2. A idade ao diagnóstico variou de 4 a 52 meses, com média de 16 meses. As principais manifestações, além da poliúria-polidipsia, foram anorexia e deficiência pondo-estatural. Em dois pacientes havia o histórico familiar de poliúria-polidipsia (Tabela 68.1).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático deve ser suspeitado em todas as crianças que apresentem sinais de poliúria e polidipsia, muito embora tais sintomas tendem a ser subvalorizados, sobretudo em recém-nascidos e lactentes jovens. Nos lactentes, como já comentado, devemos valorizar as queixas de irritabilidade, adinamia, baixo ganho ponderal e episódios de desidratação. História familiar de poliúria e polidipsia podem auxiliar na identificação do caráter genético da doença. Avaliação de história e exame clínico, exames de imagem e laboratório devem ser realizados para afastar causas de *diabetes insipidus* central e nefrogênico secundário (Quadro 68.3). Deve-se obter uma amostra inicial de sangue para dosagem de eletrólitos, gasometria, *anion gap*, glicemia, função renal, osmolaridade sérica e amostra de urina, analisando a concentração de sódio, osmolaridade e *anion gap* urinário. Quando indicada, a cateterização vesical pode ajudar a quantificar o volume-horário de diurese. Devem-se quantificar os volumes de líquido ingeridos, se possível. No quadro 68.3, resumimos um protocolo de investigação diagnóstica de *diabetes insipidus* na presença de poliúria.

Na presença de poliúria com osmolaridade ou densidade urinária baixas, classicamente, podemos realizar o teste de restrição hídrica. A realização do teste de restrição hídrica foi criticada para uso em pacientes com hipernatremia, sendo que essa condição por si só confirmaria o diagnóstico de *diabetes insipidus*<sup>25</sup>. Muitos autores consideram que a presença de hipernatremia associada à urina diluída já é indicativa de *diabetes insipidus* e, dessa forma, o teste de restrição hídrica não é necessário, sendo inclusive propenso a risco iatrogênico



1. Análise do histórico pessoal, gestacional e familiar sugestivo de tubulopatia ou síndrome poliúria-polidipsia (ver Quadro 68.2).
2. Constatação de poliúria ( $> 2.000\text{mL}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$ ).
3. Análise de perfil laboratorial sérico e urinário: avaliação acidobásica, função renal e eletrolítica. A constatação de hipernatremia e poliúria hipostenúrica é uma evidência presuntiva de distúrbio de concentração urinária. Nos casos de *diabetes insipidus* há ausência habitual de distúrbio acidobásico, ausência de acidemia metabólica; o *anion gap*, a função renal e a glicemia são normais e o *anion gap* urinário negativo. Em geral, o sódio sérico é normal na poliúria primária (psicoemocional).
4. Na suspeita de distúrbio de concentração urinária, direcionar investigação para avaliação de possíveis causas centrais (*diabetes insipidus* central) ou renais secundárias (nefronofiose, doença renal policística etc.). Tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio, avaliação hormonal específica, ultra-sonografia dos rins e vias urinárias, tomografia computadorizada de abdome e outros exames necessários, conforme a suspeita clínica. Possibilidade de constatação de uretero-hidronefrose bilateral nos exames de imagem nos casos de *diabetes insipidus* nefrogênico (em geral, fase mais tardia).
5. Realização de teste de restrição hídrica. Deve ser realizado sob monitorização rigorosa em ambiente hospitalar, principalmente em recém-nascidos ou lactentes jovens, quando a realização da prova envolve riscos. Muitos autores não o indicam nos casos de hipernatremia e urina diluída (já é indicativa de inabilidade de concentração urinária), sendo, nesse caso, o teste desnecessário e com riscos de iatrogenia (seria somente realizado nos casos de poliúria com sódio sérico normal). Devem ser realizados controle horário seriado do peso e volume urinário e controle laboratorial a cada 2 horas: sódio e osmolaridade sérica; sódio, osmolaridade preferencialmente ou densidade urinárias. A prova deve ser cessada quando constatada perda de peso de até 5%, devido ao risco de eventos iatrogênicos. Em indivíduos normais ou com poliúria primária observamos concentração da urina ( $> 750\text{mOsm/kg}$ ), a Osm sérica situa-se normalmente entre 288 e  $295\text{mOsm/kg}$ , o volume urinário deve reduzir e não haverá perda considerável do peso.
6. Teste com DDAVP (1-desamino-8-D-arginina-vasopressina). A ser realizado nos casos comprovados de inabilidade de concentração urinária com hipostenúria, poliúria e hipernatremia ou ausência de resposta à restrição hídrica, ou seja, manutenção de poliúria, ausência de aumento de osmolaridade urinária ( $< 750\text{mOsm/kg}$ ) ou densidade urinária ( $< 1.010-1.020$ ), ausência de redução da natremia ou osmolaridade sérica, inclusive com aumento desta ( $> 295\text{mOsm/kg}$ ; normal:  $275-290\text{mOsm/kg}$ ). Os protocolos são variados quanto à posologia e à forma de administração de análogos da vasopressina entre os quais, DDAVP (nasal, subcutâneo ou parenteral):  $1\mu\text{g}$  SC;  $0,4\mu\text{g}$  por via intravenosa ou  $10-20\mu\text{g}$  por via intranasal (lactentes e crianças maiores, respectivamente). Observam-se em 6 a 8 horas após a administração do DDAVP (resultado com evidência diagnóstica em geral com 2 horas) ausência de resposta no aumento da U Osm (em geral  $< 200\text{mOsm/kg}$ ) e densidade urinária ( $< 1.010-1.020$ ) e de redução da Osm e sódio séricos nos casos de *diabetes insipidus* nefrogênico.

\* Os testes devem ser suspensos, independente do tempo de realização, em caso de perda de peso  $> 5\%$ , elevação da natremia  $> 147\text{mEq/L}$  ou Osm sérica  $> 295-300\text{mOsm/kg}$  e constatação de concentração urinária (U Osm  $> 600\text{mOsm}$  ou densidade urinária  $> 1.020$ ). Atenção a sinais vitais, perfusão periférica, pressão arterial e hidratação.

† Considerar que existe grande variação metodológica nos protocolos de restrição hídrica e administração de vasopressina ou DDAVP na literatura.

co<sup>5,25,26</sup>. A realização do teste deve ser feita em ambiente hospitalar e com máximo rigor para evitar qualquer tipo de iatrogenia<sup>27</sup>. A duração do teste varia de 4 a 8 horas, sendo colhidas amostras horárias de sangue e urina para osmolaridade e sódio, bem como medido o peso corpóreo nesse intervalo. Em geral, em pacientes com *diabetes insipidus*, após 4 horas a osmolaridade urinária não se alterará mesmo com a suspensão total da oferta de líquidos. Deve-se ter o cuidado de interromper o teste se a qualquer momento houver perda ponderal superior a 5% do peso corpóreo.

Após a confirmação de defeito na concentração urinária, o passo seguinte é diferenciar se o problema está localizado na produção de arginina-vasopressina (central) ou no túbulo (nefrogênico). A dosagem sérica de arginina-vasopressina em pacientes com *diabetes insipidus* nefrogênico tende a ser normal ou alta, resultado oposto aos pacientes com doença neurológica (central)<sup>5</sup>. Esse exame, porém, não está disponível em muitos centros, sendo substituído pelo teste da vasopressina, de fácil execução e consagrado pela literatura e pela prática clínica. Nesse teste, a 1-desamino-8-D-arginina-vasopressina (DDAVP), um análogo sintético da arginina-vasopressina, é classicamente administrada por via intranasal nas doses de  $10\mu\text{g}$  em lactentes e  $20\mu\text{g}$  em crianças maiores<sup>28</sup>. O DDAVP é capaz de produzir, em

crianças normais, um efeito antidiurético potente e prolongado. Durante as 5 horas seguintes à administração do medicamento são coletadas amostras de urina e dosagem da osmolaridade, sendo escolhido o maior resultado dentre elas. Pacientes com *diabetes insipidus* nefrogênico são incapazes de elevar a osmolaridade urinária, que persiste em valores abaixo de  $200\text{mOsm/kg}$ , e de reduzir o volume urinário<sup>5</sup>.

Após o diagnóstico de doença renal, devemos excluir as causas secundárias de *diabetes insipidus* nefrogênico, como anemia ou traço falciforme, amiloidose, pielonefrite crônica, uropatias obstrutivas, sarcoidose, doença renal crônica, hipercalcemia, hipocalemia, *diabetes insipidus* nefrogênico induzido por drogas etc.<sup>26</sup>. Essas causas são mais frequentes que as formas idiopáticas.

O diagnóstico genético de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático é dado pela descoberta da mutação por técnicas de biologia molecular, após seqüenciamento dos genes aquaporina 2 e arginina-vasopressina R2 no indivíduo afetado<sup>28</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento precoce do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático na infância é essencial para assegurar às crianças um desenvolvimento pondo-estatural satisfatório.

A base do tratamento deve consistir na reposição hídrica adequada, considerando as volumosas perdas urinárias de água livre. Porém, em crianças menores e lactentes, a ingestão de grandes volumes de água é muito difícil, podendo provocar vômitos e prejudicar ainda mais seu estado nutricional<sup>5,29</sup>. Para diminuir esse agravo, devem ser aplicadas estratégias para reduzir o volume urinário. A primeira abordagem deve ser a restrição dietética de sódio (1mEq/kg/dia), na tentativa de reduzir a carga osmótica renal, reduzindo assim a excreção de água<sup>5</sup>. Essa dieta hipossódica, entretanto, torna a alimentação menos palatável, apresentando dificuldades na adesão. Seguida à restrição salina, devem ser consideradas medidas farmacológicas de redução do débito urinário. Os medicamentos de primeira escolha são os diuréticos tiazídicos. A hidroclorotiazida tem sido proposta para o tratamento do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático desde o final da década de 1950<sup>30</sup>, sendo amplamente utilizada até os dias atuais<sup>31-33</sup>. Os mecanismos propostos para o efeito antidiurético paradoxal dos tiazídicos têm sido discutidos amplamente, à luz de novas tecnologias de microperfusão renal e imunistoquímica. A hipótese clássica, mais difundida, postula que o efeito dos tiazídicos, reduzindo a reabsorção de sódio no túbulo distal pela inibição do canal co-transportador Na/Cl, resulta em aumento da excreção de sódio e contração do volume extracelular, levando a diminuição do ritmo de filtração glomerular e aumento da reabsorção proximal de sódio e água. Conseqüentemente, a carga de água no túbulo coletor seria menor, diminuindo sua excreção nesse segmento<sup>34</sup>. Recentes estudos têm-se dedicado a explicar os efeitos dos tiazídicos, demonstrando seus efeitos sobre a permeabilidade da água na membrana luminal de segmentos outros que não o túbulo distal<sup>35</sup> e também de aumento da expressão de aquaporinas no túbulo coletor<sup>36</sup>, ambos com o efeito final de diminuição do débito urinário. A combinação de dieta hipossódica com o uso de tiazídicos pode reduzir o débito urinário em até 50%, porém o uso prolongado desse medicamento pode resultar em hipocalemia, podendo piorar assim a inabilidade de concentração urinária, bem como o aparecimento de arritmias cardíacas. Os níveis séricos de potássio devem ser continuamente monitorizados durante o tratamento e a reposição desse íon pode ser necessária. Em nossa experiência, utilizamos a hidroclorotiazida em todos os pacientes com *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, na dose de 1-4mg/kg/dia, e reposição de potássio ou espironolactona individualizados, com boa resposta clínica<sup>37</sup>.

Desde a década de 1980, o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas em associação com diuréticos tiazídicos tem-se mostrado mais eficaz na redução do débito urinário do que o uso desse isoladamente<sup>38-40</sup>. A hiperosmolaridade do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, por si só, ou combinada ao aumento dos níveis de arginina-vasopressina e angiotensina II, leva a um aumento da síntese renal e extra-renal de prosta-

glandinas<sup>40,41</sup>. As prostaglandinas renais levam a inibição do AMPcíclico no túbulo coletor, aumento do ritmo de filtração glomerular e diminuição do gradiente de solutos na medula por meio da alteração do ritmo de fluxo medular e inibição do transporte ativo de cloro<sup>41</sup>. Esses efeitos são inibidos com o uso de antiinflamatórios não-esteróides, que vão inibir as enzimas cicloxigenase 1 e 2, ambas expressas no rim. A indometacina ainda apresenta um efeito adicional na remodelação da expressão de aquaporina 2 no túbulo coletor<sup>42</sup>. A inibição da cicloxigenase 2 provoca diminuição do ritmo de filtração glomerular e diminuição do fluxo medular, levando à redução da excreção de sódio e água. Assim, isoladamente ou em associação com tiazídicos, os antiinflamatórios não-esteróides apresentam um efeito clínico significativo na redução das perdas urinárias de água e, com isso, um melhor controle do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático. O uso prolongado de antiinflamatórios não-esteróides acompanha-se de diversos efeitos adversos, sobretudo gastrintestinais, como anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, úlceras, perfuração de vísceras e hemorragias, bem como de efeitos hematopoéticos, como neutropenia, trombocitopenia e, mais raramente, anemia aplástica e hepatotoxicidade. Além disso, essas medicações, como já foi citado, reduzem o ritmo de filtração glomerular, podendo levar à disfunção renal. Devido a esses efeitos, tem-se estudado o uso de inibidores seletivos da cicloxigenase 2, com melhor tolerabilidade e efeitos benéficos sobre as perdas hídricas, e com menos efeitos colaterais<sup>33,41</sup>.

Recentemente, o uso dos inibidores seletivos da cicloxigenase 2 tem sido debatido devido ao risco de efeitos adversos cardiovasculares e aos fenômenos tromboembólicos. Os principais estudos que reportaram tais efeitos foram revistos em uma metanálise publicada em 2006, na qual os inibidores da cicloxigenase 2, bem como altas doses de inibidores não-seletivos da cicloxigenase excetuando o naproxeno, mostraram elevado risco de doença cardiovascular<sup>43</sup>. Nesse mesmo ano, uma revisão sistemática de estudos de coorte e caso-controle envolvendo inibidores da cicloxigenase 2 concluiu que o rofecoxib, mas não o celecoxib, apresenta aumento nos efeitos adversos cardiovasculares e tromboembólicos, e os demais antiinflamatórios não-esteróides, incluindo o naproxeno, também demonstrariam tal efeito colateral quando usados em altas doses<sup>44</sup>.

Em nossa série de casos, a introdução da indometacina na dose de 1-3mg/kg/dia mostrou-se benéfica, sendo observado efeitos colaterais de dispepsia e gastrite em dois pacientes, sendo que em um deles foi necessária a suspensão temporária da medicação<sup>37</sup>.

O uso do amilorida, diurético poupador de potássio, foi inicialmente proposto como tratamento para as manifestações clínicas de poliúria/polidipsia em pacientes tratados com lítio<sup>45</sup>. Recentemente, um estudo demonstrou alteração na concentração de canais epitéliais de sódio amilorida-sensíveis (ENaC) em ratos com *diabetes insipidus* nefrogênico induzido por lítio<sup>46</sup>. Seu uso no *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático teve

início em meados da década de 1980, em associação com diuréticos tiazídicos<sup>47</sup>. Desde então, vários estudos foram publicados demonstrando melhor resposta dessa associação, em relação à monoterapia com hidroclorotiazida<sup>32,48-50</sup>. Um efeito benéfico importante seria a diminuição de eventos de hipocalcemia utilizando a amilorida, diminuindo também a necessidade de reposição exógena de potássio. Os efeitos fisiopatológicos da associação, em relação à reabsorção de água e sódio, ainda não foram totalmente elucidados até o momento. Apesar dos benefícios da terapia, demonstra-se menor tolerabilidade da associação amilorida/tiazídico em crianças pequenas, principalmente devido ao aparecimento de náuseas<sup>5</sup>. Utilizamos a associação de tiazídicos com amilorida em 50% dos nossos pacientes, obtendo boa resposta e ausência de efeitos colaterais. A dose utilizada foi de 0,2 a 0,4mg/kg/dia de amilorida, sempre associada ao tiazídico<sup>37</sup>.

Em nosso serviço, a instituição da terapêutica medicamentosa mostrou-se benéfica, sobretudo após a introdução de indometacina, com melhora dos sintomas clínicos em todos os pacientes e recuperação do desenvolvimento pondo-estatural em mais de 80% dos casos (Fig. 68.2). A idade de início do tratamento e a adesão

foram os principais fatores de sucesso terapêutico, sendo que observamos um baixo índice de efeitos adversos às medicações, realçando a importância do tratamento farmacológico precoce no *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático<sup>37</sup>. Vale ressaltar que administramos a indometacina associada à utilização concomitante de ranitidina ou omeprazol, minimizando o risco de lesão de mucosa gastroduodenal e facilitando a adesão ao medicamento.

Em análise retrospectiva de 30 pacientes portadores de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático em seguimento variando de um mês a 40 anos, Van Lieburg e Knoers observaram que a maioria dos pacientes cresceu abaixo do percentil 50, grande parte abaixo do Z-score -1. Nesse mesmo grupo, as principais complicações a longo prazo foram urológicas (hidronefrose grave e retenção urinária)<sup>23</sup>. Apesar da observação de alterações comportamentais, tais como hiperatividade e déficit de atenção, entre outras, considera-se que a presença de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e de oligofrenia (seqüelas de episódios recorrentes de desidratação e edema cerebral) seja rara atualmente, principalmente naqueles pacientes precocemente diagnosticados e tratados<sup>5</sup>.

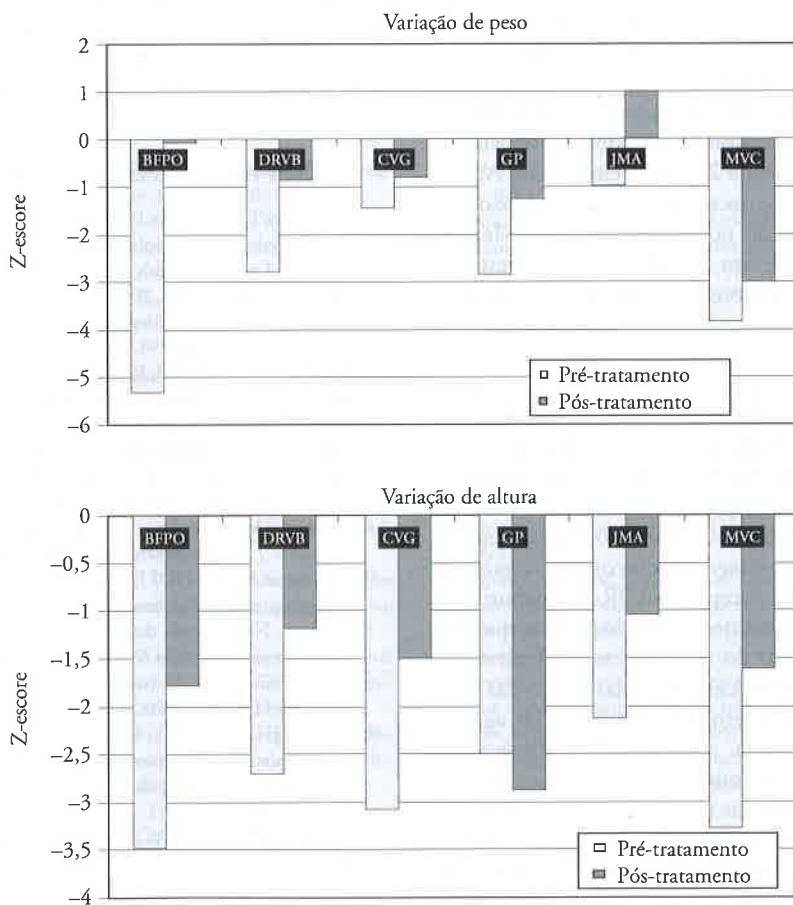


Figura 68.2 – Desenvolvimento pondo-estatural de seis pacientes portadores de *diabetes insipidus* nefrogênico. Tempo de seguimento:  $59 \pm 36$  meses. A) Variação do ganho ponderal (z-escore). B) Variação do ganho estatural (z-escore).



## NOVAS PERSPECTIVAS

As terapias convencionais para o tratamento do *diabetes insipidus* mostraram-se eficazes na redução do débito urinário e conseqüentemente das manifestações clínicas. Entretanto, todas as terapias citadas encontram problemas em sua execução. Como já vimos, a ingestão hídrica suficiente para suprir perdas urinárias consideráveis pode ser difícil de se alcançar, podendo causar mais distúrbios como vômitos e má nutrição, embora possa ser uma perspectiva comportamental em pacientes adultos, evitando o uso de medicações e seus efeitos adversos. A restrição de solução salina também pode ter baixa tolerabilidade e os fármacos utilizados habitualmente não são isentos de efeitos adversos e, por vezes, encontramos baixa adesão a sua utilização. Em contrapartida, os avanços nas técnicas de biologia molecular e os estudos imunistoquímicos possibilitaram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o defeito molecular encontrados nas diversas formas de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, algumas muito promissoras.

Um trabalho recentemente publicado, usando aminoglicosídeos para transpassar um *stop* códon precoce de uma mutação *nonsense* do gene responsável pelo receptor V2R, demonstrou bons resultados tanto *in vitro* como *in vivo*, porém seu uso está limitado à potencial nefrotoxicidade dessa classe de medicamentos<sup>51</sup>. Outro estudo, demonstrou o papel da estimulação do GMPcíclico cinase via óxido nítrico por substâncias como nitroprussiato de sódio, l-arginina e peptídeo natriurético atrial, na tentativa de supplantar as deficientes vias de fosforilação da aquaporina 2 via proteína-cinase A, causadas por mutações no receptor V2R e, com isso, aumentando sua expressão no túbulo coletor<sup>52</sup>. Mais recentemente, o uso de um inibidor de fosfodiesterase (sildenafil) também demonstrou aumentar os níveis de aquaporina 2 funcionantes sem aumento dos níveis de AMP cíclico<sup>53</sup>.

Atualmente, os estudos mais consistentes no tratamento do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático envolvem a utilização de ligantes de receptor permeáveis à membrana celular ou *chaperones*, que são proteínas envolvidas em importantes processos celulares, tais como degradação, transporte, enovelamento e desagregação protéica. Alguns *chaperones* específicos são capazes de realocar e redirecionar receptores V2R e aquaporina 2, potencialmente funcionantes na molécula, mas que, por razão de uma mutação do tipo *missense*, encontram-se retidos no interior do retículo endoplasmático das células<sup>10,54</sup>. Um grande número dessas substâncias age em diversas regiões da célula, atuando como antagonistas dos receptores V1a e agonistas parciais do receptor V2, possibilitando o resgate das membranas do receptor V2, e aumentando sua afinidade à arginina-vasopressina<sup>29,55</sup> e recuperando a superfície de expressão das células retidas no retículo endoplasmático por meio da estabilização da proteína mutante<sup>56</sup>. Os estudos com tais substâncias mostraram mínimos efeitos colaterais, mesmo em altas doses e, em conjunto com testes *in vitro*, sua

aplicabilidade prática foi demonstrada por meio da redução do volume urinário e diminuição de ingestão hídrica dos pacientes estudados<sup>29</sup>. Em um futuro próximo, essas medicações poderão ser mais bem avaliadas clinicamente, visto que estão próximas de ser aprovadas pela agência norte-americana que regulamenta o setor de remédios e alimentos (FDA)<sup>56</sup>. A utilização de *chaperones* poderá promover um tratamento mais efetivo e duradouro para específicas e selecionadas mutações causadoras de *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático ligado ao X, e seu uso na prática médica poderá ser estendido a outras doenças envolvendo o uso de ligantes em proteínas defeituosas além do *diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, tais como fibrose cística, *osteogenese imperfecta*, síndrome de Gitelman, entre outras doenças<sup>29</sup>.

O êxito obtido com as novas terapias, associado à confirmação da eficácia das terapias convencionais, acena com um futuro de descobertas promissoras, envolvendo inclusive a combinação dessas modalidades terapêuticas, podendo possibilitar cada vez mais um melhor controle dos sintomas clínicos da doença e melhor prognóstico a médio e longo prazo, resultando em melhores condições de vida para os pacientes acometidos por essa doença.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à valiosa colaboração e sugestões oferecidas pelos Dr. Júlio Toporovski e Valderez Raposo de Mello, os quais lançaram as bases para o conhecimento e abordagem das tubulopatias em nossa Instituição.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hockaday TD. Diabetes insipidus. *Br Med J* 1972; 2: 210-213.
2. Berl T, Verbalis J. Pathophysiology of water metabolism. In Brenner BM, Levine SA (eds). *Brenner & Rector's The Kidney*, 7<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2003, pp 857-920.
3. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 186-194.
4. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP *et al*. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626-637.
5. Knoers NVAM, Monnens LAH. Nephrogenic diabetes insipidus. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> ed. Lippincott: Philadelphia, 2004, pp 777-784.
6. Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2836-2846.
7. History of NDI - NDI Foundation. [http://www.ndif.org/pages/7-History\\_of\\_NDI](http://www.ndif.org/pages/7-History_of_NDI) (acessado em novembro de 2007).
8. Sasaki S. Nephrogenic diabetes insipidus: update of genetic and clinical aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1351-1353.
9. Eaton DC, Pooler JP (eds). *Vander's Renal Physiology*, 6<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2004, pp 73-96.
10. Robben JH, Knoers NV, Deen PM. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F257-F270.
11. Magaldi AJB, Seguro AC. Hormônio antidiurético. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Bases Moleculares da Nefrologia*, Atheneu: São Paulo, 2004, pp 25-40.
12. Valenti G, Procino G, Tamma G *et al*. Minireview: aquaporin 2 trafficking. *Endocrinology* 2005; 146: 5063-5070.
13. Sterns RH, Palmer BF. Hyponatremia and diabetes insipidus. *Nephrol Self-Assess Program* 2007; 4: 259-266.



14. Brown D, Nielsen S. The cell biology of vasopressin action. In Brenner BM, Levine SA (eds). *Brenner & Rector's The Kidney*, 7<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2003, pp 574-597.
15. Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S *et al*. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 1992; 357: 333-335.
16. Dong Y, Sheng H, Chen X *et al*. Deletion of the V2 vasopressin receptor gene in two Chinese patients with nephrogenic diabetes insipidus. *BMC Genet* 2006; 14: 7:53.
17. Sahara E, Rai T, Yang SS *et al*. Pathogenesis and treatment of autosomal-dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin 2 mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 19: 103: 14217-14222.
18. Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2581-2587.
19. Marr N, Bichet DG, Hoefs S *et al*. Cell-biologic and functional analyses of five new aquaporin-2 missense mutations that cause recessive nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2267-2277.
20. de Mattia F, Savelkoul PJ, Kamsteeg EJ *et al*. Lack of arginine vasopressin-induced phosphorylation of aquaporin-2 mutant AQP2-R254L explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2872-2880.
21. Smith LG, Kirshon B, Cotton DB. Indomethacin treatment for polyhydramnios and subsequent infantile nephrogenic diabetes insipidus. *J Obstet Gynecol* 1990; 163: 98-99.
22. Andrade, OVB. Abordagem geral das principais tubulopatias. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D *et al*. (eds). *Nefrologia Pediatrica*, 2<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: São Paulo, 2006, pp 447-453.
23. Van Lieburg AFV, Knoers, NVAM. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1958-1964.
24. Hartenberg MA, Cory M, Chan JCM. Nephrogenic diabetes insipidus. Radiological and clinical features. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 281-286.
25. Moritz ML. A water deprivation test is not indicated in the evaluation of hypernatremia. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1150-1151.
26. Rocha JL, Friedman E, Bosen WL *et al*. Diabetes insipidus nefrogênico: conceitos atuais de fisiopatologia e aspectos clínicos. *Arg Bras Endocrinol Metab* 2000; 44: 290-299.
27. Salikof D. Water deprivation test. Endocrinology. In Robertson J, Shilkofski (eds). *The Harriet Lane Handbook*, 17<sup>th</sup> ed. Mosby: St. Louis, 2005, pp 276-278.
28. Knoers N, Monnens LA. Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 476-482.
29. Bernier V, Morello JP, Zarruk A *et al*. Pharmacologic chaperones as a potential treatment for X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 232-243.
30. Kennedy GC, Crawford JD. Treatment of diabetes insipidus with hydrochlorothiazide. *Lancet* 1959; 1: 866-867.
31. Zaki M, Schöneberg T, Al Ajrawi T *et al*. Nephrogenic diabetes insipidus, thiazide treatment and renal cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1082-1086.
32. Konoshita T, Kuroda M, Kawane T *et al*. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride in an adult patient. *Horm Res* 2004; 61: 63-67.
33. Pattaragarn A, Alon US. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus by hydrochlorothiazide and cyclooxygenase-2 inhibitor. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1073-1076.
34. Shirley DG, Walter SJ, Laycock JF. The antidiuretic effect of chronic hydrochlorothiazide treatment in rats with diabetes insipidus: renal mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1982; 63: 533-538.
35. Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1903-1905.
36. Kim GH, Lee JW, Oh YK *et al*. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2836-2843.
37. Ihara FO, Andrade OVB, Ferra Neto AO *et al*. Diabetes insipidus nefrogênico idiopático (abstract). *J Bras Nefrol* 2006; 28(3 Suppl 3): 193.
38. Sohn YM, Lee C, Kim PK, Yun DJ. Congenital nephrogenic diabetes insipidus with bilateral hydronephrosis: indomethacin in treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *Yonsei Med J* 1980; 21: 116-122.
39. Monnens L, Jonkman A, Thomas C. Response to indomethacin and hydrochlorothiazide in nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Sci (Lond)* 1984; 66: 709-715.
40. Rascher W, Rosendahl W, Henrichs IA *et al*. Congenital nephrogenic diabetes insipidus-vasopressin and prostaglandins in response to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 485-490.
41. Soylu A, Kasap B, Ođün N *et al*. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1814-1817.
42. Kim SW, Kim JW, Choi KC *et al*. Indomethacin enhances shuttling of aquaporin-2 despite decreased abundance in rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2998-3005.
43. Kearney PM, Baigent C, Godwin J *et al*. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-1308.
44. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-1644.
45. Batlle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985; 312: 408-414.
46. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J *et al*. Segment-specific ENaC downregulation in kidney of rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1198-F1209.
47. Alon U, Chan JC. Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Nephrol* 1985; 5: 9-13.
48. Knoers N, Monnens LA. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 1990; 117: 499-502.
49. Uyeki TM, Barry FL, Rosenthal SM, Mathias RS. Successful treatment with hydrochlorothiazide and amiloride in an infant with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 554-556.
50. Kirchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80: 548-552.
51. Sangkuhl K, Schulz A, Römpler H *et al*. Aminoglycoside-mediated rescue of a disease-causing nonsense mutation in the V2 vasopressin receptor gene in vitro and in vivo. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 893-903.
52. Bouley R, Breton S, Sun T *et al*. Nitric oxide and atrial natriuretic factor stimulate cGMP-dependent membrane insertion of aquaporin 2 in renal epithelial cells. *J Clin Invest* 2000; 106: 1115-1126.
53. Bouley R, Pastor-Soler N, Cohen O *et al*. Stimulation of AQP2 membrane insertion in renal epithelial cells in vitro and in vivo by the cGMP phosphodiesterase inhibitor sildenafil citrate (Viagra). *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F1103- F1112.
54. Robben JH, Deen PM. Pharmacological chaperones in nephrogenic diabetes insipidus: possibilities for clinical application. *BioDrugs* 2007; 21: 157-166.
55. Robben JH, Sze M, Knoers NV, Deen PM. Functional rescue of vasopressin V2 receptor mutants in MDCK cells by pharmacochaperones: relevance to therapy of nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F253- F260.
56. Robben JH, Sze M, Knoers NV, Deen PM. Rescue of vasopressin V2 receptor mutants by chemical chaperones: specificity and mechanism. *Mol Biol Cell* 2006; 17: 379-386.

HIPERTENSÃO VASCULAR  
**SEÇÃO 10**  
ROTEIRO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO  
CLÍNICO E INTERVENCIÓNISTA

**Hipertensão Arterial Sistêmica**



## HIPERTENSÃO RENOVASCULAR: ROTEIRO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CLÍNICO E INTERVENCIONISTA

Luiz Aparecido Bortolotto

### CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão renovascular é a principal causa de hipertensão secundária potencialmente curável e secundária a estenose uni ou bilateral da artéria renal ou de seus ramos principais, desencadeada e mantida por isquemia do tecido renal. A definição de hipertensão renovascular exige a presença de hipertensão arterial e de estenose de artéria renal superior a 70%, embora para alguns autores o diagnóstico exija também o desaparecimento da hipertensão arterial com a correção da lesão<sup>1</sup>. As relações entre a estenose da artéria renal, hipertensão e insuficiência renal são complexas e estão esquematizadas na figura 69.1. A estenose da artéria renal pode ocorrer sem nenhuma evidência clínica ou laboratorial de hipertensão ou insuficiência renal (estenose isolada), em associação com hipertensão arterial (hipertensão renovascular), com insuficiência renal (nefropatia isquêmica), ou ambas as condições<sup>2</sup>.

A hipertensão renovascular acomete 1 a 4% de toda a população hipertensa<sup>3</sup>, chegando a atingir incidência

de até 30% em centros de referência com especial interesse nessa doença, como descrito em pacientes com hipertensão maligna<sup>4</sup>. A prevalência é diferente quando se considera a faixa etária e o perfil clínico dos pacientes, sendo baixa em hipertensos leves não-complicados e elevada na presença de hipertensão grave, resistente ou acelerada-maligna e em pacientes mais idosos, nos quais os números podem chegar a valores da ordem de 15 a 45%<sup>2</sup>. Recentemente, em um grande estudo epidemiológico americano, que avaliou mais de um milhão de idosos com idade superior a 67 anos, a estimativa de diagnóstico de estenose de artéria renal foi de 3,7 por 1.000 pacientes por ano<sup>5</sup>.

Do ponto de vista etiológico, a causa mais freqüente de estenose de artéria renal é a aterosclerose (cerca de 70%), observada caracteristicamente em pacientes mais idosos, seguida de displasia fibromuscular (25%), em especial da camada média, encontrada mais freqüentemente em mulheres jovens<sup>2</sup>. No Brasil<sup>6</sup>, destaca-se a arterite de Takayasu, principalmente entre jovens, como importante causa de hipertensão renovascular, geralmente associada a envolvimento de aorta e outras artérias centrais, com prevalência da ordem de 10%.

### FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

Os estudos iniciais de Goldblatt<sup>7</sup> nos anos 30 do século passado demonstraram que a redução da perfusão renal pode produzir elevação da pressão arterial sustentada. Para desencadear isquemia renal e suas conseqüências fisiopatológicas, a restrição luminal da artéria renal deve ser superior a 70%, pois produzem queda imediata da pressão de perfusão e do fluxo renal e também levam a quedas muito acentuadas desses parâmetros quando ocorrem pequenas reduções adicionais da luz da artéria.

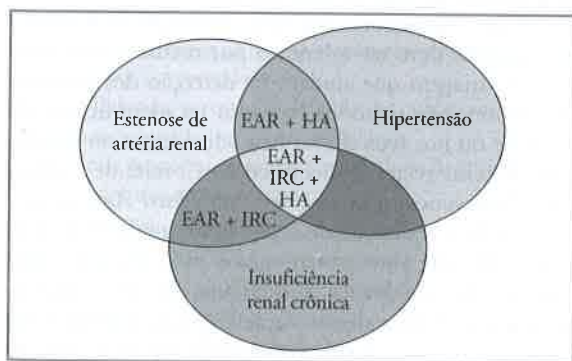


Figura 69.1 – Inter-relações entre a presença de estenose de artéria renal (EAR), hipertensão arterial (HA) e insuficiência renal crônica (IRC).

Os mecanismos que desencadeiam a hipertensão arterial, a partir da redução importante da pressão de perfusão e do fluxo renal que determinam isquemia renal, ainda não estão totalmente elucidados, apesar do grande número de trabalhos experimentais e clínicos<sup>8</sup> realizados a partir dos estudos pioneiros de Goldblatt. Os possíveis mecanismos envolvidos no desenvolvimento de hipertensão arterial desencadeados pela estenose de artéria renal estão esquematizados na figura 69.2.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hipertensão renovascular passa pelo rastreamento dos casos suspeitos conduzido para otimizar a relação custo-benefício dessa investigação. Portanto, dados obtidos na anamnese e no exame físico, associados a exames laboratoriais em conjunto, podem estabelecer índices de probabilidade de possíveis portadores e orientar o rastreamento dos casos suspeitos. Entretanto, convém lembrar que o diagnóstico de doença renovascular somente é dado pela demonstração da estenose da artéria renal pela arteriografia intra-arterial, enquanto os de hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica são obtidos de forma definitiva pela evidência de isquemia renal por métodos não-invasivos ou pelo resultado bem-sucedido de um procedimento de revascularização renal na pressão arterial e na função renal<sup>2,11</sup>.

O rastreamento, baseado em dados clínicos ou em métodos complementares, deve direcionar a investigação para a detecção da doença renovascular e também para estabelecer, se possível, sua relação com a hipertensão arterial e a insuficiência renal. Por exemplo, dados clínicos como presença de sopros, assimetria de pulsos, presença de aterosclerose etc., indicam a possibilidade de estenose de artéria renal, mas não sua relação causal com o quadro hipertensivo e a disfunção renal. Já aparecimento tardio do quadro hipertensivo, refratariedade, hipocalemia, resposta aos inibidores da enzima conversora de angiotensina, edema agudo de repetição, insuficiência cardíaca descompensada etc. sugerem efetivamente um quadro hipertensivo causado por isquemia renal e exacerbação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>12-15</sup>. Pesquisadores holandeses<sup>16</sup> determinaram um escore clínico (Tabela 69.1) para a possibilidade de estenose de artéria renal, cujo valor preditivo para um escore de 12 foi semelhante ao da cintilografia renal. Alguns autores<sup>17,18</sup> recomendam o uso do escore para o início de rastreamento do paciente com possível hipertensão renovascular.

A abordagem clínica e as sugestões de recomendações baseadas nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>19</sup> encontram-se no quadro 69.1 e na figura 69.3, considerando-se que a arteriografia renal intra-arterial, método diagnóstico de referência, ainda é considerado um exame que envolve riscos por ser invasivo e por utilizar radiocorantes nefrotóxicos.

Assim, na maioria dos casos a decisão de realizar a arteriografia deve ser orientada por métodos não-invasivos de triagem que ajudam na detecção dos possíveis portadores. São métodos baseados na identificação da estenose ou nos seus efeitos hemodinâmicos ou funcionais. Recente relatório científico do Comitê de Cardiologia Intervencionista da *American Heart Association*<sup>20</sup> recomenda a realização de arteriografia renal ao mesmo tempo de uma cinecoronariografia indicada por sintomas ou sinais de doença coronariana, quando o paciente apresentar uma dessas características sugestivas de estenose de artéria renal: a) início de hipertensão < 30 anos de idade ou hipertensão grave > 55 anos; b) hipertensão maligna, acelerada ou resistente; c) rim atrófico inexplicado ou discrepância de tamanhos > 1,5cm en-

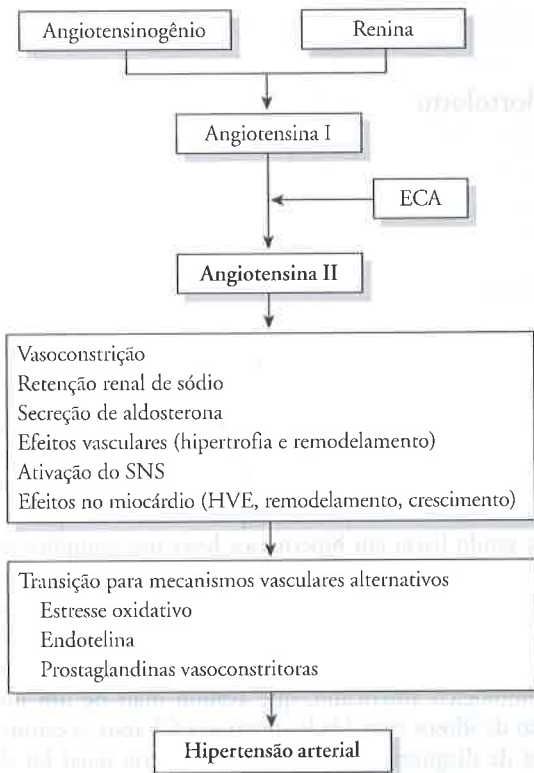


Figura 69.2 – Esquema demonstrando os possíveis mecanismos pressóricos identificados na hipertensão renovascular. SNS = sistema nervoso simpático; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; ECA = enzima conversora da angiotensina.

Do ponto de vista clínico, existe dificuldade em se estabelecer qual desses mecanismos é predominante devido à grande variabilidade de situações presentes nos pacientes hipertensos com estenose de artéria renal. As situações incluem diferentes graus de estenose, comprometimento uni ou bilateral das artérias renais, presença e intensidade de circulação colateral, presença de lesões concomitantes de ramos segmentares da artéria renal, comprometimento secundário da microcirculação renal e sistêmica, além da intensidade das alterações do parênquima e da função renal<sup>1</sup>. Apesar dessas variáveis, dois mecanismos básicos acionados pela isquemia do parênquima renal atuam de forma isolada ou combinada sobre o débito cardíaco e a resistência periférica, gerando e mantendo o estado hipertensivo<sup>2,9</sup>: a) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e b) retenção renal de sódio e água.



**Tabela 69.1** – Escore clínico para quantificar a probabilidade de estenose de artéria renal (escore de 12 = probabilidade de estenose de artéria renal 30%, escore de 15 = probabilidade de estenose de artéria renal 70%).

Preditor	Pontos do escore	
	Pessoas que nunca fumaram	Fumantes prévios ou atuais
Idade		
20 anos	0	3
30 anos	1	4
40 anos	2	4
50 anos	3	5
60 anos	4	5
70 anos	5	6
Sexo feminino	2	2
Sinais e sintomas de doença vascular aterosclerótica*	1	1
Início de hipertensão menor de 2 anos	1	1
Índice de massa corpórea < 25kg/m <sup>2</sup>	2	2
Presença de sopro abdominal	3	3
Concentração de creatinina**		
1,55mg/dL	0	0
2,32mg/dL	1	1
3,09mg/dL	2	2
3,87mg/dL	3	3
5,8mg/dL	6	6
7,78mg/dL	9	9
Nível de colesterol > mg/dL ou em tratamento hipolipemiante	1	1

\* Sopro femoral ou carotídeo; *angina pectoris*, claudicação, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, cirurgia vascular.

\*\* Para valores intermediários, os pontos de escore podem ser interpolados.

**Quadro 69.1** – Hipertensão e doença renovascular: sugestão de rastreamento de prováveis portadores.

Indicadores clínicos
<b>Baixa probabilidade (0,2%)</b>
Hipertensão limitrofe, leve ou moderada não-complicada
Média probabilidade (5 a 15%)
Hipertensão grave ou refratária
Hipertensão recente abaixo dos 30 ou acima dos 50 anos
Presença de sopros abdominais ou lombares
Assimetria de pulsos
Tabagistas, diabetes ou doença aterosclerótica evidente (coronária, carótida etc.)
Déficit de função renal não definido por outras causas
Disfunção cardíaca congestiva inexplicada
Resposta pressórica exagerada aos inibidores da enzima conversora de angiotensina
Hipocalemia
<b>Alta probabilidade (25%)</b>
Hipertensão grave ou refratária com insuficiência renal progressiva
Hipertensão acelerada/maligna
Elevação exagerada de creatinemia induzida por inibidores de enzima conversora de angiotensina
Assimetria de tamanho ou função renal

tre os rins; d) edema pulmonar súbito inexplicado; d) disfunção renal inexplicada, incluindo indivíduos iniciando diálise; e) piora da função renal após o uso de inibidor de enzima conversora ou bloqueador de receptor da angiotensina; f) doença arterial periférica ou doença arterial coronariana triarterial, angina refratária ou insuficiência cardíaca congestiva inexplicada.

Descrevemos alguns desses métodos com sugestões de aspectos práticos de realização e interpretação deste rastreamento<sup>10</sup>.

### ESTUDO DINÂMICO RENAL (RENOGRAMA) COM CAPTOPRIL<sup>10,11,14,21</sup>

O renograma radioisotópico, convencional, pode detectar assimetria renal morfológica e funcional. A assimetria é observada como alterações nos tempos máximo e médio da curva de captação da radiação do marcador ou no percentual da função separada de cada rim indicando dificuldade na chegada, na captação e na eliminação do marcador, relacionada com alterações no fluxo sanguíneo, na filtração glomerular e na secreção tubular renal. Essas alterações podem ser decorrentes de estenose de artéria renal, mas também podem ocorrer com doenças parenquimatosas ou obstrução urinária, e o renograma, isoladamente, possui baixa especificidade para diferenciar. A inibição da angiotensina II com o captopril, entretanto, confere a esse método uma considerável eficiência diagnóstica para triagem de hipertensão renovascular, devido a sua disponibilidade, sensibilidade e especificidade diagnósticas e, principalmente, por ser um excelente método preditivo de resultado terapêutico, com pouca dependência de operador. Na prática, deve-se suspender a medicação por pelo menos uma semana (principalmente os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os antagonistas de receptor de angiotensina e os diuréticos), submetendo-se o paciente a um renograma convencional e após 48 a 72 horas realiza-se um segundo exame, com o mesmo marcador, 1 hora após a ingestão por via oral de 25 a 50mg de captopril. Em geral, usa-se como marcador o DTPA (ácido dietileno triaminopentacético) marcado com o isótopo tecnécio-99, pelo fato de que sua eliminação renal se dá, predominantemente, por filtração glomerular. Em pacientes com comprometimento da função renal, o uso do ortoiódo-hipurato marcado com iodo-131, de eliminação renal mista (secreção tubular e filtração glomerular) fornece melhores resultados por apresentar fração de extração (60%) superior ao DTPA (20%). Como opção ao ortoiódo-hipurato, existe a mercaptoacetilglicina (MAG3), marcada com tecnécio-99, que proporciona melhores imagens cintilográficas com menor radiação para o rim, mas com custo mais elevado e menor disponibilidade. Alguns dos critérios de interpretação do renograma estimulado com captopril são: a) redução da função global  $\geq 20\%$  após captopril (filtração glomerular com DTPA ou fluxo plasmático renal efetivo com ortoiódo-hipurato); b) aumento do tempo máximo de 6 a 10 minutos e prolongamento ou abolição da fase excretora no lado da lesão ou bilateralmente em relação ao basal, nas estenoses bilaterais. Quanto à função relativa, deve ocorrer queda no per-

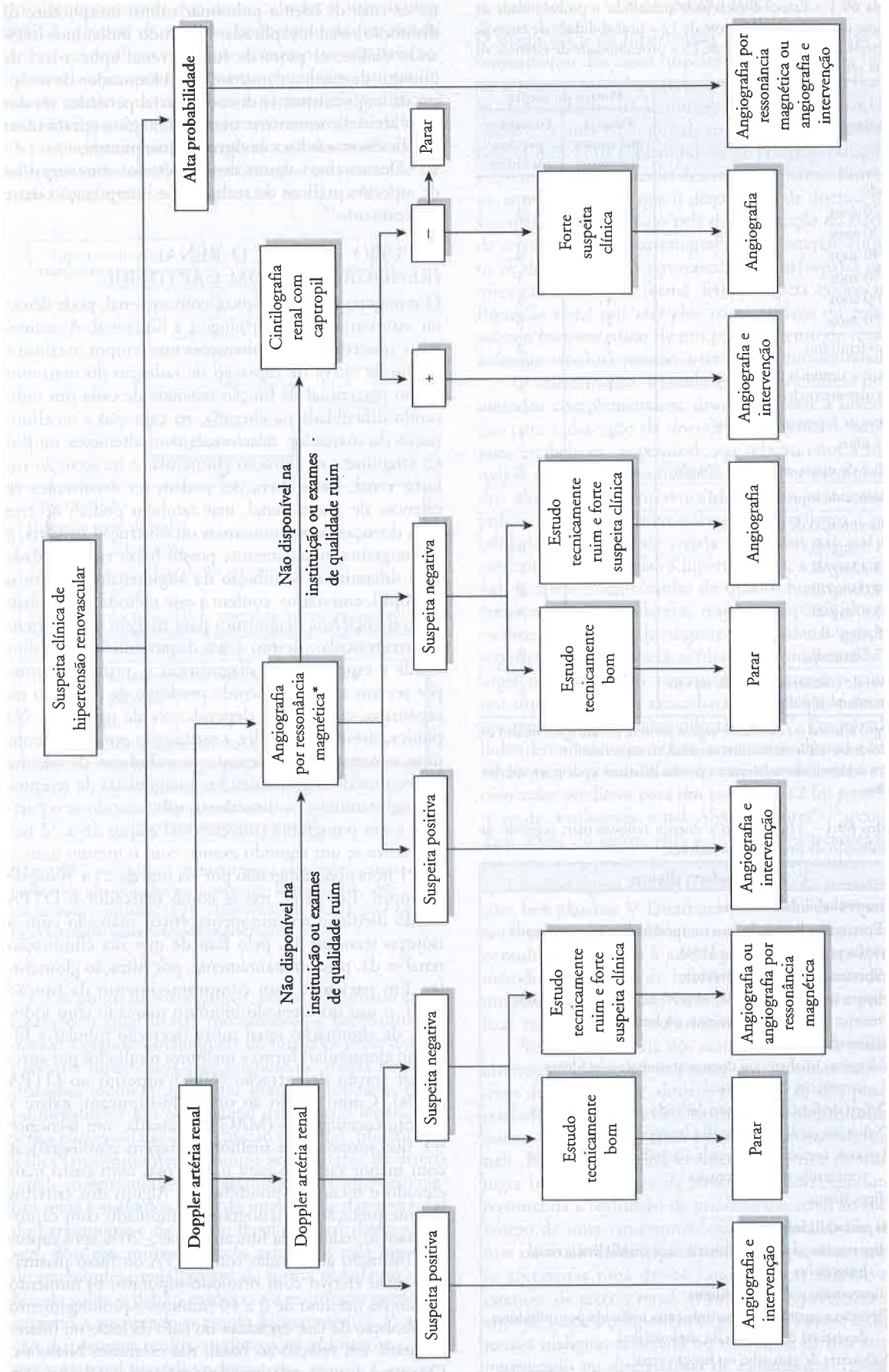


Figura 69.3 – Fluxograma de rastreamento e tratamento de hipertensão renovascular.

centual de função do rim comprometido e aumento da relação rim normal/rim isquêmico acima de 1,5. Alterações qualitativas ou semiquantitativas no perfil da curva do renograma têm sido recomendadas, como, por exemplo, acentuação no retardo do tempo máximo, achatamento do pico e da curva global de captação do marcador, principalmente se o exame basal já apresentar alterações<sup>11,12,14,21</sup>.

### ULTRA-SONOGRAFIA COM DOPPLER (DUPLEX SCAN)<sup>14,22</sup>

Esse método combina a ultra-sonografia bidimensional com o Doppler pulsado colorido, permitindo visualizar os vasos renais e ao mesmo tempo determinar o espectro de velocidades do fluxo sanguíneo na artéria renal e, dessa forma, analisar indiretamente as alterações hemodinâmicas produzidas por estenoses hemodinamicamente significativas. Sua aplicação no estudo das artérias renais tem como obstáculos a obesidade e o excesso de gases intestinais, considerando-se a localização retroperitoneal do rim e a abordagem do exame pela face anterior do abdome, que freqüentemente dificultam a identificação e o estudo das artérias renais em toda sua extensão. Os principais critérios para o diagnóstico de estenose da artéria renal, estudando-se o espectro de velocidades do fluxo no tronco da artéria, são: a) pico sistólico de velocidade do fluxo renal  $\geq 150\text{cm/s}$ ; b) relação dos picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na aorta (relação AR/Ao)  $\geq 3,0$ . Utilizando-se esses critérios, é possível identificar estenose igual ou superior a 60%, com sensibilidade de 88% e especificidade de 95%. A ultra-sonografia, por outro lado, fornece informações quanto a dimensões, estrutura, ecogenicidade e alterações do parênquima, hidronefrose, assimetrias renais etc. Dificuldades para identificar o ponto de estenose na artéria renal e assim avaliar as alterações de velocidade do fluxo renal têm sido responsáveis por resultados falso-negativos que reduzem a sensibilidade do método, tornando-o excessivamente operador-dependente. O Doppler colorido fornece imagens em "mosaico" (mistura de diferentes tonalidades de azul e vermelho) indicativas de fluxo turbulento pós-estenótico, denominado por alguns como "sopro visível", identificando indiretamente uma possível estenose. Permite também identificar vasos como artérias segmentares ou interlobares, identificando alterações no padrão de fluxo desses vasos a montante de prováveis estenoses, melhorando a sensibilidade do método. Essa avaliação intra-renal pode ser feita com uma abordagem pôsterolateral, evitando a interferência do tecido adiposo e do excesso de gases intestinais. Os critérios utilizados são: a) tempo de aceleração aumentado (retardo para atingir o pico sistólico de velocidade - fluxo *parvus et tardus*); b) índice de aceleração diminuído (pico de aceleração inferior a  $3\text{m/s}^2$ ); c) relação renal segmentar (entre os picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na artéria segmentar) superior a 5. Associando-se os critérios de avaliação direta pelo abdome (pico sistólico de velocidade e relação renal/aorta) com os critérios de avaliação indireta, intra-renais, pelo dorso (índice de aceleração, relação renal/segmentar), os níveis de sensibilidade

e de especificidade do método aumentaram consideravelmente, porém tornam o exame mais demorado e ainda mais dependente de operador. Levando em conta o caráter não-invasivo do método, a não-utilização de radio-contraste e de radiação, possibilidade de ser realizado na vigência de qualquer tratamento, alta disponibilidade e custo relativamente baixo, a ultra-sonografia com Doppler realizada por mãos experientes coloca-se como um dos mais convenientes métodos de rastreamento de hipertensão e doença renovascular<sup>14,21,22</sup>.

### ANGIOGRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA<sup>14,21,23</sup>

A angiografia obtida por ressonância nuclear magnética é um método eficiente e relativamente seguro, pois, sem ser invasivo, pode gerar imagens vasculares planares ou tridimensionais a partir da análise do campo magnético dos prótons móveis presentes no fluxo sanguíneo, sem o uso de contraste iodado ou radiação. Apesar do grande e rápido desenvolvimento técnico observado principalmente com o uso de contraste paramagnético, o gadolínio<sup>23</sup> ainda pode apresentar resultados falso-positivos ou, mais raramente, falso-negativos. Há ainda certa dificuldade na identificação de artérias acessórias, polares e segmentares. Por apresentar ainda a vantagem de produzir imagens da aorta e das artérias ilíacas com boa definição e baixo risco imediato, pelo fato de ser não-invasivo, identificando placas de ateromas, obstruções, aneurismas etc., é útil na avaliação prévia dos riscos e dificuldades da abordagem e realização de um procedimento endovascular ou cirúrgico. É um método com enorme potencial, embora ainda com custo elevado para um método de rastreamento, cuja segurança vem sendo questionada recentemente devido às descrições de casos de fibrose sistêmica grave associados ao uso do contraste gadolínio, sobretudo em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>24,25</sup>. Recomendações recentes do *US Food and Drug Administration*<sup>26</sup> solicitam não realizar exames usando contraste gadolínio em pacientes com ritmo de filtração glomerular  $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$  ou com insuficiência renal aguda. Na prática, podemos utilizar a angiografia por ressonância para um diagnóstico preliminar não-invasivo em pacientes com ritmo de filtração glomerular  $> 30\text{mL/min/1,73m}^2$ , reservando a angiografia intra-arterial como padrão-ouro para a confirmação diagnóstica, já em condições de realizar o tratamento endovascular no mesmo procedimento, ou optando por um tratamento conservador, diante de alto risco de procedimento invasivo. Nos pacientes com creatinina mais elevada, se houver fortes indícios clínicos da presença de estenose de artéria renal, e se outros exames não-invasivos como a cintilografia renal e o Doppler indicarem elevada possibilidade diagnóstica, a arteriografia renal com possível tratamento endovascular deve ser indicada.

### ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA (ANGIOTOMOGRAFIA)<sup>21,27</sup>

É um método moderno, não-invasivo, mas que utiliza contraste iodado e radiação. Produz imagens das artérias renais e de alguns ramos segmentares com boa defi-



nição, mas não dos ramos menores e do parênquima renal. Com a utilização de equipamentos "multidetector" ou *multi-slices* foi possível a redução do tempo de aquisição do exame, a diminuição da quantidade de radiocontraste e a obtenção de um número bem maior de imagens, permitindo maior definição da artéria renal principal, assim como de acessórias e segmentares, aumentando bastante a eficiência do método no rastreamento de estenose de artéria renal.

#### ARTERIOGRAFIA RENAL INTRA-ARTERIAL<sup>10,11,14,21</sup>

É o exame considerado "padrão-ouro" ou que melhor pode demonstrar uma estenose de artéria renal diretamente ou por sinais indiretos como dilatação pós-estenótica e presença de circulação colateral, que estabelecem a diferença entre uma estenose real e um artefato, como, por exemplo, espasmo induzido pela cateterização seletiva da artéria renal. Auxilia na decisão entre uma intervenção e um tratamento conservador e permite a indicação e até a realização simultânea de um procedimento endovascular. Permite ainda a visualização de outros troncos arteriais, auxiliando a decisão sobre a técnica a ser usada quando a opção for por intervenção cirúrgica. Entretanto, convém frisar que se trata de um método invasivo que envolve riscos e que utiliza contraste nefrotóxico. Ao longo do tempo, os contrastes foram aperfeiçoados para reduzir a nefrotoxicidade, surgindo os contrastes não-iônicos, de baixa osmolalidade ou isosmóticos. Contrastes alternativos, como o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), têm sido utilizados em pacientes com disfunção renal<sup>23</sup>, assim como métodos de proteção renal como hidratação e expansão com solução salina ou soluções hemidiluídas ou administração de outras substâncias como a n-acetilcisteína e a teofilina, que podem reduzir os efeitos nefrotóxicos.

Na prática, há que ser considerado o custo de cada método, a disponibilidade em cada centro, a experiência da equipe ou do profissional com os diferentes métodos, lembrando que a capacidade diagnóstica aumenta com a associação de método, assim como o custo, e que às vezes, dependendo dos indicadores clínicos e do risco, ganha-se tempo e poupa-se recurso utilizando diretamente a arteriografia intra-arterial.

#### TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com estenose de artéria renal e hipertensão arterial, em princípio, inclui a intervenção para a correção da lesão estenótica, quer seja por cirurgia, quer angioplastia com ou sem implante de *stent*. No entanto, a indicação da intervenção deve ser individualizada, tomando-se por base não somente o aspecto anatômico, como também os fatores clínicos associados, tais como idade, etiologia da estenose, condições clínicas existentes, risco dos procedimentos invasivos e probabilidade de que a correção da estenose da artéria renal melhore o controle da pressão arterial e a função renal. Deve-se indicar tratamento intervencionista para a correção da estenose da artéria renal nas seguintes con-

dições: hipertensão refratária ao tratamento clínico incluindo três classes terapêuticas (uma delas diurético), insuficiência cardíaca congestiva por miocardiopatia hipertensiva, edema agudo pulmonar de repetição e perda progressiva da função renal<sup>1,15</sup>. Essas indicações devem levar em conta a etiologia da estenose de artéria renal, que é um dos fatores mais importantes na determinação da resposta ao tratamento intervencionista da hipertensão renovascular.

Está bem definido que os portadores de estenose de artéria renal por fibrodysplasia e por arterite de Takayasu devem realizar tratamento intervencionista, quer por técnica percutânea, quer por revascularização cirúrgica<sup>1</sup>. No caso da fibrodysplasia, os resultados mostram cura ou melhora da hipertensão em cerca de 90% dos casos. Em geral, os pacientes com fibrodysplasia são mais novos e têm pouco comprometimento dos órgãos-alvo da hipertensão arterial, explicando, em parte, o resultado satisfatório desses pacientes ao tratamento intervencionista por cirurgia ou por angioplastia. Em nossa experiência, 80% dos portadores de displasia fibromuscular submetidos a cirurgia apresentaram cura ou melhora da hipertensão arterial, observando-se diminuição dos níveis pressóricos e interrupção ou diminuição do número de drogas anti-hipertensivas<sup>6</sup>. Os resultados da angioplastia transluminal percutânea nesses pacientes têm sido bons e semelhantes aos obtidos com a revascularização cirúrgica<sup>10,28</sup>. As principais séries publicadas mostraram um índice de cura de pelo menos 50% e de melhora em cerca de 35% dos pacientes. Assim, a angioplastia é o tratamento mais indicado para a fibrodysplasia, sendo reservado o tratamento cirúrgico como primeira escolha apenas para os pacientes com lesões em ramos de artérias renais ou obstrução total de artéria renal, o que corresponde a menos de 10% desses pacientes<sup>28</sup>. O tratamento clínico é indicado apenas quando esses procedimentos não são possíveis de ser realizados devido à presença de lesões muito extensas ou quando a estenose atinge ramos intra-hilares, dificultando a abordagem.

Em contrapartida, em pacientes com estenose de artéria renal por aterosclerose, os resultados do tratamento intervencionista não são tão convincentes, principalmente se o procedimento for a angioplastia primária: há baixo índice de cura da hipertensão, índice de melhora em torno de 50 a 60% e porcentagem considerável de pacientes não apresenta melhora do controle pressórico ou da função renal<sup>29</sup>. Nesses pacientes, a resposta ao tratamento cirúrgico tem mostrado melhores resultados em diferentes estudos. Além disso, o tratamento clínico tem sido uma opção terapêutica aceitável, principalmente quando o objetivo é um melhor controle da pressão arterial. Assim, o tratamento intervencionista, embora ainda seja o de escolha na hipertensão renovascular por lesão aterosclerótica, deve ser indicado com mais cautela, levando-se em conta a idade do paciente, as lesões ateroscleróticas extra-renais associadas, a dificuldade do controle pressórico e as condições clínicas dos pacientes. O tratamento clínico continuado é reservado para as situações de controle inicial



satisfatório com o tratamento clínico convencional, nos casos de impossibilidade técnica de abordagem por cirurgia ou angioplastia, quando há alto risco para o procedimento intervencionista, ou pela recusa do paciente.

A medicação mais efetiva para o tratamento clínico de portadores de hipertensão renovascular é, na maioria das vezes, o inibidor de enzima conversora da angiotensina, devendo-se ter cautela em lesões bilaterais da artéria renal, na qual o uso crônico deve ser evitado, pois quase sempre há piora reversível da função renal por queda da filtração glomerular<sup>10</sup>. Os betabloqueadores adrenérgicos, tiazídicos e antagonistas dos canais de cálcio podem ser utilizados e são eficazes no controle da pressão arterial nesses pacientes.

A técnica de revascularização a ser usada na estenose de artéria renal por aterosclerose depende da presença ou ausência de doença aortoilíaca associada. Para os casos complicados com aneurisma de aorta ou oclusão total da artéria renal, a revascularização cirúrgica é a mais indicada. Para pacientes com doença renal avançada, a revascularização de ambas as artérias renais ou de uma em pacientes com rim único funcional deve ser considerada, mas a decisão para intervir é dependente de outras doenças renais ou extra-renais<sup>29</sup>. Sendo assim, a presença de nefropatia diabética grave, proteinúria importante e circulação pobre do córtex são fatores que indicam pouca possibilidade de reversão da nefropatia isquêmica. Para o tratamento cirúrgico, pode-se indicar nefrectomia total ou revascularização por enxertos arteriais, venosos ou por próteses vasculares. A nefrectomia é atualmente indicada para os casos de obstrução total da artéria renal com rins menores de 8cm, principalmente quando há produção aumentada de renina pelo rim comprometido<sup>30</sup>. Mais recentemente, a utilização de próteses mais seguras e a possibilidade de auto-enxertos com artérias esplênica, hepática ou hipogástrica aumentaram o espectro de indicações cirúrgicas e, conseqüentemente, possibilitaram que um maior número de pacientes pudesse ter a chance de um tratamento corretivo<sup>31</sup>. Além disso, a abordagem prévia de outras lesões extra-renais, como carotídeas ou coronarianas, reduziu a morbidade e a mortalidade da população de pacientes com hipertensão renovascular aterosclerótica submetidos a cirurgia nos últimos 15 anos<sup>29</sup>. Os resultados de revascularização cirúrgica da estenose de artéria renal por aterosclerose mostraram que houve melhora ou cura em cerca de 70% dos pacientes e foram melhores nos portadores de lesão focal.

Os resultados com angioplastia primária da artéria renal nos pacientes com aterosclerose não são tão satisfatórios quanto os demonstrados em displasia fibromuscular. As principais séries publicadas<sup>6,28,29</sup> mostraram um índice de cura de cerca de 30% e melhora variando de 19 a 62% conforme a série. Os resultados do estudo DRASTIC<sup>32</sup> suscitaram grande discussão sobre os benefícios da angioplastia no controle da pressão arterial de pacientes com estenose de artéria renal aterosclerótica, pois o controle da pressão arterial não foi diferente nos grupos submetidos a angioplastia ou que mantiveram tratamento clínico. No entanto, uma análise mais

detalhada dos resultados mostra que um grupo considerável de pacientes com estenose de artéria renal aterosclerótica se beneficiou do tratamento por angioplastia, e assim o procedimento não deve ser desencorajado.

O implante de endoprótese vascular, *stent*, tem sido considerado uma técnica promissora e superior à angioplastia em pacientes com lesões ostiais ateroscleróticas de artéria renal, em lesões por displasia fibromuscular com importante componente elástico ou estenoses por arterite. Os resultados de várias das mais recentes séries sobre colocação de *stent* de artéria renal, incluindo nossa experiência preliminar em 54 pacientes<sup>33,34</sup>, mostram melhora da pressão arterial entre 60 e 80% dos casos e melhora da função renal em aproximadamente 25% dos pacientes. Em uma metanálise<sup>33</sup> mais recente de 14 estudos que avaliaram os resultados do implante de *stent* em estenose de artéria renal, houve alta taxa de sucesso técnico (98%) e 11% de complicações mais graves. Além disso, a freqüência de cura ou melhora de hipertensão foi de 69%, enquanto a função renal melhorou em 30% e estabilizou em 38% dos pacientes, com taxa de reestenose de 17%. Em procedimentos de implante de *stent* renal, a taxa de complicações é de cerca de 20%, incluindo complicações maiores e menores, e deve ser considerada para a indicação do tratamento<sup>33,34</sup>. Assim, o tratamento por implante de *stent* de lesões estenóticas de artéria renal por aterosclerose deve ser considerado em vários grupos de pacientes: naqueles com lesões ostiais graves, naqueles com elevadas concentrações de creatinina plasmática e estenose de artéria renal bilateral, em portadores de estenose grave de artéria renal em rim único e em pacientes com estenose de artéria renal com hipertensão arterial refratária ao tratamento clínico ou com edema agudo de pulmões recorrente.

Deve-se considerar que a função renal pode piorar em alguns indivíduos depois do implante do *stent*<sup>35</sup> e a pressão arterial pode não melhorar satisfatoriamente. Um dos motivos da não melhora ou mesmo piora da função renal pode ser a embolização de colesterol observada após o procedimento em pacientes com aterosclerose mais difusa. Recentes estudos<sup>35,36</sup> têm demonstrado que o uso de filtros protetores usados durante o procedimento pode evitar a ocorrência da embolização, com menor risco de insuficiência renal aguda durante o procedimento e melhor efeito sobre a função renal a longo prazo. Outro aspecto a ser considerado na deterioração da função renal após restauração do fluxo renal com a angioplastia e *stent* é a nefropatia induzida por contraste<sup>37</sup>. Para diminuir a incidência dessa complicação, diversos protocolos, incluindo o uso de N-acetilcisteína e hidratação por via intravenosa com bicarbonato de sódio, têm sido utilizados com sucesso<sup>37</sup>.

Atualmente, a maior preocupação é estabelecer quais os pacientes que melhor se beneficiam com a intervenção e quais marcadores específicos podem identificá-los. Alguns investigadores têm sugerido que a resposta à revascularização pode ser prevista pela presença de disfunção microvascular medida com o índice de resistividade renal<sup>38</sup> ou pela ativação neurohumoral<sup>39</sup>. Um dos fatores mais importantes na determinação do com-

portamento da função renal após o tratamento parecer a gravidade do comprometimento da função renal por ocasião da intervenção, porque sucessos terapêuticos têm sido atingidos em pacientes com função renal normal ou discretamente comprometida antes do procedimento<sup>40</sup>, principalmente quando a deterioração da função renal foi mais recente<sup>41</sup>. No entanto, outros estudos têm mostrado que a melhora da função renal é mais evidente nos pacientes com maior prejuízo dessa, antes do procedimento<sup>42,43</sup>.

Por fim, uma consideração breve sobre os portadores de arterite de Takayasu com estenose de artéria renal, muito freqüentes em nosso meio. Nesses pacientes, os resultados cirúrgicos têm-se mostrado melhores, embora alguns grupos tenham demonstrado resposta satisfatória com angioplastia e implante de *stent* endovascular<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão secundária. In Nobre F, Serrano Jr CV (eds). *Tratado de Cardiologia SOCESP*, Manole: Barueri, 2005, pp 486-505.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-442.
- Bortolotto L. Hipertensão renovascular e hipertensão maligna. *Rev SOCESP* 2003; 13: 130-147.
- Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1273-1276.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT *et al*. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68: 293-301.
- Silva HB, Frimn C de C, Bortolotto LA *et al*. [Percutaneous angioplasty and surgical revascularization in renovascular hypertension: experience in treatment and long-term follow up in 124 patients]. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 417-423.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RE, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-379.
- Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2001; 38: 1246-1249.
- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362-1374.
- Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension*, 8<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 2002.
- Bloch MJ, Basile J. The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 210-218.
- Vashist A, Heller EN, Brown Jr EJ *et al*. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. *Am Heart J* 2002; 143: 559-564.
- Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1974-1982.
- Krzesinski JM. Diagnostic criteria for renovascular hypertension. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 159-166.
- Textor SC. Managing renal arterial disease hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 260-267.
- Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW *et al*. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 705-711.
- Krijnen P, Steyerberg EW, Postma CT *et al*. Validation of a prediction rule for renal artery stenosis. *J Hypertens* 2005; 23: 1583-1588.
- Marquand A, Hanon O, Fauvel JP *et al*. [Validity of the clinical prediction rule for the diagnosis of renal arterial stenosis in hypertensive patients resistant to treatment]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 1041-1045.
- V Diretrizes Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2007; e24-e78.
- White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ *et al*. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006; 114: 1892-1895.
- Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG *et al*. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401-411.
- Radermacher J, Haller H. The right diagnostic work-up: investigating renal and renovascular disorders. *J Hypertens* 2003; 21(Suppl 2): S19-S24.
- Rieger J, Sitter T, Toepfer M *et al*. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 824-828.
- Saab G, Abu-Alfa A. Are patients with moderate renal failure at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis? *Radiology* 2007; 244: 930-931.
- Perazzella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Semin Dial* 2007; 20: 179-185.
- Information for healthcare professionals: gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (marketed as Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, ProHance). US Food and Drug Administration Website. [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca\\_200705.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705.htm).
- Fleischmann D. Multiple detector-row CT angiography of the renal and mesenteric vessels. *Eur J Radiol* 2003; 45(Suppl 1): S79-S87.
- Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC *et al*. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1041-1052.
- Textor S. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1998; 53: 799-781.
- Oskin TC, Hansen KJ, Ditch JS *et al*. Chronic renal artery occlusion: nephrectomy versus revascularization. *J Vasc Surg* 1999; 29: 140-149.
- Cherr GS, Hansen KJ, Craven TE *et al*. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2002; 35: 236-234.
- van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H *et al*. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007-1014.
- Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL *et al*. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000; 216: 78-85.
- Bortolotto LA, Kajita L, Bernardes-Silva H. Renal artery stent placement in high-risk patients with atherosclerotic renal artery stenosis: long term follow-up (abstract). *J Hypertens* 2004; 22(Suppl 1): 158S.
- Holden A, Hill A. Renal angioplasty and stenting with distal protection of the main renal artery in ischemic nephropathy: early experience. *J Vasc Surg* 2003; 38: 962-968.
- Holden A, Hill A, Jaff MR, Pilmore H. Renal artery stent revascularization with embolic protection in patients with ischemic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 948-955.
- Stacul F, Adam A, Becker CR *et al*. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 59K-77K.
- Radermacher J, Chavan A, Bleck J *et al*. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-417.
- Silva JA, Chan AW, White CJ *et al*. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation* 2005; 111: 328-333.
- Dorros G, Jaff M, Mathiak L *et al*. Renal function and survival after renal artery stent revascularization may be influenced by embolic debris. *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 189-195.
- Ramos F, Kotliar C, Alvarez D *et al*. Renal function and outcome of PTRA and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 2003; 63: 276-282.
- Airoidi F, Palatresi S, Marana I *et al*. Angioplasty of atherosclerotic and fibromuscular renal artery stenosis: time course and predicting factors of the effects on renal function. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1210-1217.
- Kashyap VS, Sepulveda RN, Bena JF *et al*. The management of renal artery atherosclerosis for renal salvage: does stenting help? *J Vasc Surg* 2007; 45: 101-108.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Alessia Mambrini  
José Butori Lopes de Faria



### INTRODUÇÃO

*Diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica são, individualmente, os principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de doença renal crônica<sup>1</sup>. Infelizmente, a presença concomitante dessas duas doenças é freqüente e quando isso ocorre agem de forma aditiva na incidência e gravidade das complicações renais, além de aumentar o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>2</sup>.

A prevalência da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 é cerca de 80%, ou seja, três a quatro vezes superior à população não-diabética<sup>3</sup>. As razões para a associação freqüente dessas duas doenças não estão totalmente esclarecidas, mas o uso de drogas anti-hipertensivas com efeito diabotogênico<sup>4</sup> e a resistência insulínica, como parte da síndrome metabólica<sup>5</sup>, entre outros fatores, têm sido apontados como responsáveis por essa associação. Pacientes com hipertensão arterial sistêmica apresentam risco duas vezes superior aos indivíduos com pressão arterial "normal" de apresentarem *diabetes mellitus*<sup>4</sup>.

Nefropatia diabética é uma síndrome clínica que acomete o paciente diabético de longa duração (> 10 anos), caracterizada por aumento progressivo na excreção urinária de albumina, declínio do ritmo de filtração glomerular e freqüentemente associada à hipertensão arterial sistêmica e à retinopatia diabética<sup>6</sup>. A nefropatia diabética é a primeira causa de insuficiência renal terminal na maior parte do mundo<sup>1</sup>. Em pacientes com *diabetes mellitus*, particularmente tipo 1, a prevalência da hipertensão arterial sistêmica aumenta com a progressão da doença renal<sup>1,7</sup>. Essas últimas observações sugerem que em pacientes com *diabetes mellitus* a hipertensão arterial sistêmica seja secundária a nefropatia. Por outro lado, a presença de aumento nos níveis

tensionais em fases iniciais da nefropatia, sem evidências de disfunção renal e com discreto aumento na excreção urinária de albumina (microalbuminúria), fala contra a hipótese anterior<sup>8</sup>. De fato, várias linhas de evidências sugerem que a hipertensão arterial sistêmica possa participar da patogênese da nefropatia no *diabetes mellitus*. Essas evidências são derivadas principalmente, mas não exclusivamente, da observação de que a freqüência da hipertensão arterial sistêmica é maior em pais de pacientes diabéticos com nefropatia do que naqueles sem doença renal<sup>9</sup> e de que os marcadores de hipertensão arterial sistêmica estão mais elevados em pacientes diabéticos com nefropatia do que naqueles sem essa complicação<sup>10</sup>.

A importância da hipertensão arterial sistêmica na nefropatia diabética é corroborada por estudos de intervenção que mostram que a redução da pressão arterial é a manobra mais eficaz para retardar a progressão da doença renal no *diabetes mellitus*. Na verdade, o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), grande estudo multicêntrico realizado no Reino Unido para avaliar o impacto do controle da glicemia nas complicações do *diabetes mellitus*, demonstrou que o controle da hipertensão arterial sistêmica é mais eficaz que o da glicemia para reduzir as complicações microvasculares, incluindo a nefropatia<sup>11</sup>. A redução da pressão arterial pode ainda ser importante na prevenção primária da nefropatia diabética, uma vez que no UKPDS a redução da pressão arterial sistólica de 154 para 144mmHg em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e normoalbuminúria diminuiu o risco do desenvolvimento de microalbuminúria em 29% dos casos<sup>12</sup>.

Fica claro, do exposto acima, que a hipertensão arterial sistêmica agrava ou mesmo contribui para a patogênese da doença renal no *diabetes mellitus*. Entretanto, não estão totalmente esclarecidos os mecanismos pelos



quais a presença da hipertensão arterial sistêmica interage com a hiperglicemia para agravar a nefropatia diabética. O conhecimento atual desses mecanismos serão discutidos a seguir. É muito provável que a identificação desses mecanismos possa determinar o tratamento mais racional e eficaz dessa complicação devastadora do *diabetes mellitus*, a nefropatia.

### MECANISMOS ENVOLVIDOS NA INTERAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DIABETES MELLITUS NO DESENVOLVIMENTO E AGRAVAMENTO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética resulta da interação entre alterações metabólicas e hemodinâmicas induzidas pela hiperglicemia. Além disso, como a nefropatia diabética acomete apenas um subgrupo de cerca de 35% dos indivíduos diabéticos, tem sido sugerido que fatores genéticos, possivelmente ligados a predisposição à hipertensão arterial sistêmica, participem da patogênese da nefropatia diabética<sup>9,10</sup>.

Cerca de 30% dos pacientes com *diabetes mellitus* apresentam ritmo de filtração glomerular acima de 135mL/min, situação chamada de hiperfiltração. Desde há muito tem sido sugerido que essa hiperfiltração

participa da lesão renal no *diabetes mellitus*<sup>13</sup>. Estudos de micropunção em animais, que permitem aferir as pressões do capilar glomerular e das arteríolas, demonstraram que no rim do *diabetes mellitus* existe hipertensão do capilar glomerular secundário a vasodilatação da arteríola aferente e em menor grau da eferente, mesmo na vigência de normotensão sistêmica<sup>14</sup>. Na presença da hipertensão arterial sistêmica, a hipertensão do capilar glomerular é agravada, pois a vasodilatação da arteríola aferente permite a transferência do aumento da pressão arterial sistêmica para dentro do glomérulo (Fig. 70.1). Essas alterações na hemodinâmica glomerular seriam responsáveis pela hiperfiltração e conseqüente lesão renal. Portanto, é possível que o feito benéfico da redução da lesão renal no *diabetes mellitus* por diminuição da pressão arterial sistêmica ocorra por redução da pressão do capilar glomerular. Que a redução da pressão do capilar glomerular diminui a lesão renal no *diabetes mellitus* foi demonstrado por meio do emprego de drogas que bloqueiam a enzima conversora da angiotensina I. Essas drogas reduzem a pressão do capilar glomerular por diminuir, preferencialmente, o tônus da arteríola eferente<sup>14</sup>. Apenas mais recentemente é que se tem investigado os mecanismos celulares e moleculares pelos quais o aumento da pressão do capilar glomerular leva à glomerulosclerose diabética.

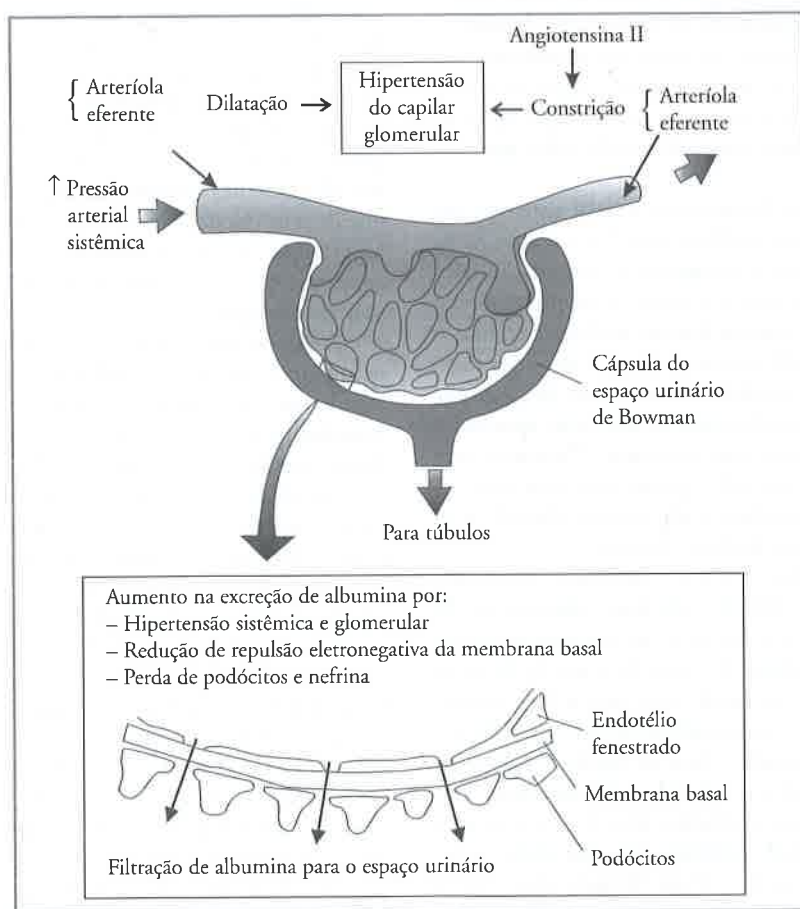


Figura 70.1 – Representação esquemática do glomérulo indicando os principais fatores que influenciam a excreção urinária de albumina.



Células mesangiais quando expostas *in vitro* ao aumento de tensão, para mimetizar o que ocorre *in vivo* quando a pressão arterial aumenta, apresentam maior produção de componentes da matriz extracelular, como fibronectina e colágeno IV<sup>15</sup>. Esse aumento na produção da matriz extracelular é exacerbado na presença de altas concentrações de glicose, mimetizando o *diabetes mellitus*, e parece ser mediado por aumento de TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador-beta)<sup>16</sup>. Aumento glomerular da expressão de fibronectina e colágeno tipo IV é observado nos rins de pacientes com glomeruloseclerose diabética. Além disso, o aumento da tensão nas células mesangiais induz resposta inflamatória, isto é, ocorre aumento da proteína quimiotática de macrófagos (MCP-1) e de molécula de adesão de macrófagos (ICAM-1)<sup>17</sup>. Essa resposta inflamatória pode ainda induzir o aumento de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para a lesão glomerular. O papel do estresse oxidativo e da inflamação na patogênese da nefropatia diabética tem sido amplamente documentado (revisado em 18). Em pacientes com nefropatia diabética os valores de MCP-1 urinário estão significativamente elevados e correlacionam-se com o número de macrófagos presentes no interstício renal<sup>19</sup>. De forma semelhante, glomérulos de pacientes com nefropatia diabética apresentam positividade para malondialdeído, marcador de peroxidação lipídica e estresse oxidativo<sup>20</sup>. Além disso, nesses mesmos pacientes a excreção urinária de 8-OHdG (8-hidroxideoxi-guanosina), marcador de lesão do DNA induzida pelo estresse oxidativo, correlaciona-se com a albuminúria<sup>21</sup>. Mais interessante, foi demonstrado que a excreção urinária de 8-OHdG pode prever a progressão de normo para micro e de micro para macroalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus*<sup>22</sup>.

Para melhor compreender a interação entre hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus in vivo* no desenvolvimento e agravamento da nefropatia diabética, nosso grupo e outros têm estudado ratos espontaneamente hipertensos (SHR) tornados diabéticos por meio da administração de estreptozocina<sup>23</sup>. Ratos SHR são normotensos durante as primeiras quatro a seis semanas de vida e 100% desses animais desenvolvem hipertensão arterial sistêmica espontaneamente quando se tornam adultos. Por apresentarem essas características, esses ratos são amplamente utilizados como modelo de hipertensão arterial sistêmica essencial em humanos. Como ocorre em humanos, nesse modelo animal a presença da hipertensão arterial sistêmica associada ao *diabetes mellitus* agrava e antecipa a doença renal. Por exemplo, a albuminúria nos ratos SHR diabéticos chega a ser 10 vezes superior aos controles diabéticos normotensos<sup>23</sup>. A redução da nefrina, uma proteína localizada na fenda diafragmática entre os podócitos e responsável pela integridade da parede do capilar glomerular, tem sido apontada como responsável pelo aumento da albuminúria nos ratos SHR diabéticos<sup>24,25</sup>. Interessante que o emprego de drogas anti-hipertensivas, que atuam ou não no sistema renina-angiotensina, foi capaz de restaurar a expressão renal de nefrina e a albuminúria nos ratos SHR diabéticos<sup>25</sup>. Além disso, o acúmulo renal de

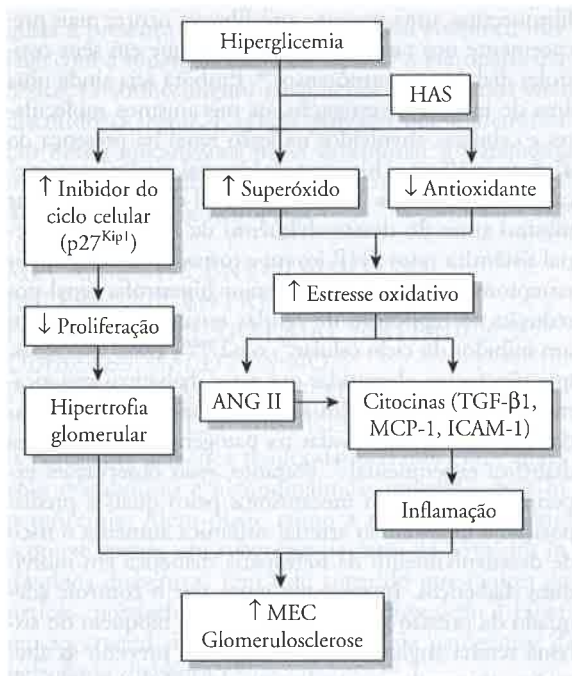
fibronectina, uma proteína pró-fibrose, ocorre mais precocemente nos ratos SHR diabéticos que em seus controles diabéticos normotensos<sup>26</sup>. Embora seja ainda uma área de intensa investigação, os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na lesão renal na presença do *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica começam a ser revelados. Por exemplo, foi demonstrado que mesmo antes do desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica ratos SHR jovens e tornados diabéticos por estreptozotocina apresentam maior hipertrofia renal por redução na replicação de células renais e aumento em um inibidor do ciclo celular<sup>27</sup>, o p27<sup>Kip1</sup>. Essas alterações, que não foram observadas nos ratos diabéticos geneticamente normotensos, têm sido amplamente documentadas por estarem envolvidas na patogênese da nefropatia diabética experimental<sup>28</sup>. Portanto, essas observações experimentais sugerem mecanismos pelos quais a predisposição à hipertensão arterial sistêmica aumenta o risco de desenvolvimento da nefropatia diabética em indivíduos diabéticos. Interessante notar que o controle adequado da pressão arterial, com ou sem bloqueio do sistema renina-angiotensina, foi capaz de prevenir as alterações observadas na replicação das células renais nos ratos SHR diabéticos<sup>29</sup>.

Como acima mencionado, o estresse oxidativo tem sido implicado na patogênese da nefropatia diabética. Estresse oxidativo é um desbalanço entre oxidante e antioxidante, favorecendo o oxidante. A fim de investigarmos se a presença da hipertensão arterial sistêmica exacerbava o estresse oxidativo renal, ratos SHR e seus controles foram tornados diabéticos. Observamos que a presença da hipertensão arterial sistêmica exacerbava o estresse oxidativo renal, mas não a inflamação, em fases iniciais da nefropatia diabética experimental<sup>30</sup>. Isso ocorreu provavelmente pelo fato de o animal hipertenso e diabético ser incapaz de responder adequadamente, por meio de mecanismos antioxidantes, a uma maior produção de oxidantes<sup>31</sup>. Essas observações sugerem que a presença da hipertensão arterial sistêmica no *diabetes mellitus* agrava o estresse oxidativo por menor capacidade de resposta ao aumento da oxidação<sup>31</sup>. Foi também demonstrado que o estresse oxidativo leva à perda de podócitos por apoptose na nefropatia diabética<sup>32</sup>. Redução no número de podócitos tem sido implicada no aumento da albuminúria na nefropatia diabética humana e experimental.

Em resumo, aumento precoce de fibronectina renal, hipertrofia glomerular por redução na replicação celular renal e aumento de inibidor do ciclo celular (p27<sup>Kip1</sup>) e aumento do estresse oxidativo são alterações envolvidas na patogênese da nefropatia diabética e agravadas pela presença da hipertensão arterial sistêmica (Fig. 70.2).

## HISTÓRIA NATURAL DA NEFROPATIA DIABÉTICA

A história natural da nefropatia diabética baseia-se na excreção urinária de albumina e no ritmo de filtração glomerular. Classicamente, a história natural da nefropatia diabética tem sido vista como uma via descendente

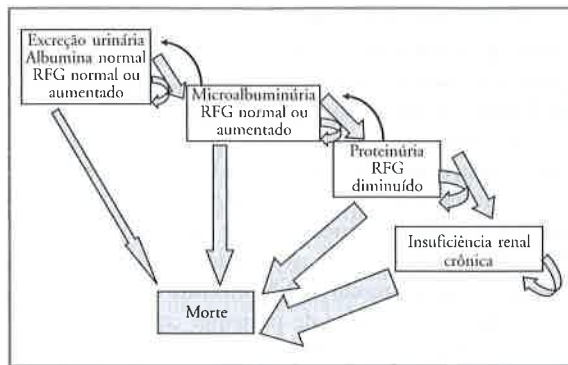


**Figura 70.2** – Representação esquemática de como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) poderia interagir com a hiperglicemia para participar da patogênese ou agravar a nefropatia diabética. ANG II = angiotensina II; TGF-β1 = fator de crescimento transformador beta-1; MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos 1; ICAM-1 = molécula de adesão intracelular 1.

da normoalbuminúria – albuminúria < 20µg/min (urina noturna), < 30mg/dia (urina de 24 horas), 30mg/g de creatinina (amostra isolada) – para a insuficiência renal crônica terminal, passando por estágios intermediários marcados pela microalbuminúria (albuminúria 20-200µg/min, 30-300mg/dia, 30-300mg/g de creatinina), uma fase de nefropatia incipiente caracterizada por aumento na excreção urinária de albumina quantificada apenas por imunoenaios sensíveis, e depois pela proteinúria clínica. Entretanto, a história é mais complexa, uma vez que a progressão pode parar em algum desses estágios, ou até mesmo regredir. Além disso, em qualquer fase o processo pode ser interrompido por morte prematura, principalmente por insuficiência coronariana (Fig. 70.3).

### REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Sem dúvida, a prevenção primária da nefropatia diabética é o objetivo mais importante no cuidado de pacientes portadores de *diabetes mellitus*. Isso pode ser obtido, pelo menos em parte, por meio do controle glicêmico adequado. Esse reduz o risco de nefropatia diabética em até 50% em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e pouco mais de 20% em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, como demonstrado pelo *Diabetes Complication Clinical Trial* (DCCT)<sup>33</sup> e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>11</sup>, respectivamente.



**Figura 70.3** – História natural da nefropatia diabética. As setas representam possíveis transições entre os estágios. Setas de um retângulo que retornam para um mesmo retângulo indicam que o paciente pode permanecer no mesmo estágio por longo período. O aumento progressivo da espessura da seta para “morte” indica aumento no risco de morte em cada estágio sucessivo. RFG = ritmo de filtração glomerular.

Os efeitos do tratamento da pressão arterial na prevenção primária da nefropatia diabética têm sido estimados principalmente em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, isso porque a maioria dos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e normoalbuminúria são *normotensos*. De maneira geral, existem boas evidências de que a redução da pressão arterial diminui o risco de microalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. Por exemplo, no UKPDS a redução na pressão arterial sistólica de 154 para 144mmHg, independente da droga utilizada, foi associada com 29% de redução no risco de microalbuminúria<sup>12</sup>. Se esse efeito benéfico é maior com o emprego de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), permanece por ser mais bem investigado, uma vez que alguns estudos sugerem que sim<sup>34</sup>, enquanto outros não foram capazes de demonstrar a ação adicional do IECA<sup>35</sup>. O uso de drogas anti-hipertensivas em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 na ausência de níveis elevados de pressão arterial permanece controverso, porém dados de metanálise sugerem que a eficácia da redução da pressão arterial independe da pressão arterial basal<sup>34</sup>. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e normotensão, existem sugestões que o emprego de IECA reduz a probabilidade de microalbuminúria<sup>36</sup>.

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA: USO DE DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA

Um subgrupo de cerca de 20 a 30% dos pacientes com *diabetes mellitus* apresenta microalbuminúria (excreção urinária de albumina 20-200µg/min, 30-300mg/dia ou 30-300mg/g de creatinina). Esse aumento na perda urinária de albumina está associado a maior risco de progressão para macroalbuminúria (excreção urinária de albumina > 200µg/min, > 300mg/dia ou > 300mg/g de creatinina) e perda de função renal. Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e microalbuminúria apresentam

entre 30 e 50% de probabilidade de progredir para macroalbuminúria<sup>37</sup>. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 com microalbuminúria, o risco de progressão para macroalbuminúria é um pouco menor, de 22 a 42%.

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator na progressão para macroalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* tipos 1 e 2. Além disso, a pressão arterial normal está associada à maior probabilidade de regressão para normoalbuminúria. Por outro lado, tem sido descrito declínio no ritmo de filtração glomerular em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 na ausência de albuminúria<sup>38</sup>.

Diversos estudos sugerem que em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e microalbuminúria o emprego de drogas IECA não só reduz a probabilidade de progressão para macroalbuminúria, como também aumenta a possibilidade de regressão para normoalbuminúria<sup>37</sup>. Esse efeito benéfico ocorre mesmo em indivíduos normotensos<sup>39</sup>. São escassos, e com reduzido número de pacientes, os estudos que investigaram os efeitos dos bloqueadores de receptor AT1 (BRA) nesses mesmos pacientes. Entretanto, parece que o efeito desse grupo de drogas é semelhante aos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica o emprego de IECA ou de BRA foram associados à redução significativa na probabilidade de progressão para macroalbuminúria, e maior número de indivíduos apresentou regressão para normoalbuminúria<sup>40</sup>. Entretanto, em pacientes normotensos um IECA (perindopril), foi igualmente eficaz a um bloqueador do canal de cálcio (nifedipina) na prevenção da progressão da microalbuminúria<sup>41</sup>. Além disso, em diversos estudos a pressão arterial obtida com o emprego de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina foi inferior àquela observada no grupo de comparação<sup>42</sup>. Como ocorre em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, poucos estudos compararam a eficácia dos IECA com os BRA em pacientes com o tipo 2 e microalbuminúria. Entretanto, de forma geral, os estudos mostram resposta semelhante nesses dois grupos de drogas.

O uso combinado de BRA e IECA em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e microalbuminúria esteve associado à redução da albuminúria, porém não é possível afastar que isso tenha ocorrido por maior redução na pressão arterial no grupo que recebeu a combinação de drogas<sup>43</sup>.

### PREVENÇÃO TERCIÁRIA: EMPREGO DE DROGA ANTI-HIPERTENSIVA PARA RETARDAR O DECLÍNIO DA FUNÇÃO RENAL

A história natural da nefropatia, tanto em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 quanto naqueles com o tipo 2, é marcada por declínio progressivo da função renal. Nesses pacientes, o tratamento anti-hipertensivo agressivo é de crucial importância. De fato, a história natural da nefropatia diabética mudou de forma radical com o aprendizado da importância do controle da pressão ar-

terial nesses pacientes. Em meados dos anos 70, os grandes tratados de nefrologia sequer mencionavam a importância do tratamento da hipertensão arterial em pacientes com nefropatia diabética. Conseqüentemente, em 1971, a sobrevida média de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e nefropatia clínica (macroalbuminúria) era de cinco anos, e pouco mais de 10% sobrevivia mais de 10 anos<sup>44</sup>. Em comparação, em 1996, a sobrevida média de uma população equivalente foi superior a 17 anos<sup>1</sup>. Essa melhora na sobrevida foi atribuída em grande parte ao tratamento anti-hipertensivo agressivo.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, Parving *et al* demonstraram, há mais de 15 anos, que o tratamento anti-hipertensivo precoce e agressivo, com drogas clássicas como metoprolol, furosemida e hidralazina, reduzia a albuminúria e a velocidade de queda do ritmo de filtração glomerular (Fig. 70.4)<sup>45</sup>. Lewis *et al* sugeriram que o emprego de um IECA, o captopril, era mais eficaz que um esquema anti-hipertensivo que não incluía essa classe de droga na progressão da nefropatia em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1<sup>46</sup>. Nesse estudo, pacientes que receberam captopril tiveram 48% de redução no risco de dobrar a creatinina. Esse efeito foi maior em pacientes com creatinina superior a 1,5mg/dL e menor naqueles pacientes com creatinina inferior a esse valor. Entretanto, nem todos os estudos têm confirmado esses resultados. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 incluídos no subestudo micro-HOPE, o tratamento com ramipril não teve efeito significativo no risco de dobrar a creatinina quando comparado ao placebo<sup>47</sup>.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, a diminuição da pressão arterial está associada com redução significativa na velocidade de progressão da função renal. Nesses pacientes, tem sido sugerido que o emprego de IECA possa ser mais eficaz que outras drogas anti-hipertensivas. Em dois grandes estudos em pacientes

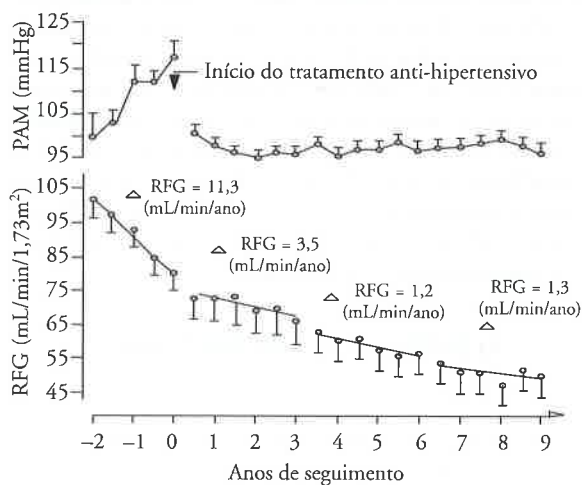


Figura 70.4 – Efeito do controle intensivo da pressão arterial no ritmo de filtração glomerular (RFG) em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e nefropatia clínica. A velocidade do decaimento do RFG foi significativamente reduzida com a diminuição da pressão arterial com atenolol, hidralazina e furosemida<sup>45</sup>. PAM = pressão arterial média.



com *diabetes mellitus* tipo 2, com proteinúria e hipertensão arterial sistêmica, o risco de dobrar a creatinina foi reduzido em cerca de 30% com o emprego de BRA, quando comparados a um grupo placebo com controle da pressão arterial sistêmica semelhante<sup>48,49</sup>.

Apesar dos dados acima mencionados, metanálise recente concluiu que “os benefícios dos IECA ou BRA nos desfechos renais em ensaios clínicos com controle-placebo ocorreram provavelmente por redução na pressão arterial sistêmica. Em pacientes com *diabetes mellitus*, os efeitos acidionais desse grupo de drogas, além do controle da pressão arterial sistêmica, permanece por ser demonstrado”<sup>50</sup>.

## CONCLUSÃO

O controle adequado da pressão arterial sistêmica (< 130/80mmHg), independente da droga utilizada, é uma manobra eficaz na prevenção e progressão da doença renal no *diabetes mellitus*, além de reduzir a mortalidade cardiovascular. Para que isso seja alcançado, particularmente em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, são necessárias em média três a quatro drogas anti-hipertensivas<sup>48</sup>. Portanto, o tratamento anti-hipertensivo desses pacientes deve incluir as drogas que interferem no sistema renina-angiotensina, como IECA e BRA. Alcançar os valores da pressão arterial acima mencionada não é tarefa fácil e requer dedicação dos pacientes e de todos os envolvidos no seu atendimento. Tem sido sugerido que menos de 30% dos pacientes com *diabetes mellitus* têm a pressão arterial sistêmica controlada<sup>51</sup>.

A identificação dos mecanismos pelos quais a hipertensão arterial sistêmica interage com o *diabetes mellitus* no agravamento da nefropatia poderá levar à busca de metas mais específicas no tratamento anti-hipertensivo desses pacientes. Nesse sentido, o estresse oxidativo, alteração induzida pela hipertensão arterial sistêmica e pelo *diabetes mellitus*, aparece como candidato interessante. Em pacientes com *diabetes mellitus* e nefropatia a redução da pressão arterial com BRA diminuiu o estresse oxidativo e melhorou a albuminúria<sup>52</sup>. Além disso, manobra dietética rica em antioxidantes reduziu em 50% a mortalidade e aumentou de forma semelhante a sobrevida renal<sup>53</sup>. Esses efeitos ocorreram independentemente da pressão arterial, HbA1c (hemoglobina glicada), creatinina inicial e uso de inibidores do sistema renina-angiotensina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USRDS 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD). National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, 2004.
2. Hypertension in Diabetic Study (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-317.
3. Tarnow L, Rossing P, Gall MA *et al.* Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247-1251.
4. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E *et al.* Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
5. Yudkin JS. Insulin resistance and the metabolic syndrome-or the pitfalls of epidemiology. *Diabetologia* 2007; 50: 1576-1586.
6. Lopes de Faria JB. Nefropatia diabética. In Toledo-Barros R, Ribeiro-Alves MA, Dantas M *et al.* *Glomerulopatias: Patogenia, Clínica e Tratamento*, 2ª ed. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 299-332.
7. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy: a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 1445-1454.
8. Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D *et al.* Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 2: 401-405.
9. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1987; 295: 515-517.
10. Lopes de Faria JB, Friedman R, Tariq T *et al.* Prevalence of raised sodium-lithium countertransport activity in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1982; 41: 877-882.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
12. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
13. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
14. Zatz R, Dunn DR, Meyer TW *et al.* Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-1930.
15. Yasuda T, Kondo S, Homma T *et al.* Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 1991-2000.
16. Gruden G, Zonca C, Hayward A *et al.* Mechanical stretch-induced fibronectin and transforming growth factor-beta 1 production in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase-dependent. *Diabetes* 2000; 49: 655-661.
17. Riser BL, Varami J, Cortes P *et al.* Cyclic stretching of mesangial cells up-regulates intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism of glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2001; 158: 11-17.
18. Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M *et al.* Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 16-28.
19. Wada T, Furuichi K, Sakai N *et al.* Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1492-1499.
20. Horie K, Miyata T, Maeda K *et al.* Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetes renal glomerular lesions. Implication for glycoxidative stress in pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1997; 100: 2995-3004.
21. Nishikawa T, Sahahara T, Kiritoshi S *et al.* Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a novel biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1507-1512.
22. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M *et al.* Urinary excretion of 8-oxo-7,8-dihydro-2 deoxyguanosine as a predictor of a development of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45: 877-882.
23. Cooper ME, Allen TJ, O'Brien RC *et al.* Effects of genetic hypertension on diabetic nephropathy in the rat: functional and structural characteristics. *J Hypertens* 1988; 6: 1009-1016.
24. Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H *et al.* Irbesartan normalizes the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension. *Diabetologia* 2001; 44: 874-877.
25. Amazonas RB, Sanita RA, Kawachi H, Lopes de Faria JB. Prevention of hypertension with or without renin-angiotensin system inhibition precludes nephrin loss in the early stage of experimental diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2007; 107: 57-64.



26. Righetti AE, Boer-Lima P, Lopes de Faria JB. The presence of genetic hypertension stimulates early renal accumulation of fibronectin in experimental diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 2088-2091.
27. Silveira LA, Bacchi CE, Pinto GA, Lopes de Faria JB. The genetics of hypertension modifies the renal cell replication response induced by experimental diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1529-1534.
28. Wolf G, Shankland SJ. P27<sup>Kip1</sup>: the "rosebud" of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 819-822.
29. Amazonas RB, Lopes de Faria JB. Effects of tight blood pressure control on glomerular hypertrophy in a model of genetic hypertension and experimental diabetes mellitus. *Life Sci* 2006; 79: 2135-2143.
30. Biswas SK, Lopes de Faria JB. Hypertension induces oxidative stress but no macrophage infiltration in the kidney in the early stage experimental diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2006; 26: 415-422.
31. Biswas SK, Peixoto EB, Sousa DS, Lopes de Faria JB. Hypertension increases pro-oxidant generation and decreases antioxidant defenses in the kidney in early diabetes. *Am J Nephrol* 2007; 28: 133-142.
32. Susztak K, Raff AC, Schiffer M *et al*. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocyte and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 225-233.
33. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.
34. Strippoli GF, Craig M, Schena FP *et al*. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3081-3091.
35. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 713-720.
36. Gerstein HC, Mann JB, Pogue J *et al*. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B35-B39.
37. Perkins BA, Ficociello LH, Finkelstein DM *et al*. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-2293.
38. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S *et al*. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195-200.
39. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ *et al*. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 890-899.
40. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ *et al*. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Br Med J* 2004; 329: 828-839.
41. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ *et al*. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21: 1192-1199.
42. Parving H-H, Lionel HO. Diabetic nephropathy: can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? *Circulation* 2002; 106: 643-645.
43. Krimholtz MJ, Karalliedde J, Thomas S *et al*. Targeting albumin excretion rate in treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 1): S42-S47.
44. Ghavamian M, Gutch CF, Kopp KF *et al*. The sad truth about hemodialysis in diabetic nephropathy. *JAMA* 1972; 222: 1386-1389.
45. Parving H-H, Smidt UM, Hommel E *et al*. Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 188-195.
46. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP *et al*. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
47. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
48. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR *et al*. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
49. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
50. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S *et al*. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-2033.
51. Hicks LS, Fairchild DG, Horng MS *et al*. Determinants of JNC VI guidelines adherence, intensity of drug therapy, and blood pressure control by race and ethnicity. *Hypertension* 2004; 44: 429-434.
52. Ogawa S. Angiotensin II type I receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension* 2006; 47: 699-705.
53. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003; 52: 1204-1209.

# HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA TERMINAL

Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes



## INTRODUÇÃO

A hipertensão primária ou essencial tem sido considerada uma das causas mais freqüentes de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) nos Estados Unidos e no Reino Unido, tanto em pacientes do grupo étnico negro, quanto no branco<sup>1,2</sup>. Os dados mais recentes do Registro Americano de Doenças Renais mostraram que os nefrologistas classificaram a hipertensão primária como causa de insuficiência renal crônica terminal em 24,5% do total dos casos em 2005, com taxa de prevalência de 382,7 pacientes por milhão (pmp), isto é, 115.320 pacientes receberam o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva como causa da doença renal crônica<sup>2</sup>. A hipertensão é a segunda maior causa de insuficiência renal crônica terminal nos EUA, perdendo apenas para *diabetes mellitus*, que é a causa mais comum naquele país, 42,9%, taxa de prevalência de 578,2pmp<sup>2</sup>. A hipertensão é um dos maiores problemas de saúde pública nos EUA, afetando aproximadamente 60 milhões de pessoas, e está associada com significativa morbidade e mortalidade devido a doenças cardiovasculares e renais<sup>3</sup>.

A prevalência estimada de hipertensão no Brasil atualmente é de 35% da população com idade superior a 40 anos. Isso representa em números absolutos um total de 17 milhões de portadores da doença, segundo estimativa de 2004 do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística<sup>4</sup>.

Há inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil que apontam alta prevalência. Utilizando-se como critério diagnóstico de hipertensão arterial valores acima de 140/90mmHg, as taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira em estudos selecionados variam de 22,3 a 43,9%<sup>5</sup>.

Neste capítulo, abordaremos a relação entre as doenças renais e a hipertensão e o aspecto do viés de classificação entre hipertensão primária e secundária. Demon-

straremos que os critérios para a determinação da causa primária de insuficiência renal crônica terminal são imprecisos, principalmente quando faltam dados histológicos obtidos por biópsia renal<sup>6</sup>.

## RIM E HIPERTENSÃO

Os rins estão relacionados com a hipertensão de duas maneiras: eles podem causar ou sofrer os efeitos da elevação da pressão arterial. Hipertensão pode contribuir para a progressão da doença renal e, em contrapartida, doença renal pode causar hipertensão ou agravar a hipertensão preexistente. Hipertensão é um achado comum na insuficiência renal crônica terminal, acometendo cerca de 80 a 90% dos pacientes que iniciam programa de diálise<sup>7</sup>.

A relação entre a doença renal e a hipertensão foi sugerida inicialmente por Richard Bright<sup>8</sup>, em 1836, quando observou que a doença renal tem conseqüências sistêmicas envolvendo o sistema cardiovascular, enquanto a hipertensão como causa de lesão renal foi sugerida pioneiramente por Mahomed, em 1879<sup>apud</sup><sup>9</sup>. O termo nefrosclerose hipertensiva (deriva do grego: *nephro* significa rim; *esclerosis* significa endurecimento) é utilizado para descrever o processo de fibrose renal que resulta de hipertensão benigna, incluindo alterações histológicas nas artérias arqueadas e interlobulares e nas arteríolas aferentes. As alterações arteriulares características, encontradas na hipertensão, são a hialinose e a hiperplasia muscular. A hialinose arteriolar aparece como lesão focal composta por material eosinofílico, homogêneo, acelular e tem aparência vítrea, quando corada pelo ácido periódico de Schiff. Ultra-estruturalmente, essa substância correlaciona-se com depósitos eletrodensos que, dependendo de sua extensão, podem aparecer na região subendotelial ou podem substituir parcialmente o músculo liso arteriolar. Essa lesão não está,

usualmente, associada ao estreitamento significativo da luz do vaso. A segunda lesão arteriolar mais freqüente é a hiperplasia muscular dos miócitos da camada íntima da parede vascular. Esse é um achado menos constante, quando comparado com a hialinose, mas pode causar estreitamento significativo da luz arteriolar. As artérias interlobulares apresentam-se, na nefrosclerose hipertensiva, com espessamento fibroelástico com duplicação da lâmina elástica em camadas concêntricas, e ocasionalmente com fibrose da camada medial do vaso<sup>10</sup>.

Os glomérulos podem estar focalmente acometidos, observando-se áreas de glomérulos normais intercaladas com áreas de glomérulos esclerosados. A isquemia focal com colapso do tufo glomerular pode ocorrer quando há comprometimento luminal arteriolar. Existe contração global dos glomérulos envolvidos e a coloração pelo ácido periódico de Schiff e pela prata revela enrugamento dos capilares da membrana basal glomerular. As alterações mais graves levam à glomerulosclerose, com redução simétrica da massa renal<sup>10</sup>. Infelizmente, o termo nefrosclerose tem sido usado para descrever perda do parênquima renal sem relacioná-lo com a etiologia das alterações da microvasculatura pré-glomerular e isto tem induzido à confusão da terminologia.

Freedman *et al*<sup>10</sup> publicaram uma revisão sobre a relação entre hipertensão e nefrosclerose, na qual apresentam dados obtidos a partir de estudos em seres humanos, firmando à hipótese de que existem quatro processos em que a hipertensão e a doença renal coexistem. Essa revisão propõe que muitos pacientes classificados como tendo nefrosclerose hipertensiva poderiam, na verdade, apresentar: 1. lesão renal microvascular induzida por hipertensão; 2. doença intrínseca renal não diagnosticada ou estenose de artéria renal; 3. episódios de hipertensão acelerada não detectados; ou 4. doença primária microvascular resultando em insuficiência renal crônica e hipertensão (Fig. 71.1).

Nessa revisão, Freedman *et al*<sup>10</sup> concluíram que a ligação entre hipertensão essencial leve e moderada, nefrosclerose hipertensiva e insuficiência renal crônica terminal permanece não esclarecida apesar das pesquisas já realizadas. O conceito aceito universalmente de que hipertensão de leve a moderada pode causar nefros-

clerose hipertensiva e que pode progredir para insuficiência renal crônica terminal não tem até o momento o suporte de estudos clínicos e histopatológicos em seres humanos para confirmá-lo. Além disso, a análise criteriosa de modelos animais com hipertensão induzida experimentalmente e hipertensão geneticamente mediada não esclareceram de forma definitiva o papel da hipertensão leve a moderada no desenvolvimento da lesão renal vascular, intersticial e glomerular.

Outros autores<sup>11</sup> observaram em revisões anteriores à de Freedman *et al*<sup>10</sup> que não há evidência clínica para dar suporte à hipótese de que a hipertensão primária benigna é uma das principais causas de insuficiência renal crônica terminal. Os estudos de Schulman *et al*<sup>12</sup>, Rostand *et al*<sup>13</sup>, Walker *et al*<sup>14</sup>, freqüentemente citados como evidência de que hipertensão pode causar insuficiência renal, têm várias falhas, principalmente o fato de não excluírem definitivamente uma doença renal primária; há, outrossim, a falta de dados que documentam a progressão da doença de uma fase, na qual a função renal era normal para a fase de insuficiência renal crônica terminal. Impõe-se a realização de outros estudos para determinar a freqüência em que a hipertensão primária leva ao desenvolvimento de insuficiência renal e à identificação de subgrupos de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal.

Curtis *et al*<sup>15</sup> relataram um trabalho importante que mostra evidência que, pelo menos em um subgrupo de pacientes com hipertensão primária, o defeito primário parece estar dentro do rim e ainda que a hipertensão pode ser corrigida por meio de transplante renal com rim de doador normotenso. Nessa pesquisa, Curtis *et al*<sup>15</sup> relatam seis casos, nos quais "hipertensão primária" levou à nefrosclerose hipertensiva e à insuficiência renal crônica terminal. Os seis pacientes receberam transplante renal de doador normotenso. Após um tempo médio de 4,5 anos pós-transplante renal, todos os pacientes se encontravam normotensos e apresentavam evidência de regressão do dano hipertensivo no coração e nos vasos retinianos. Os seis pacientes eram afro-americanos e seis controles foram estudados, pareados para idade, sexo e raça. Foi demonstrado que hipertensão primária em seres humanos é semelhante à hipertensão espontânea (não-experimental) observada em ratos e que ambas podem ser corrigidas por meio de transplante renal de doador normotenso. Esses achados dão suporte à hipótese da teoria da supremacia renal na patogênese da hipertensão primária.

Vale a pena ressaltar que a hipertensão é causa significativa de morbidade e mortalidade e desenvolve um papel importante na progressão da doença renal para insuficiência renal crônica terminal<sup>16-19</sup>. O controle rigoroso e efetivo da pressão arterial está indicado para a prevenção das alterações cardiovasculares – acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca<sup>19</sup>. O controle da pressão arterial permanece sendo uma das intervenções mais importantes para retardar a progressão da doença renal<sup>16-18</sup>.

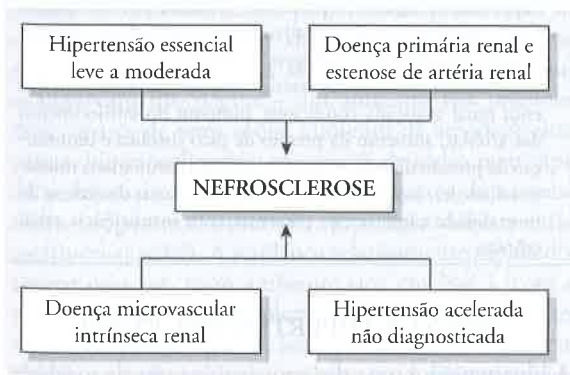


Figura 71.1 – Relação entre hipertensão arterial e nefrosclerose hipertensiva. Freedman *et al* 1995<sup>10</sup>.

## BAIXO PESO AO NASCIMENTO NA PATOGÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Alguns estudos epidemiológicos têm mostrado que o baixo peso e as alterações no crescimento fetal são fatores de risco que contribuem para a doença renal e hipertensão na vida adulta<sup>20,21</sup>. Pesquisadores levantaram a hipótese de que um meio ambiente fetal adverso levaria ao comprometimento do crescimento do feto, recém-nascido de baixo peso e rins diminuídos de tamanho, com um menor número de néfrons<sup>22,23</sup>. Gennser *et al*<sup>24</sup> foram um dos primeiros a descrever a possível relação entre baixo peso ao nascer e pressão arterial na vida adulta. Law *et al*<sup>25</sup> relataram que recém-nascidos pequenos para a idade gestacional tinham maior probabilidade de desenvolver hipertensão arterial sistêmica na adolescência. Phillips *et al*<sup>26</sup> publicaram que esses recém-nascidos tinham maior probabilidade de desenvolver hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana e resistência à insulina. No entanto, Falkner *et al*<sup>27</sup> fizeram um estudo prospectivo, no qual seguiram 137 afro-americanos do nascimento até 28 anos de idade e não observaram correlação entre peso ao nascimento e pressão arterial na vida adulta.

Portanto, a hipótese mais plausível embasada em evidência experimental e clínica seria<sup>28-32</sup>:

- A "oligonefropatia congênita" resultaria da restrição de crescimento intra-uterino devido ao desenvolvimento renal comprometido, o que poderia levar à hipertensão e a predisposição à doença renal na vida adulta<sup>22</sup> (hipótese de Brenner).
- A perfusão placentária inadequada acarretaria uma redistribuição do fluxo sanguíneo preferencialmente para o cérebro fetal (*efeito protetor do cérebro, fenômeno conhecido como redistribuição fetal*<sup>33</sup>). A menor irrigação renal causaria diminuição do tamanho dos rins e alteração no desenvolvimento dos rins do feto e rins de menor tamanho com risco para desenvolvimento de hipertensão no futuro.
- A diminuição permanente do número de néfrons levaria a hipertrofia compensatória dos néfrons, hipertensão glomerular e após vários anos a esclerose glomerular semelhante àquela vista na insuficiência renal crônica.

Recentemente, Verburg *et al*<sup>34</sup> (setembro/2007), em estudo populacional prospectivo, realizaram ultra-sonografia com Doppler em 1.215 mulheres no meio (média = 20,5 semanas) e no final da gestação (média = 30,4 semanas). Foram analisadas as seguintes características: dados maternos, crescimento fetal, fluxo sanguíneo fetal, tamanho e volume dos rins do feto, quantidade de líquido amniótico, índices de resistência placentária etc. O estudo tinha como objetivo avaliar se as características maternas, o crescimento fetal, a redistribuição do sangue fetal ou a perfusão placentária inadequada em diferentes períodos do desenvolvimento fetal afetariam o volume dos rins do feto no final da gestação ou final da vida fetal. O estudo mostrou correlação en-

tre medidas antropométricas materna, crescimento fetal, resistência placentária aumentada, redistribuição do fluxo sanguíneo fetal, volume de líquido amniótico com o tamanho dos rins no final da gestação. As crianças serão seguidas em estudo prospectivo para avaliar se apresentarão hipertensão ou doença renal na vida adulta.

## O RIM NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO

A hipertensão e os rins estão intimamente relacionados. A hipertensão pode ser causa ou consequência da doença renal. Se, por um lado, a doença renal provoca hipertensão, por outro, a hipertensão agrava a progressão da disfunção renal. Ritz *et al*<sup>35</sup> fizeram uma revisão que se encontra esquematizada a seguir.

- Guyton<sup>36</sup> → hipóteses: distúrbio na relação pressão-natriurese é responsável pela elevação da pressão arterial, que ocorre quando a função renal está comprometida. Desvio da "curva de função renal" para a direita.
- Torna-se necessário maior pressão de perfusão para a excreção do sódio.

Estudos experimentais<sup>37-40</sup>

- Ativação simpática de origem renal: achados experimentais e em humanos.
- Quimiorreceptores e/ou barorreceptores intra-renais estão estimulados na presença de doença renal.
- Sinais estimulatórios são transmitidos através da medula para o hipotálamo.

- Aumento do *turnover* de norepinefrina no hipotálamo e na arteríola eferente.

- Passagem neural simpática fica aumentada.

Microneurografia do nervo sural<sup>37</sup>

- Pacientes em diálise submetidos à nefrectomia bilateral perdem essa via neural.
- Após transplante renal: atividade nervosa simpática persiste aumentada, mas é diminuída quando os rins nativos são retirados.
- Papel dessa ativação na hipertensão "essencial": desconhecido.
- Óxido nítrico: estresse oxidativo diminui a biodisponibilidade desse vasodilatador endógeno.
- Propriedades elásticas das artérias centrais: paciente com doença renal avançada condiciona aumento do enrijecimento das artérias, aumento da pressão de pico sistólica e diminuição da pressão diastólica (menor perfusão coronariana durante a diástole), ou que poderia ser uma das causas de excesso de mortalidade cardíaca nos pacientes com insuficiência renal crônica.

## DOENÇA HIPERTENSIVA RENAL

A hipertensão é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, particularmente em pacientes negros. Tem sido descrito que a prevalência de hipertensão é



mais elevada em indivíduos negros, quando comparados aos brancos e, ainda, que a hipertensão é mais grave, com maior frequência de lesão de órgão-alvo, especialmente os rins<sup>41-43</sup>. Qual a explicação para a maior prevalência de hipertensão em negros e porque teriam maior incidência de insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão? A resposta para essas perguntas permanece desconhecida. O debate entre hipótese genética *versus* ambiental como fator determinante para o desenvolvimento de hipertensão tem ocorrido durante décadas; atualmente, prevalece o consenso de que ambos os fatores parecem assumir um papel importante<sup>43</sup>.

Na verdade, existem quatro hipóteses principais para explicar a diferença na prevalência de hipertensão entre negros e brancos<sup>19</sup>: ambiental (hipertensão sal sensiti-va), genética, viés de classificação e características socioeconômicas.

Uma das hipóteses mais aceitas propõe que a hipertensão ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, aos efeitos adversos dos fatores ambientais<sup>44</sup>. De acordo com essa hipótese, os negros são geneticamente suscetíveis ou o meio ambiente em que vivem é desfavorável, ou ambas as situações ocorrem simultaneamente.

Os mecanismos responsáveis pela maior prevalência de hipertensão e doença renal em negros permanecem desconhecidos. Sabe-se que a homeostase do sódio e a adaptação hemodinâmica da circulação renal à ingestão elevada de cloreto de sódio são diferentes nos negros e brancos. Os negros têm maior prevalência de hipertensão sal-sensitiva e excretam menos e mais lentamente o NaCl do que os brancos. Durante a ingestão elevada de NaCl, o fluxo sanguíneo renal aumenta e a fração de filtração diminui nos indivíduos com hipertensão sal-resistente, enquanto o fluxo sanguíneo decresce e a fração de filtração e pressão intraglomerular aumentam em indivíduos com hipertensão sal-sensitiva. O aumento na pressão intraglomerular dependente de sal pode, em parte, ser responsável pelo aumento da propensão de afro-americanos em desenvolver insuficiência renal crônica terminal. Os mecanismos fisiopatológicos permanecem sem explicação<sup>45</sup>.

Campese<sup>45</sup> propõe que, em seu ambiente original, os negros podem ter modificado o genoma para se adaptar ao ambiente pobre em NaCl e calorias. As mutações podem ter ocorrido com o propósito da preservação da espécie em um ambiente desfavorável. Portanto, essa seria a explicação para as seguintes características que se observam nos negros – um aumento nos mecanismos capazes de reter sódio: aumento da atividade simpática, hiperinsulinemia, transporte de sódio mais rápido e decréscimo nos mecanismos capazes de excretar sódio (dopamina, calcicreína, prostaglandinas e fator natriurético atrial). A mudança relativamente rápida dos negros para um meio ambiente rico em NaCl (com o tráfico de escravos e a colonização da África) pode ter resultado na retenção de sódio, obesidade e hipertensão. A privação calórica também teria desempenhado papel importante nessa mutação. Populações submetidas a períodos prolongados de privação calórica, como

índios Pima, micronesianos, polinesianos e indianos, teriam desenvolvido mecanismos para estocar energia e sobreviver a períodos de fome. A hiperinsulinemia poderia representar uma expressão defeituosa de um traço genético, que no passado era uma vantagem causada pela seletividade natural. Exposição a um ambiente rico em calorias poderia levar a obesidade, dislipidemia e, eventualmente, *diabetes mellitus*. Devido à coexistência freqüente desses dois fatores ambientais – alta disponibilidade de sódio e calorias –, os traços genéticos correspondentes também poderiam desenvolver-se de modo simultâneo. Isso poderia explicar a freqüente associação desse fenótipo: sensibilidade ao sal e hiperinsulinemia. Esses traços são menos freqüentes na civilização ocidental, porque a adaptação ambiental teria sido mais gradual e prolongada.

Vários autores sugerem que a insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão primária em negros está superestimada e pode, em parte, ser ocasionada por viés de classificação<sup>46-54</sup>. Além dos estudos realizados nos EUA, outros realizados na África do Sul também têm descrito um risco aumentado de insuficiência renal crônica terminal por hipertensão em pacientes negros<sup>55,56</sup>. No entanto, não ficou demonstrado que hipertensão primária fosse a causa da doença de base, porque uma doença intrínseca renal não pode ser descartada. O viés de classificação pode ocorrer, principalmente, quando a etiologia é indeterminada, em que seria mais freqüente a realização de diagnóstico presuntivo, por suposição ou inferência, em vez de evidência.

Outra hipótese para explicar a maior incidência de insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão primária em negros seria o baixo nível socioeconômico, com a conseqüente falta de acesso à assistência de saúde, não-aderência ao tratamento por motivos financeiros ou intolerância aos efeitos colaterais, diagnóstico tardio de hipertensão, ou atenção inadequada à hipertensão leve, mesmo naqueles pacientes que têm plano de saúde<sup>19</sup>. Alguns estudos têm tentado avaliar a associação entre condição socioeconômica e ocorrência de doença renal, mas os resultados têm sido conflitantes com estudos que mostram que existe associação entre baixa renda e desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal, particularmente causada por hipertensão<sup>57-59</sup>, enquanto outros não mostram a existência dessa correlação<sup>42,54</sup>. A correlação entre raça e desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal por hipertensão arterial primária precisa ser mais bem estudada e os instrumentos que avaliam o nível socioeconômico devem ser usados de forma uniforme e padronizados para que se possa fazer comparações entre os diversos estudos.

A explicação para a maior incidência de insuficiência renal crônica terminal por hipertensão em negros parece ser multifatorial e a maioria dos estudos conclui que existe uma diferença entre negros e brancos e que estudos mais detalhados são necessários.

Segundo Bhopal<sup>60</sup>, é necessário salientar que as pesquisas que envolvem grupos étnicos ou raciais preci-

sam ser analisadas criticamente para que se saiba qual sua importância para a ciência. São realmente válidas ou apresentam uma forma de racismo “velado”? A percepção de que grupos étnicos minoritários têm saúde mais frágil e desenvolvem mais doenças pode aumentar a convicção de que imigrantes e minorias étnicas são um peso para a sociedade. A maioria das pesquisas que envolvem etnia e saúde é baseada na comparação de dados, em que a população branca é a população padrão. As implicações das pesquisas comparativas incluem os riscos de etnocentrismo e influenciam as estratégias que estabelecem prioridades para os grupos minoritários, induzindo percepção errônea de que as necessidades das minorias étnicas são muito diferentes das necessidades da maioria da população. Na busca da compreensão etiológica, as pesquisas têm enfatizado a variação das doenças quando deveriam ser direcionadas para a qualidade dos serviços prestados à população. De fato, há uma lacuna científica considerável com relação à abordagem da qualidade dos serviços de saúde das minorias étnicas.

Convém ressaltar que algumas considerações são necessárias para que a etnia seja considerada uma variável epidemiológica importante em pesquisa: deve ser entendida como diferente de raça, e não o seu sinônimo; deve apresentar a descrição clara do método utilizado para a classificação dos grupos étnicos; os investigadores devem reconhecer a importância e a influência de seus valores pessoais, incluindo o etnocentrismo, e fazer uma avaliação cuidadosa dos dados, quando houver variação na frequência de ocorrência das doenças, incluindo as influências genéticas, ambientais, culturais e o estilo de vida.

A incidência de hipertensão primária como causa de insuficiência renal crônica terminal em negros tem sido estimada em 6 a 18 vezes superior aos índices dos brancos<sup>1,41,42,46,49, 1-63</sup>. Não obstante, a validade desse diagnóstico tem sido questionada por diversos autores<sup>46,47,49-51,53</sup>. A maioria dos diagnósticos não foi dado baseado na biópsia renal ou em outros critérios específicos. As biópsias renais foram realizadas em aproximadamente 5% de todos os pacientes com insuficiência renal crônica terminal nos EUA<sup>64</sup>, enquanto 20% dos pacientes com essa síndrome foram rotulados como se apresentassem uma doença histologicamente definida.

Diversos autores têm sugerido que negros são mais suscetíveis do que brancos de serem rotulados como tendo nefrosclerose hipertensiva, e que as diferenças raciais observadas e relatadas na incidência de insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão primária não são totalmente explicadas pelas diferenças encontradas na prevalência de hipertensão<sup>46,53,61</sup>. Pernerger *et al*<sup>53</sup> mostraram que nefrologistas foram duas vezes mais suscetíveis em rotular negros como portadores de nefrosclerose hipertensiva, em detrimento de brancos com história clínica idêntica. Esses achados sugerem que a insuficiência renal crônica terminal como causa de hipertensão primária em negros está superestimada e pode em parte ser ocasionada por viés de classi-

ficção. Conclui-se que não há precisão diagnóstica das causas mais plausíveis das insuficiências renais terminais que embasem a tomada de decisão sobre as intervenções e o tratamento dessa síndrome.

O grupo étnico poderia influenciar no diagnóstico da doença de base, porque raça ou grupo étnico seriam considerados critérios para confirmar o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva. O conhecimento prévio de que há maior risco de negros desenvolverem insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária do que brancos levaria a enganos e a uma afirmativa (“verdade”) auto-reforçada. Desse modo, os nefrologistas tenderiam a estabelecer uma incidência maior de insuficiência renal crônica terminal causada por nefrosclerose hipertensiva em negros. Definir critérios clínicos para o diagnóstico de hipertensão primária também não é tarefa fácil, porque a doença renal primária pode causar hipertensão secundária e a hipertensão contribui para a progressão de insuficiência renal de qualquer causa<sup>7</sup>.

Em uma pesquisa realizada no Reino Unido para investigar os critérios diagnósticos utilizados para determinar a causa da doença renal primária e para validar os diagnósticos em todos os novos casos de negros portadores de insuficiência renal crônica terminal, que iniciaram terapia da função renal substitutiva em três hospitais universitários da cidade de Londres, de 1991 a 1995, e comparar os resultados com um grupo controle de brancos portadores de insuficiência renal crônica terminal, pareados por idade, sexo e data do início de terapia da função renal substitutiva, nos mesmos hospitais e no mesmo período, observou-se que houve superestimção da incidência de insuficiência renal crônica terminal secundária a hipertensão primária em negros, no Reino Unido, devido ao uso de diagnósticos imprecisos na presença de informação conflitante e na ausência de dados necessários para estabelecer um diagnóstico definitivo<sup>6,65</sup>.

### QUAIS AS EVIDÊNCIAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA TERMINAL?

McClellan *et al*<sup>47</sup> demonstraram, em estudo populacional, que o risco aumentado de negros desenvolverem insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária, quando comparados com brancos, não pode ser atribuído apenas à maior prevalência de hipertensão em negros.

Como referido anteriormente, vários autores têm questionado a validade destes diagnósticos publicados pelos registros de diálise<sup>46,47,49-51,66</sup>. Demonstraram ainda que faltam critérios diagnósticos bem definidos para validar o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva em negros. O Registro Anual de Dados de Doenças Renais dos EUA de 1992 publicou na introdução do capítulo *Mortality of Blacks and Whites with End-Stage Renal Disease attributed to Hypertension*<sup>67</sup> o seguinte: “IRCT causada por hipertensão é um termo vago, porque ao se

analisar cada paciente não se sabe se hipertensão essencial é causa da insuficiência renal crônica terminal ou consequência de uma doença primária renal. O termo insuficiência renal crônica terminal hipertensiva é utilizado neste Registro por conveniência, porque não há dados suficientes para distinguir entre estas duas possibilidades<sup>7</sup>.

No estudo realizado por Fernandes *et al*<sup>65</sup>, a hipótese principal relatada dizia que poderia haver uma superestimação na verdadeira incidência de insuficiência renal crônica terminal secundária a hipertensão primária em negros no Reino Unido, devido ao uso de diagnósticos imprecisos na presença de informação conflitante e na ausência de dados necessários para estabelecer um diagnóstico definitivo. No referido estudo, propôs-se a validação do diagnóstico de hipertensão primária como causa de insuficiência renal crônica terminal, e de outras causas, igualmente importantes em ambas as populações estudadas. Os achados desse estudo (Tabela 71.1) contrastam, em alguns pontos, com os resultados publicados pelo Registro Anual de Dados de Doenças Renais dos EUA<sup>2</sup>, que mostrou que a incidência de insuficiência renal crônica terminal tratada em negros, de 1991 a 1995, foi de 36,5% para hipertensão primária e 36,4% para nefropatia diabética, enquanto no estudo de Fernandes *et al*<sup>65</sup> a hipertensão foi responsável por apenas 10% dos casos de insuficiência renal crônica terminal. Se a biópsia renal tivesse sido critério prioritário (obrigatório) para fazer o diagnóstico

de insuficiência renal crônica terminal hipertensiva, nesse estudo, o diagnóstico dessa doença causada por nefrosclerose hipertensiva nos negros teria sido de apenas 2,7% (n = 4) (Tabela 71.2). Antes da validação, houve maior risco de insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária nos negros (p < 0,0001) e, após a validação, a estimativa de risco para hipertensão primária não apresentou significância estatística (p > 0,05) (Tabela 71.3). Não foi possível demonstrar estatisticamente que o grupo étnico teve influência no diagnóstico de hipertensão primária como causa de insuficiência renal crônica terminal, porque o número de brancos com nefrosclerose hipertensiva foi pequeno e a discordância entre brancos e negros com relação à hipertensão primária não foi significativamente diferente. No entanto, observou-se que, diante de histórias clínicas semelhantes (praticamente todos os casos classificados pelo estudo de validação como causa indeterminada ou desconhecida), o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva era frequentemente dado se o indivíduo pertencia ao grupo étnico negro, enquanto raramente era dado quando o indivíduo pertencia ao grupo étnico branco (p < 0,0001). Outros estudos são necessários para testar essa hipótese, de que o grupo étnico negro tem influência no diagnóstico causal de insuficiência renal crônica terminal hipertensiva. Com relação à acurácia dos critérios diagnósticos, a concordância entre o estudo de validação<sup>65</sup> comparada com o diagnóstico dado pela biópsia de certeza foi de 100% para nefropatia diabética, 100%

Tabela 71.1 – Estudo de validação das causas de insuficiência renal crônica terminal em negros x brancos pareados para idade, sexo e data de início de terapia da função renal substitutiva (1991-1995) em três hospitais universitários da cidade de Londres (1991-1995).

Doença primária	Negros				Brancos			
	Antes		Depois		Antes		Depois	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	144	100,0	144	100,0	144	100,0	144	100,0
ND	50 <sup>a</sup>	35,0	55 <sup>b</sup>	38,0	23 <sup>a</sup>	16,0	25 <sup>c</sup>	17,4
Hipertensão primária <sup>8c</sup>	27	19,0	14	10,0	05	3,5	05	3,5
Indeterminada <sup>8c</sup>	22	15,0	34	24,0	32	22,2	30	20,8
Glomerulofrite primária	16	11,0	16	11,0	29	20,0	22	15,3
Glomerulofrite secundária	10	7,0	14	10,0	11	7,6	16	11,1
Pielonefrite	04	2,8	05	3,5	10	7,0	10	7,0
Rins policísticos	04	2,8	04	2,8	17	11,8	18	12,5
Renovascular	02	1,4	01	0,7	05	3,5	08*	5,6
Nefrite intersticial	–	–	01	0,7	06	4,2	02	1,4
Nefrite familiar	–	–	–	–	04	2,8	05**	3,5
Faltando diagnóstico	04	2,8	–	–	01	0,7	–	–
Outros	05	3,5	–	–	01	0,7	03 <sup>e</sup>	2,1

<sup>a</sup> ND = *Diabetes mellitus* insulino dependente: dados anteriores ao estudo de validação, como especificados pelos antigos códigos do EDTA, 80/81.

<sup>b</sup> NIDDM = *Diabetes mellitus* não-insulino dependente: 49 (89%); IDDM: 6 (11%); c NIDDM: 18 (72%); IDDM: 7(28%).

<sup>\*</sup> Doença renovascular: sete estenose de artéria renal; um embolismo por colesterol.

<sup>\*\*</sup> Nefrite familiar: quatro síndrome de Alport; uma nefropatia familiar não especificada.

<sup>e</sup> Outras causas de insuficiência renal crônica terminal: um tumor renal; uma perda traumática do rim; uma hipoplasia renal.

<sup>8c</sup> Em negros houve superestimação de insuficiência renal crônica terminal hipertensiva (p < 0,05) e subestimação de insuficiência renal crônica terminal de causa indeterminada (p < 0,05). Nas outras categorias diagnósticas, a significância estatística não foi atingida (tanto nos negros quanto nos brancos).

Teste estatístico: X<sup>2</sup> (quadrado) de Mantel-Haenszel e X<sup>2</sup> com correção de Yates<sup>66</sup>.



Tabela 71.2 – Diagnósticos validados baseados na biópsia renal em negros x brancos em três hospitais universitários da cidade de Londres (1991-1995).

Biópsia renal	Negros		Brancos		p
	n	%	n	%	
Nefropatia diabética	10/55	18,0	7/25	28,0	NS
Glomerulonefrite primária	16/16	100,0	22/22	100,0	NS
Glomerulonefrite secundária	9/14	64,0	16/16	100,0	NS
Hipertensão primária	4/14	28,0	4/5	80,0	NS
Indeterminada	5/34	14,7	4/30	13,3	NS
Pielonefrite	1/5	20,0	–	–	NS
Nefrite intersticial	1/1	100,0	1/2	50,0	NS
Nefrite familiar	–	–	4/5	80,0	NS
Tumor renal*	–	–	1/1	–	NS
Embolismo por colesterol <sup>66</sup>	–	–	1/8	12,5	NS
Biópsia renal – total	46	32,0	60	42,0	NS

<sup>66</sup> Embolismo por colesterol: classificado na categoria doença renovascular.

\* Tumor renal: classificado em outras causas; teste estatístico:  $X^2$  (quadrado).

Tabela 71.3 – Comparação dos diagnósticos após a validação entre negros x brancos em três hospitais universitários da cidade de Londres (1991-1995)<sup>65</sup>.

Diagnóstico	Negros (n)	Brancos (n)	OR (95% CI)	p*
ND	55	25	2,94 (1,65-5,28)	p = 0,0001
HT primária	14	05	2,99 (0,98-10,89)	p = 0,0575
Indeterminada	34	30	1,17 (0,65-2,13)	p = 0,57
GN primária	16	22	0,69 (0,33-1,45)	p = 0,297
GN secundária	14	16	0,86 (0,38-1,95)	p = 0,7
PN	05	10	0,48 (0,14-1,58)	p = 0,288
RPC	04	18	0,20 (0,06-0,65)	p = 0,0039
DRV	01	08	0,12 (0,01-0,95)	p = 0,036
NI	01	02	0,50 (0,02-7,06)	p = 0,9

ND = nefropatia diabética; HT = hipertensão; IND = indeterminada; GN = glomerulonefrite; PN = pielonefrite; RPC = rins policísticos; DRV = doença renovascular; NI = nefrite intersticial.

Testes estatísticos:  $X^2$  de Mantel-Haenszel,  $X^2$  com correção de Yates, *odds ratio* de Mantel-Haenszel.

para glomerulonefrite primária, 100% para glomerulonefrite secundária, 100% para hipertensão primária e 100% para os demais diagnósticos – causa indeterminada, pielonefrite, nefrite intersticial, nefrite familiar, tumor renal e embolismo por colesterol.

Os dados do Registro dos EUA sugerem que nos afro-americanos houve um número maior de diagnóstico de insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária do que no Reino Unido, isso poderia indicar que critérios diagnósticos diferentes foram utilizados. O estudo de Fogo *et al*<sup>3</sup>, em pacientes negros com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 50mL/min), que entraram no Estudo Afro-Americano de Doença Renal (AASK), mostrou que 38 de 39 biópsias obtidas de 88 pacientes com hipertensão e discreta proteinúria apresentavam alterações histológicas atribuídas à hipertensão primária. A diferença entre esse estudo e os dados do USRDS é que os pacientes do AASK foram avaliados cuidadosamente antes da biópsia renal (os critérios de inclusão utilizados poderiam

ter selecionado pacientes com maior probabilidade de ter insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão primária), e assim seriam mais comparáveis aos pacientes do estudo de Fernandes *et al*<sup>65</sup> após a validação.

A presença de uma certa quantidade de erros é intrínseca a qualquer processo de mensuração. Na condução da pesquisa epidemiológica, o erro de mensuração é um dos problemas que pode invalidar os resultados. Na ausência de critérios bem definidos, podem-se comparar múltiplas mensurações entre si, em vez de compará-las com valores verdadeiros (padrão-ouro). É importante não apenas avaliar a acurácia ou validade da medida em estudo, mas também sua confiabilidade e reprodutibilidade. Em muitos estudos epidemiológicos, é importante avaliar o grau de concordância entre dois diferentes métodos qualitativos de mensuração, tais como informações sobre o uso de medicação obtida por meio de entrevista, comparada com a informação obtida pela revisão dos prontuários<sup>68</sup>.



Quais são as implicações do questionamento levantado anteriormente nos trabalhos citados para os dados coletados pelos registros mundiais de doença renal? Se a hipertensão primária não-complicada raramente causa insuficiência renal crônica terminal hipertensiva<sup>69</sup>, e ainda que fatores de risco como obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica seriam mais importantes para aquilo que chamamos de nefrosclerose hipertensiva<sup>70</sup>, como se explica o percentual elevado dessa doença, relatado pelo Registro Americano? Seria, portanto, improvável que 28% de todos os pacientes com insuficiência renal crônica terminal iniciando diálise nos EUA tivessem como causa a hipertensão primária, como vêm relatando o Registro Americano<sup>2,63,67,71</sup>. As suposições, com relação à hipertensão primária, feitas nos últimos 25 anos estão provavelmente incorretas. Se os dados não são validados, como é possível tomá-los por base (fazer afirmações fundamentadas)? Em 1992, foi realizado um estudo de validação pelo Registro Americano<sup>67</sup>, cujo objetivo não foi avaliar a acurácia dos dados mantidos nos prontuários dos pacientes, nem examinar as evidências utilizadas para realização de tais diagnósticos. O objetivo foi julgar a qualidade dos dados do Registro Americano em relação ao banco de dados-fonte, nos quais as informações foram colhidas. Os resultados mostraram que a concordância entre o Registro Anual de Dados de Doenças Renais dos EUA e o banco de dados das unidades renais foi de apenas 59,5% para a categoria doença renal primária, e a divergência entre os dados foi atribuída a *erros de digitação*.

A insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão primária ou essencial continua sendo uma entidade não bem definida. Não há um consenso com relação ao que se constitui o termo hipertensão essencial. A hipertensão essencial continua sendo um diagnóstico de exclusão, que é dado acerca de 90% dos indivíduos com elevação da pressão arterial sistêmica acima de 140 x 90mmHg<sup>10</sup>.

Alguns critérios precisam ser revistos com base nas evidências existentes, como, por exemplo, a proteinúria acima de 1,5g nas 24 horas que tem sido tradicionalmente considerada inconsistente com o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva. Vários autores questionaram e refutaram essa afirmativa<sup>72-74</sup>.

Mujais *et al*<sup>72</sup> publicaram um estudo, no qual descreveram 18 pacientes com nefrosclerose hipertensiva (diagnóstico comprovado por biópsia renal) e proteinúria intensa. Seis pacientes tinham hipertensão maligna, e 12, nefrosclerose benigna com proteinúria de até 6g/24h, sendo que, em três, a proteinúria atingiu faixa nefrótica. Os autores sugeriram que nefrosclerose hipertensiva fosse incluída no diagnóstico diferencial de proteinúria maciça com insuficiência renal em pacientes com hipertensão arterial mal controlada. Em 1987, Navarte *et al*<sup>73</sup> descreveram oito pacientes com insuficiência renal crônica terminal secundária a hipertensão essencial (confirmado por biópsia), com proteinúria significativa, variando de 2,7 a 4,3g/24h, demonstrando, desse modo, que proteinúria nefrótica pode ocorrer em

pacientes com nefrosclerose hipertensiva e disfunção renal. Todos os pacientes do estudo eram homens de raça branca, em contraste com a publicação anterior de Mujais *et al*<sup>72</sup>, que relataram proteinúria nefrótica apenas em mulheres e em negros. Innes *et al*<sup>74</sup> publicaram um estudo com 185 pacientes com diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva confirmado por biópsia, no qual encontraram que 40% dos pacientes com diagnóstico de insuficiência renal crônica terminal secundária à nefrosclerose hipertensiva apresentavam proteinúria maior que 1,5g/24h, e 22%, proteinúria maior que 3g/24h. Esses dados sugerem que, na presença de proteinúria significativa, a possibilidade de nefrosclerose hipertensiva benigna como causa de insuficiência renal não deve ser excluída e a biópsia renal deve ser realizada para afastar ou confirmar a existência de glomerulopatia primária. A biópsia deve conter um número adequado de glomerulos, principalmente glomerulos da porção justamedular para excluir glomerulosclerose focal e segmentar.

No estudo de Fernandes *et al*<sup>65</sup>, dentre os casos de insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária, confirmados por biópsia, foram encontrados quatro casos com proteinúria acima de 3g/24h (três tinham hipertensão acelerada, *dois negros e um branco*, e 1 apresentava hipertensão benigna: *1 branco*). Em negros, a proteinúria foi de 3,5g e 6,4g nas 24 horas, e ambos tinham hipertensão acelerada; nos brancos, a proteinúria foi de 6,8g (hipertensão benigna) e 4,9g (hipertensão acelerada) nas 24 horas.

O estudo clínico ideal para provar que a hipertensão primária pode causar insuficiência renal crônica terminal seria um estudo prospectivo coorte com um grande número de pacientes com hipertensão primária bem documentada e função renal normal, no início da inclusão no estudo, que seriam seguidos até que um número significativo de indivíduos desenvolvesse insuficiência renal. Infelizmente, nenhum estudo dessa natureza foi ainda realizado<sup>11</sup>. No entanto, a maioria dos investigadores tem-se esforçado para estudar esse tema por meio de análises retrospectivas dos prontuários médicos de pacientes com hipertensão e insuficiência renal.

Nos estudos de Lindeman *et al*<sup>75</sup>, Shulman *et al*<sup>12</sup>, Rostand *et al*<sup>13</sup>, Walker *et al*<sup>14</sup>, freqüentemente citados como evidência de que a hipertensão pode causar insuficiência renal, faltaram evidências definitivas que demonstrassem que não havia uma doença renal subjacente.

Em um estudo prospectivo realizado por Pettinger *et al*<sup>76</sup>, o efeito da hipertensão na função renal foi avaliado em 22 pacientes seguidos por, no mínimo, três anos, demonstrando que a creatinina sérica média diminuiu significativamente de 2,56mg/dL para 2,26mg/dL. Apesar desse trabalho ser limitado pelo pequeno número de pacientes estudados, os resultados sugerem que a hipertensão primária não causa inevitavelmente o declínio na função renal.

Um estudo retrospectivo realizado no Reino Unido<sup>77</sup> mostrou os achados de biópsia renal em 27 pacientes com hipertensão e proteinúria, todos com suspeita

clínica de nefrosclerose hipertensiva. Os resultados revelaram que em seis pacientes havia lesões glomerulares bem definidas, incluindo a nefropatia por IgA, a glomerulonefrite membranosa e a glomerulonefrite membranoproliferativa. Oito pacientes apresentavam glomérulos de tamanho aumentado com glomerulosclerose segmentar e 9 dos 13 pacientes restantes tinham glomerulosclerose global com segmentos intercalados de glomérulos aumentados de tamanho. Alguns desses pacientes poderiam ter glomerulosclerose focal e segmentar e não nefrosclerose hipertensiva. Os autores concluíram que não foi possível diferenciar acuradamente a insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão essencial de outras doenças primárias renais sem a ajuda da biópsia renal.

Resultados semelhantes aos encontrados por Fernandes *et al*<sup>65</sup>, com relação aos critérios para o diagnóstico de insuficiência renal crônica terminal hipertensiva, foram encontrados por Schlessinger *et al*<sup>52</sup>, que fizeram uma revisão clínica de 43 pacientes com essa doença encaminhados para realização de transplante renal na Universidade do Alabama, cuja causa básica que levou à insuficiência renal crônica terminal foi atribuída à hipertensão. Vinte e um por cento dos pacientes foram reclassificados com outros diagnósticos e 35% tinham informação clínica insuficiente para um diagnóstico. Todos os seis pacientes que realizaram biópsia renal tiveram diagnóstico compatível com outras doenças e não nefrosclerose hipertensiva benigna (três tinham glomerulosclerose focal e segmentar, dois apresentavam hipertensão maligna e um tinha lesão mínima). Menos de 5% dos pacientes classificados como tendo insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária apresentavam hipertensão com função renal normal antes do aparecimento da nefropatia (critério-padrão do estudo para dar diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva). Os achados do estudo sugerem que o diagnóstico de hipertensão primária como causa de insuficiência renal crônica terminal deve ser posto em dúvida, na maioria dos pacientes por eles estudados. Os dados que fundamentaram o diagnóstico de insuficiência renal secundária à hipertensão primária eram fracos, tanto pela ausência de características clínicas compatíveis com hipertensão, quanto pela falta de comprovação histológica.

O Estudo Afro-Americano de Doenças Renais (*The African American Study of Kidney Disease Trial – AASK*<sup>3</sup>, estudo americano – EUA multicêntrico, delineado para avaliar o impacto da terapia anti-hipertensiva na taxa de declínio da função renal em afro-americanos com diagnóstico prévio de insuficiência renal e hipertensão, mostrou que com critérios clínicos e laboratoriais bem definidos o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva em pacientes afro-americanos foi acurado, quando comparado com os dados histológicos por eles obtidos. Os achados, no entanto, não excluem a possibilidade de a existência de uma doença primária microvascular resultar em hipertensão e glomerulosclerose global, como foi sugerido por Freedman *et al*<sup>10</sup>.

Os dados coletados pelo Registro Anual de Dados de Doenças Renais dos EUA de 2007<sup>2</sup> mostraram que a hipertensão primária foi uma das causas mais importantes de insuficiência renal crônica terminal, com uma incidência de insuficiência renal crônica terminal hipertensiva de 28%. No entanto, não há dados histopatológicos ou critérios padronizados que justifiquem essa classificação e os pacientes com diagnóstico de hipertensão primária poderiam ter outras doenças como causa de insuficiência renal. A hipertensão não controlada pode acelerar a taxa de declínio da função renal em paciente com outra doença primária renal, mas a relação entre hipertensão leve e moderada, nefrosclerose hipertensiva e insuficiência renal crônica permanece não esclarecida (isto é, se a hipertensão leve a moderada, não complicada, pode ou não causar insuficiência renal crônica terminal), apesar das pesquisas realizadas<sup>10</sup>. Portanto, a afirmativa de que cerca de um terço dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal, iniciando terapia da função renal substitutiva nos EUA<sup>2</sup>, tem nefropatia hipertensiva pode não ser acurada.

No Brasil, os dados epidemiológicos da doença renal crônica são escassos e os dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia não registram as doenças de base, que levam à insuficiência renal crônica terminal. Em 2005, havia 65.121 pacientes em tratamento dialítico no Brasil, taxa de prevalência de 361pmp<sup>79</sup>.

Em 1994, foi realizado um estudo epidemiológico no Município de São Paulo, cujo ano estudado foi 1991; nesse estudo, 2.127 indivíduos foram identificados como portadores de insuficiência renal crônica terminal. Os diagnósticos primários ou doença de base apresentaram a seguinte distribuição (Fig. 71.2): insuficiência renal crônica indeterminada 48,1% (n = 1.022), glomerulonefrite crônica 18,5% (n = 394), hipertensão 15,7% (n = 335), *diabetes mellitus* 9,1% (n = 193), pielonefrite crônica 5,6% (n = 120), anomalias congênita 1% (n = 21) e sem informação 2% (n = 42). Nessa ocasião, o diagnóstico de hipertensão como causa de doença renal foi de 15,7%, no entanto, não houve validação dos dados com biópsia renal<sup>79</sup>.

Caetano e Praxedes<sup>80</sup> também sugeriram que o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva é frequentemente superestimado, embora uma fração desses pacientes possa evoluir efetivamente com nefrosclerose.

Outros fatores poderiam ter relação com a incidência aumentada de hipertensão grave no grupo étnico negro, como:

- acesso limitado ao sistema de saúde: facilidades diagnósticas e tratamento<sup>81</sup>;
- características culturais e socioeconômicas que reduzem a aceitação do tratamento pelo paciente<sup>82</sup>.

Observa-se, portanto, nos estudos citados que a nefropatia hipertensiva é uma síndrome clínica que pode resultar de uma doença primária renal não diagnosticada. As doenças renais primárias podem manifestar-se inicialmente com alterações mínimas séricas e no sedimento urinário. Desse modo, o conceito de que a hi-

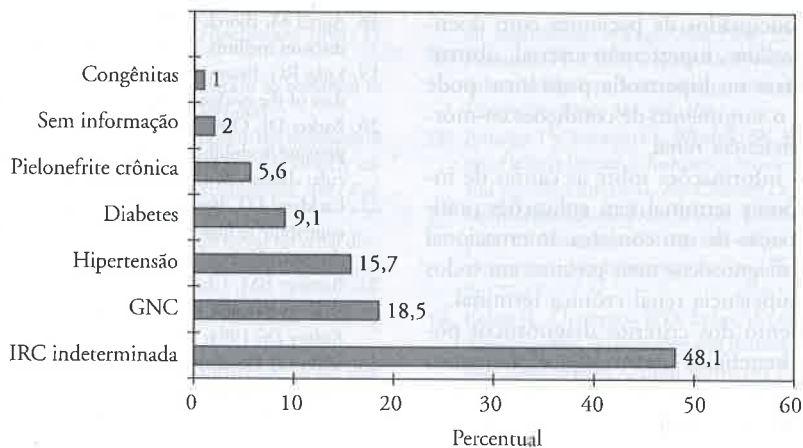


Figura 71.2 – Incidência de insuficiência renal crônica terminal de acordo com diagnóstico primário no Município de São Paulo em 1991<sup>79</sup>.

pertensão primária é causa importante da insuficiência renal crônica, atingindo o percentual de 28% das causas de insuficiência renal crônica terminal nos EUA<sup>2</sup>, pode estar inaccurado não apenas nos negros, mas também nos pacientes brancos<sup>82</sup>.

Fontes de viés, tais como erros de digitação, relatado pelo estudo de validação do Registro Anual de Dados de Doenças Renais dos EUA<sup>67</sup>, ou viés de classificação, como sugere o estudo de Fernandes *et al*<sup>65</sup>, põem em questão a validade das causas de insuficiência renal crônica terminal publicadas pelos registros de diálise e transplante em todo o mundo. Os registros devem estar atentos para esse problema e retirar amostras da população registrada para validação. É necessário, também, um entendimento ou concordância internacional com relação aos critérios a serem utilizados na presença e/ou ausência de dados de biópsia renal, como também é necessário que se tenha consistência ao longo do tempo, entre todos os países e nos diferentes grupos étnicos.

Mas atenção deve ser dada para os métodos de validação que classificam as causas de insuficiência renal crônica terminal nos Registros de Diálise e Transplante. Com já exposto anteriormente, fazer o diagnóstico de insuficiência renal crônica terminal causada por hipertensão primária é uma tarefa difícil.

#### PROPOSIÇÕES PARA A DETERMINAÇÃO DE CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE NEFROSKLEROSE HIPERTENSIVA E PARA AS DEMAIS DOENÇAS RENAIS

- A criação de um padrão-ouro, que valide critérios clínicos *não-invasivos* para estabelecer o diagnóstico da doença primária renal.
- A inclusão de um critério-padrão importante seria determinar se a função renal é normal por ocasião do diagnóstico da hipertensão. Com a função renal normal por ocasião do diagnóstico de hipertensão, outras doenças poderiam ser excluídas como causa de insuficiência renal. Pacientes que não preenchessem este critério ou que se apresentassem simultaneamente com

insuficiência renal crônica terminal e hipertensão deveriam ser codificados com etiologia desconhecida para propósitos epidemiológicos.

- A validação das causas presumidas de insuficiência renal crônica terminal deve ser uma prioridade em pesquisa no campo da nefrologia.
- O uso sistemático de biópsias renais em pacientes com insuficiência renal pode tornar-se necessário para validar o diagnóstico da doença primária renal.
- A detecção precoce (prevenção primária) e o manejo adequado da hipertensão são importantes, independente da causa – primária ou secundária.
- Vale ressaltar que estabelecer um diagnóstico é um processo imperfeito, que implica em uma probabilidade e não uma certeza definitiva<sup>83</sup>.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem evidências de viés de classificação na nefrosclerose hipertensiva que deve estar tornando imprecisos os dados da epidemiologia das doenças renais. Além disso, a despeito do grande número de pesquisas realizadas nos últimos 50 anos, tendo como objetivo entender o problema da insuficiência renal crônica terminal por hipertensão primária, ainda não conseguimos entendê-la. Estabelecer o diagnóstico da doença primária, renal baseado em critérios clínicos é difícil, mesmo com a avaliação sistemática e cuidadosa da existência de evidências, principalmente com relação à hipertensão arterial primária, como causa de insuficiência renal crônica terminal. A síndrome clínica “nefropatia hipertensiva” continua sendo uma entidade mal definida. A relação entre hipertensão moderada, nefrosclerose e insuficiência renal crônica terminal permanece não esclarecida apesar das pesquisas clínicas e experimentais que vêm sendo realizadas. A resposta poderia incluir viés de classificação, racismo, fatores ambientais, bem como predisposição genética.

O conhecimento das causas de insuficiência renal crônica terminal fornece informações fundamentais para traçar estratégias preventivas. O controle e o acompa-



nhamento médico adequados de pacientes com doenças como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, obstrução urinária por litíase ou hipertrofia prostática, pode prevenir ou protelar o surgimento de condições co-mórbidas, como a insuficiência renal.

A melhoria das informações sobre as causas de insuficiência renal crônica terminal tem aplicações práticas com relação à criação de um consenso internacional para a realização de diagnósticos mais precisos em todos os portadores de insuficiência renal crônica terminal.

O aprofundamento dos critérios diagnósticos poderá trazer muitos benefícios para o equacionamento da etiopatogenia, da prevenção e da busca da eficiência terapêutica na insuficiência renal crônica terminal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Roderick PJ, Raleigh VS, Hallam L *et al*. The need and demand for renal replacement therapy in ethnic minorities in England. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 334-339.
- United States Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Incidence and prevalence of ESRD. In [http://www.usrds.org/2007/pdf/02\\_incid\\_prev\\_07.pdf](http://www.usrds.org/2007/pdf/02_incid_prev_07.pdf).
- Fogo A, Breyer JA, Smith MC *et al*. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int* 1997; 51: 244-252.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE 2004. Sal aumenta a pressão. Ninguém merece trabalhar sob pressão. In [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=23616&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=23616&janela=1).
- Sociedades Brasileiras de Nefrologia, Cardiologia e Hipertensão. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. In [http://www.sbn.org.br/Diretrizes/V\\_Diretrizes\\_Brasileiras\\_de\\_Hipertensao\\_Arterial.pdf](http://www.sbn.org.br/Diretrizes/V_Diretrizes_Brasileiras_de_Hipertensao_Arterial.pdf).
- Fernandes PFCBC. Validação das causas de insuficiência renal crônica terminal em negros em três hospitais universitários da cidade de Londres. São Paulo, 1999 (Tese de Doutorado da Universidade Federal de São Paulo).
- Klahr S. The kidney in hypertension-villain and victim. *N Engl J Med* 1989; 320: 731-733.
- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836; 1: 338-379.
- Cameron JS, Hicks J, Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int* 1996; 49: 488-5006.
- Freedman BI, Iskandar S, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 207-221.
- Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 1992; 41 (Suppl 36): 33-37.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WD *et al*. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl 1): 180-193.
- Rostand SG, Brown G, Kirk KA *et al*. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320: 684-688.
- Walker WG, Neaton JD, Cutler JA *et al*. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial - Racial and treatment effects. *JAMA* 1992; 268: 3085-3091.
- Curtis JJ, Luke RG, Harriet P *et al*. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 12: 2404-2412.
- Brazi RC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int* 1989; 35: 670-674.
- Bourgoignie JJ. Progression of renal disease. Current concepts and therapeutic approaches. *Kidney Int* 1992; 41 (Suppl 36): S61-S65.
- Aurell M, Björck S. Determinants of progressive renal disease in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41 (Suppl 36): S38-S42.
- Luke RG. Essential hypertension: a renal disease? Review and update of the evidence. *Hypertension* 1993; 21: 380-390.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J *et al*. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-567.
- Lackland DT, Bendhall HE, Osmond C *et al*. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1472-1476.
- Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonefropatia and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-175.
- Silver LE, Decamps PJ, Korst LM *et al*. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1320-1325.
- Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *BMJ* 1988; 296: 1498-1500.
- Law CM, Martyn CN, Fall CH *et al*. Raised adult blood pressure linked to failure to achieve growth potential in utero. *BMJ* 1996; 312: 401-406.
- Phillips DI, Hirst S, Clark PM *et al*. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 592-596.
- Falkner B, Hulman S, Kushner H. Birth weight versus childhood growth as determinants of adult blood pressure. *Hypertension* 1998; 31: 145-150.
- Lopes AA, Port FK. Differences in the patterns of age-specific black/white comparisons between end-stage renal disease attributed and not attributed to diabetes. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 714-721.
- Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG *et al*. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats. *Kidney Int Suppl* 1995; 52: S38-S42.
- Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J *et al*. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000; 36: 790-794.
- Barker DJ, Forsén T, Eriksson JG *et al*. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002; 20: 1951-1956.
- Keller G, Zimmer G, Mall G *et al*. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-108.
- Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 168-172.
- Verburg BO, Geelhoed JJM, Steegers EAP *et al*. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life: The Generation R Study. *Kidney Int* 2007; 72: 754-761.
- Ritz E, Adamczak M, Zeier M. Kidney and hypertension - causes. Update 2003. *Herz* 2003; 28: 663-667.
- Guyton AC. Renal function curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 1-6.
- Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD *et al*. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918.
- Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-882.
- Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 722-727.
- Klein IH, Lightenberg G, Oey PL *et al*. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2427-2433.
- Easterling RE. Racial factors in the incidence and causation of end stage renal disease. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23: 28-32.
- Feldman HI, Klag MJ, Chiapella AP *et al*. End-stage renal disease in US minority groups. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 397-410.
- Retta TM, Afre GM, Randall OS. Hypertensive renal disease in Blacks. *Transplant Proc* 1993; 25: 2421-2422.



44. Williams RR, Hasstedt SJ, Hunt SC, *et al.* Genetic traits related to hypertension and electrolyte metabolism. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl 1): 69-73.
45. Campese VM. Why is salt-sensitive hypertension so common in blacks? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 12: 399-403.
46. McClellan W, Tuttle E, Issa A. Racial differences in the incidence of hypertensive end-stage renal disease (ESRD) are not entirely explained by differences in the prevalence of hypertension. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 285-290.
47. Whelton PK, Klag MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* 1989; 13: 119-127.
48. Gordon D. Racial differences in ESRD. *Dial Transplant* 1990; 19: 114-116.
49. Smith SR, Svetkey LP, Dennis VW. Racial differences in the incidence and progression of renal diseases. *Kidney Int* 1991; 40: 815-822.
50. Byrne C, Vernon P. Validation of the cause of renal failure of patients in the Medicare End-Stage Renal Disease Program. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 375-378.
51. Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ *et al.* Does racial variation in risk factors explain black-white differences in the incidence of hypertensive end-stage renal disease? *Arch Intern Med* 1991; 151: 1359-1364.
52. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 655-660.
53. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ, Rossiter KA. Diagnosis of hypertensive end-stage renal disease: Effect of patient's race. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 10-15.
54. Bleyer AJ, Chen R, D'Agostino Jr RB *et al.* Clinical correlates of hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 28-34.
55. Gold CH, Isaacson C, Levin J. The pathological basis of end-stage renal failure in Blacks. *S Afr Med J* 1982; 61: 263-265.
56. Seedat YK, Naicker S, Rawat R *et al.* Racial differences in the causes of end-stage renal failure in Natal. *S Afr Med J* 1984; 65: 956-958.
57. Rostand SG. US minority groups and end-stage renal disease: a disproportionate share. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 411-413.
58. Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK. Does socio-economic status explain racial variation in ESRD incidence? (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 288.
59. Young EW, Mauger EA, Jiang KH *et al.* Socioeconomic status and end-stage renal disease in the United States. *Kidney Int* 1994; 45: 907-911.
60. Bhopal R. Is the research into ethnicity and health racist, unsound, or important science? *BMJ* 1997; 314: 1751-1756.
61. Relman AS. Race and end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982; 27: 1290-1291.
62. Lopes AAS, Port FK, James AS *et al.* The excess risk of treated end-stage renal disease in Blacks in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1961-1971.
63. United States Data System. USRDS 1996 Annual Data Report: II. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 2): 34-47.
64. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR *et al.* Analgesic use and chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 1238-1243.
65. Fernandes PF, Ellis PA, Roderick PJ *et al.* Causes of end-stage renal failure in black patients starting renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 301-309.
66. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. Studying the causes of kidney disease in humans: a review of methodologic obstacles and possible solutions. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 722-731.
67. United States Renal Data System. USRDS 1992 Annual Data Report. III. Mortality of blacks and whites with end-stage renal disease attributed to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (Suppl 2): 27-31.
68. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS (eds). *Measurement error. In Monographs in Epidemiology and Biostatistics: Methods in Observational Epidemiology.* Oxford University Press: New York, 1986, pp 285-308.
69. Kincaid-Smith P. Renal pathology in hypertension and the effects of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 107-115.
70. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labeled hypertensive nephrosclerosis. *J Hypertens* 2004; 22: 1052-1055.
71. United States Renal Data System. USRDS 2005 Annual Data Report: incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:(Suppl 1): S1-S296.
72. Mujais SK, Emmanouel DS, Kasinath BS *et al.* Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 1985; 5: 190-195.
73. Narvarate J, Privé M, Saba SR *et al.* Proteinuria in hypertension. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 408-416.
74. Innes A, Johnston PA, Morgan AG *et al.* Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med* 1993; 86: 271-275.
75. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861-868.
76. Pettinger WA, Lee HC, Reish J *et al.* Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 1989; 13: 766-772.
77. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ *et al.* Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992; 340: 1435-1436.
78. SBN Censo 2005. In: <http://www.sbn.org.br>.
79. Fernandes PFCBC. Acesso ao tratamento dialítico e mortalidade por insuficiência renal crônica no município de São Paulo em 1991. São Paulo 1995. Tese de Mestrado da Universidade Federal de São Paulo.
80. Caetano ERSP, Praxedes JN. Renal damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 77-84.
81. Moulton LH, Port FK, Wolfe RA *et al.* Patterns of low incidence of treated end-stage renal disease among the elderly. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 55-62.
82. Freedman BI, Iskandar SS, Buckalew Jr VM *et al.* Renal biopsy findings in presumed hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 1994; 14: 90-94.
83. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH (eds). *Diagnosis. In Clinical Epidemiology: the Essentials.* 2nd ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1988, pp 42-75.

# DOENÇA RENOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA E NEFROPATIA ISQUÊMICA

Eduardo Cantoni Rosa  
Frida Liane Plavnik



## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os avanços das técnicas de imagem, de intervenção e arsenal terapêutico medicamentoso, aliados ao envelhecimento populacional, permitiram o maior reconhecimento da doença renovascular e de suas repercussões, a hipertensão renovascular e a nefropatia isquêmica.

A doença renovascular ou estenose da artéria renal aparece em mais de 90% dos casos como secundária ao acometimento aterosclerótico da vasculatura renal<sup>1</sup> e é definida pelo estreitamento da artéria renal por placa de atheroma, processo esse habitualmente adjacente ao acometimento da aorta. Tal estreitamento pode dar-se de forma significativa, a ponto de gerar um gradiente funcional, ativador de sistemas neuro-hormonais pressóricos e, nesse estágio, haverá hipertensão renovascular, que pode ou não se acessar sobre hipertensão essencial preexistente.

A nefropatia isquêmica, por sua vez, é uma condição subjacente à doença e à hipertensão renovascular e representa o dano renal reversível ou irreversível que ocorre devido à obstrução do fluxo sanguíneo renal e ao acometimento da microvasculatura renal.

Hoje, a doença renovascular aterosclerótica constitui tema de interesse crescente e é foco de extensos debates e opiniões na literatura médica da nefrologia, da cardiologia e da medicina vascular intervencionista, particularmente no que tange aos aspectos terapêuticos e de prognóstico renal e cardiovascular realacionados a ela.

## EPIDEMIOLOGIA E RISCO CARDIOVASCULAR

A doença renovascular aterosclerótica aparece hoje em dia no contexto clínico do paciente idoso, com histórico de longa data da presença de fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão, dislipidemia, diabetes) e que, habitualmente, são portadores de doença aterosclerótica em outros locais e sobreviventes de outros eventos cardiovasculares.

A estenose significativa da artéria renal (acima de 60%) é relativamente comum e chega a acometer 6,8% dos indivíduos com idade superior a 65 anos, principalmente os homens<sup>2</sup> (9,1% *vs.* 5,5%).

Além disso, tem-se mostrado que a lesão aterosclerótica da artéria renal está associada ao acometimento aterosclerótico em outros sítios. A associação com doença vascular periférica é bem estabelecida e relatada em cerca de 22 a 59% dos casos<sup>3</sup>. Já a associação com doença coronariana aparece em cerca de 14 a 29% dos pacientes, contra menos de 10% em pacientes com coronárias normais<sup>4</sup>.

A doença renovascular ainda aparece de forma prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>5</sup> (34%), e sua correção por vezes leva à melhora sintomática desses pacientes.

Por outro lado, a avaliação de risco em população de 6.000 pacientes mostrou, em portadores de doença renovascular, prevalências de 67% de doença coronariana, 37% de doença cerebrovascular e 56% de doença

arterial periférica, denotando-se acometimento duas a quatro vezes maior quando comparados a pacientes sem doença renovascular<sup>6</sup>. A doença renovascular ainda aparece como causa potencialmente contributória para doença renal crônica avançada em 5 a 22% de pacientes com idade superior a 50 anos<sup>7</sup>.

O contexto epidemiológico em que aparece a doença renovascular, somado aos riscos cardiovasculares inerentes da hipertensão secundária a ela, à concomitância de outros fatores de risco e à disfunção cardíaca e renal decorrentes<sup>8</sup> a tornam uma doença de alto risco.

De fato, em indivíduos com doença renovascular têm-se demonstrado riscos de doença coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e óbitos, ao redor de 3%, 18%, 19% e 17%, respectivamente<sup>6</sup>, risco esse aumentado em quatro vezes na população de idosos.

Tal risco global é refletido nas estatísticas de sobrevida de pacientes com doença renovascular. No estudo de Conlon *et al*<sup>9</sup>, a sobrevida em quatro anos para portadores de doença unilateral e bilateral situou-se ao redor de 59% e 47%, respectivamente, e foi menor para aqueles com grau maior de estenose.

Além disso, em populações de pacientes já com risco elevado, como é o caso de pacientes coronarianos e portadores de insuficiência renal dialítica, o diagnóstico de doença renovascular implica sobrevida menor. No estudo de Mailloux L *et al*<sup>7</sup>, a sobrevida em diálise foi de 18% em dois anos e 5% em 5 a 10 anos para os pacientes com diagnóstico de doença renovascular, o que é bem inferior ao comparar-se com a sobrevida em pacientes com doença policística (77% e 59% em 5 e 10 anos, respectivamente).

## FISIOPATOLOGIA

### MECANISMOS PRESSÓRICOS

A concomitância de doença renovascular e hipertensão arterial não necessariamente implica uma relação causal. Conforme já comentado, vários pacientes acometidos por doença aterosclerótica renal são portadores de hipertensão prévia, que eventualmente virá a se agravar na presença de uma placa na artéria renal capaz de gerar gradiente hemodinâmico e ativação neuro-hormonal<sup>10</sup>.

Para que uma lesão renal seja significativa, ou seja, provoque redução na pressão de perfusão renal suficiente para desencadear mecanismos de auto-regulação protetores do ritmo de filtração glomerular e fluxo plasmático renal, deve haver um estreitamento de ao menos 70% na luz do vaso. A partir daí, à semelhança do modelo de Goldblat (2 rins-1 clipe), haverá ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e conseqüente hipertensão.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, provê proteção da filtração glomerular no rim estenosado (ipsilateral), por meio da geração de angiotensina II e retenção hidrossalina. Teremos como conseqüência hipertensão, que se transmitirá ao rim contralateral,

que será capaz de aliviar a sobrecarga volumétrica mediante supressão local de renina e natriurese adequada<sup>11,12</sup>. Nessa fase inicial, portanto, haverá predomínio de mecanismos neuro-hormonais na geração da hipertensão e função renal adequada.

No entanto, com o tempo, os mecanismos de auto-regulação tornam-se insatisfatórios no rim ipsilateral, havendo predomínio de mecanismos vasoconstritores intra-renais e tendência à diminuição no ritmo de filtração glomerular. Em paralelo, assiste-se o acometimento renal contralateral como decorrente da hipertensão (nefrosclerose) e também de processos ateroscleróticos, que muitas vezes acometem a vasculatura renal bilateralmente. Nessa fase, o rim contralateral já não é mais capaz de aliviar a sobrecarga volumétrica gerada, em vista da predominância dos mecanismos vasoconstritores aí também gerados, e assim culmina-se com hipertensão agravada também por componente volumétrico, supressão de renina e geração menor de angiotensina II circulante<sup>13,14</sup>. Nesse estágio, a função renal global encontra-se deprimida, o que perpetuará os mecanismos pressóricos mesmo se corrigida a lesão na artéria renal.

Na doença renovascular, ainda se encontram aumentadas a atividade simpática e as outras substâncias vasoativas (endotelina) que estimulam o tônus vasomotor e contribuem para a sustentação da hipertensão<sup>15,16</sup>.

### NEFROPATIA ISQUÊMICA

O acometimento isquêmico renal na doença renovascular ocorre mais propriamente da lesão na microvasculatura renal do que em decorrência do estreitamento da artéria renal *per se*. Isso porque o acometimento isquêmico decorrente da lesão na macrovasculatura é, na realidade, discutível, já que o tecido renal permanece vital, com apenas 10% do suprimento de oxigênio, que é normalmente ofertado. Assim, mesmo em obstruções mais importantes, em que a pressão de perfusão renal cai acentuadamente, há relativa preservação do fluxo plasmático renal e oferta de oxigênio tecidual<sup>11,10</sup>.

Portanto, para que haja nefropatia isquêmica, embora seja necessária a apresentação da doença renovascular, esta não é a causa principal, o que explica o porquê da não melhora ou até da progressão da doença renal, mesmo após a correção da estenose renal<sup>17</sup>. O acometimento isquêmico renal decorre muito mais de eventos pós-estenóticos na microvasculatura, como derivado de danos repetitivos pelos fatores de risco presentes (hipertensão primária, hipertensão renovascular, diabetes, dislipidemia, obesidade, tabagismo), por vezes muito antes do aparecimento da doença aterosclerótica renal. Somam-se a esses a participação de outros fatores gerados localmente e decorrentes dos danos iniciais, como é o caso da angiotensina II, da endotelina, dos radicais livres, das LDL-oxidadas e dos fatores de crescimento tecidual. Ainda, a redução de fatores importantes na manutenção da arquitetura tecidual, como as metaloproteinases, assim como a redução de óxido nítrico e de fatores angiogênicos, também corroboram com essa cas-



cata de eventos bioquímicos celulares, que refletirão em disfunção do endotélio vascular, remodelação vascular, estresse oxidativo, inflamação e culminarão em aterogênese local, isquemia, fibrose e lesão renal (Fig. 72.1), essa última expressa por glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial<sup>18,19</sup>.

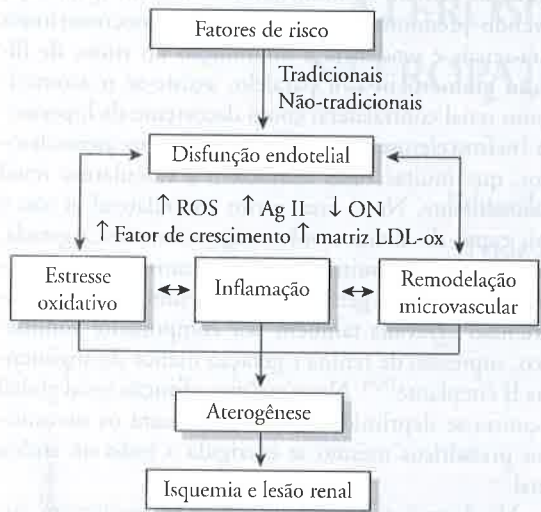


Figura 72.1 – Fisiopatologia da nefropatia isquêmica. ROS = radicais livres de oxigênio; Ag II = angiotensina II; ON = óxido nítrico; LDL-ox = LDL-oxidada.

Desse modo, o papel da doença renovascular estará mais relacionado à perpetuação de danos isquêmicos sobre um tecido renal basalmente comprometido pela doença microvascular.

### PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

Estudos de progressão de doença renal têm mostrado que a perda funcional renal no contexto da doença renovascular e nefropatia isquêmica não está diretamente relacionada ao grau de acometimento da artéria renal, mas sim ao grau de disfunção renal inicial decorrente da lesão microvascular, o que corrobora as proposições anteriores<sup>20</sup>.

Dentre esses estudos, demonstrou-se que a perda de função renal ou sobrevida livre de diálise está mais associada a ritmo de filtração glomerular basal, grau de proteinúria, grau de atrofia renal à biópsia, do que propriamente a grau de estenose da artéria renal<sup>21,22</sup>.

Dados de Caps MT *et al* demonstraram que, embora haja uma certa correlação entre o grau de atrofia renal (preditora de função renal) e o grau de lesão na artéria renal inicial, para indivíduos com estenose acima de 60% somente 20,8% tiveram redução do tamanho renal de 1cm em 24 meses<sup>23</sup>.

Já, Leertouwer *et al*<sup>24</sup> mostraram que em pacientes com função renal basal relativamente preservada e com estenose de artéria renal acima de 50% (126 pacientes), mantidos sob tratamento clínico, não houve progressão para insuficiência renal dialítica em 10 anos. O mesmo foi observado em grupo controle sem estenose (260 pacientes).

Além disso, Chabova V *et al*<sup>25</sup>, avaliando pacientes idosos, com estenose acima de 70% e função renal relativamente preservada (faixa de creatinina ~1,4mg/dL), mostraram, em um seguimento de 39 meses, piora ou progressão para insuficiência renal dialítica em apenas 6 e 9% dos pacientes, enquanto 85% mantiveram função estável.

De forma geral, em revisão da literatura, quando considerados pacientes sob tratamento clínico e/ou intervenção, aproximadamente 50% não apresentam mudanças na função renal, 20 a 25% apresentarão melhora, e 15 a 25%, piora no decorrer dos anos de seguimento<sup>1</sup>.

A progressão da placa propriamente dita demonstra correlação com o grau de estenose inicial. Dados de Caps *et al*<sup>26</sup> mostraram progressão de 28% e 49%, respectivamente, para pacientes com estenoses inferiores e superiores a 60%. A análise desses dados ainda demonstra que idade superior a 60 anos, presença de diabetes e pressão sistólica não controlada corroboram o grau de progressão das lesões iniciais.

### ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR

A ativação neuro-hormonal decorrente da doença renovascular, aliada aos mecanismos de sobrecarga pressórica envolvidos, são capazes de acentuar a agressão no sistema cardiovascular, sobrepondo-se ao envolvimento aterosclerótico que já ocorre em paralelo à doença da artéria renal e, com isso, exacerbam os riscos inerentes a essa condição<sup>1,10</sup>.

Assim, em particular angiotensina II e aldosterona, aliados a fatores de crescimento, endotelina, sistema nervoso simpático e promotores de acúmulo de matriz extracelular, promoverão fenômenos tróficos e de depósito de colágeno na musculatura cardíaca e dos vasos, que culminarão em remodelação, hipertrofia e fibrose nestes territórios<sup>27,28</sup>.

A presença de hipertrofia cardíaca, somada à hipertensão, à doença aterosclerótica coronariana e à sobrecarga volumétrica, poderão culminar em insuficiência cardíaca<sup>28</sup>, o que terá um grande impacto sobre o prognóstico desses pacientes.

De fato, quando pesquisada, a doença renovascular aparece de forma prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca (34%) e vice-versa, e sua correção tem levado à melhora sintomática destes pacientes<sup>29,30</sup>.

### DIAGNÓSTICO

#### CLÍNICO

A doença renovascular pode manifestar-se dentro de um amplo espectro clínico, que se estende desde sua forma assintomática, até aquela na qual os níveis pressóricos se encontram bastante exacerbados e as disfunções renal e cardíaca encontram-se presentes.

Estima-se que a doença renovascular seja subdiagnosticada, já que em muitos pacientes não existe gradiente de lesão significativo para gerar hipertensão secundária. Muitos desses, eventualmente, serão tratados para



hipertensão essencial com drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona e, na eventualidade de desenvolverem mecanismos pressóricos decorrentes de lesões renais mais significativas, estarão na sua maioria sob controle, em vista do uso prévio de drogas altamente eficazes para essa situação.

A doença renovascular é diagnosticada prevalentemente em idosos e portadores de doença aterosclerótica extra-renal, que, por não estarem sendo tratados adequadamente ou estarem refratários à terapia anti-hipertensiva, apresentam indicadores clínicos da sua presença, como hipertensão resistente, sopro abdominal, piora da hipertensão com o uso de diuréticos, hipocalcemia espontânea etc.

Além disso, a presença de assimetria renal à ultrasonografia, perda inexplicada da função renal, deterioração da função renal com inibidores da enzima conversora ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II em pacientes hipertensos é indicação de doença renovascular hipertensiva, com componente isquêmico renal acentuado.

A presença de sintomas de disfunção cardíaca, como quadros de edema agudo de pulmão recorrente, em pacientes com contexto clínico suspeito também é indicativa de pesquisa de doença renovascular.

## IMAGEM

A disponibilidade atual de métodos não-invasivos para o diagnóstico da doença renovascular permite avaliação anatômica adequada da lesão e avaliação funcional, que estima o potencial da lesão em causar hipertensão ou contribuir para a disfunção renal.

A ultra-sonografia com Doppler colorido tem sido método bastante difundido em centros de diagnóstico de excelência, por permitir avaliação anatômica e funcional, não requerendo retirada de drogas, administração de contraste e ainda por ser um método acurado para indivíduos com insuficiência renal. A ultra-sonografia ainda permite a avaliação da assimetria renal e do acompanhamento evolutivo do tamanho renal.

As desvantagens do método limitam-se à necessidade de experiência por parte do examinador, além de

ser dificultado na presença de gases intestinais e em pacientes obesos.

A análise ao Doppler, por sua vez, permite informações quanto ao fluxo sanguíneo na artéria renal principal e nos vasos intra-renais, por meio das análises do tempo e do índice de aceleração intra-renal e da relação da velocidade de pico sistólico na artéria renal com a velocidade na aorta<sup>10</sup>.

Além disso, o cálculo do índice de resistência renal mostra-se correlato ao grau de acometimento isquêmico renal e pode ser utilizado como fator preditivo para a melhora da função renal mediante procedimento endovascular<sup>31</sup>. No trabalho de Rademacher *et al*<sup>32</sup>, os pacientes selecionados para angioplastia que apresentavam índice de resistência superior a 0,80 não se beneficiaram de melhora na função renal após angioplastia (Fig. 72.2).

O renograma radioisotópico é outro método bastante difundido e permite uma avaliação funcional adequada, por vezes complementar à avaliação anatômica por outros métodos. O método consiste na avaliação da curva de captação e excreção de um radioisótopo à base de tecnécio ( $Tc^{99}$ ) ou iodo ( $I^{125}$ ), em tempo basal e após ingestão de captopril. O uso do captopril aumenta a acurácia do método, por acentuar as disparidades basais na curva de excreção do radiofármaco entre os rins com maior ou menor acometimento.

O renograma tem a desvantagem por não se mostrar adequado para pacientes com ritmo de filtração glomerular abaixo de 50mL/min, já que nessa situação as curvas nefrográficas se encontram basalmente comprometidas e não se acentuam com o uso do captopril. Além disso, há necessidade da descontinuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) previamente ao procedimento<sup>33</sup>.

A tomografia helicoidal é um método com acurácia excelente, comparado à angiografia, pois permite uma boa definição das artérias renais e dos ramos segmentares. No entanto, não é tão utilizado, pois requer o uso de contraste intravenoso, cuja nefrotoxicidade se assemelha à angiografia<sup>34</sup>.

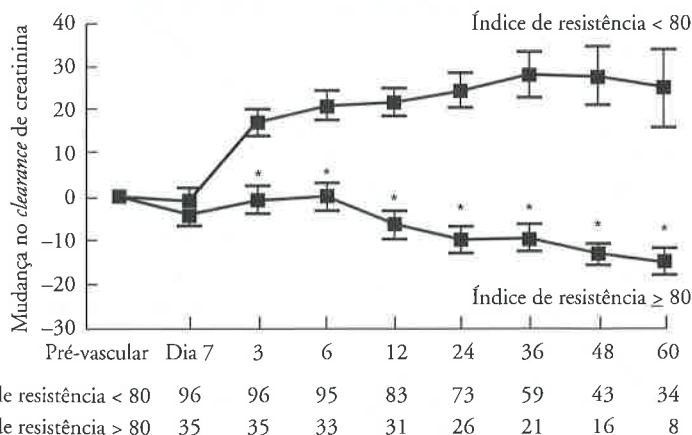


Figura 72.2 – Função renal pós-angioplastia vs. índice de resistência ao Doppler<sup>32</sup>.

A angiorressonância magnética é outro método bastante utilizado, que permite uma avaliação adequada dos segmentos proximais da artéria renal, com sensibilidade e especificidade ao redor de 100 e 96%<sup>35</sup>. O inconveniente é que a angiorressonância não possibilita a visualização tão adequada das artérias intra-renais mais distais, quando comparada à tomografia.

A utilização do gadolínio, não-nefrotóxico, permitiu que esse exame fosse tido como método de escolha para pacientes com disfunção renal. No entanto, mais recentemente, houve um alerta quanto ao potencial de se induzir fibrose sistêmica progressiva em pacientes com disfunção renal mais acentuada e, assim, o método não é indicado para pacientes com *clearance* abaixo de 30mL/min.

De forma geral, os testes diagnósticos mais utilizados na rotina, ou seja, ultra-sonografia Doppler, cintilografia e angiorressonância, apresentam boa acurácia diagnóstica, como pode ser observado na figura 72.3.

A presença anatômica da doença renovascular, no entanto, só será confirmada com a realização da arteriografia renal, que consiste no método padrão-ouro para esse diagnóstico. Mesmo assim, 10% dos casos com diagnóstico falso-negativo têm sido relatados.

A arteriografia, assim como os demais exames funcionais, infere mas não confirma sobre a repercussão funcional da lesão renal. A medida do gradiente pressórico aorticorrenal é mais adequada para afastar do que para firmar qualquer significado funcional da lesão. O valor preditivo negativo é alto para pacientes que apresentam gradiente pressórico abaixo de 10mmHg ou redução pressórica inferior a 5 a 10%<sup>1,11</sup>. No entanto, estenose acima de 70% ou entre 50 e 70% com gradiente sistólico superior a 20mmHg são sugestivos de estenose funcionalmente significativa<sup>36</sup>.

A arteriografia, no entanto, não é isenta de riscos. A utilização de contraste nefrotóxico e o risco de aterembolismo renal e periférico, particularmente naqueles com doença aterosclerótica aórtica avançada, alertam para uma seleção criteriosa de pacientes que deverão se submeter ao exame. De acordo com diretriz recente, a indicação de arteriografia renal deverá basear-se nos in-

dicadores clínicos de hipertensão renovoascular e nefropatia isquêmica, somados a pelo menos um indicador de imagem, incluindo progressão da lesão em exames de imagem consecutivos.

Essas pregorrativas também são, de certa forma, válidas para a investigação da presença de doença renal em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. Nessa situação, a realização do cateterismo renal de rotina em todos os pacientes tem sido defendida por alguns autores, em vista dos custos adicionais baixos e, principalmente, do risco cardiovascular que se soma à doença coronariana, no caso da eventual concomitância da doença renovoascular. Recomendações recentes<sup>37</sup>, no entanto, alertam que a seleção de pacientes com suspeita diagnóstica de doença renovoascular deva ser realizada previamente à indicação de arteriografia renal durante cinecoronariografia.

No diagnóstico da doença renovoascular, o mais importante é que se escolha o melhor método a ser aplicado para determinado paciente, aliado às melhores técnicas e equipamentos disponíveis nos centros selecionados. O organograma da figura 72.4 leva em conta os aspectos discutidos anteriormente, sugerindo uma seqüência diagnóstica na doença renovoascular.

## TRATAMENTO

### FARMACOLÓGICO

A escolha do melhor tratamento na doença renovoascular tem sido motivo de divergências de opiniões entre os diversos especialistas que atuam na área, já que, até o momento, não se chegou a um consenso definitivo sobre os benefícios a longo prazo de uma modalidade de tratamento (clínico e intervencionista) em relação a outra<sup>27,38,39</sup>.

De forma geral, os nefrologistas têm sido mais conservadores em optar inicialmente para o tratamento clínico, até porque são indiscutíveis os benefícios apontados para as estratégias atuais de terapia anti-hipertensiva e de proteção renal e cardiovascular, o que se aplica perfeitamente na fisiopatologia da doença em questão.

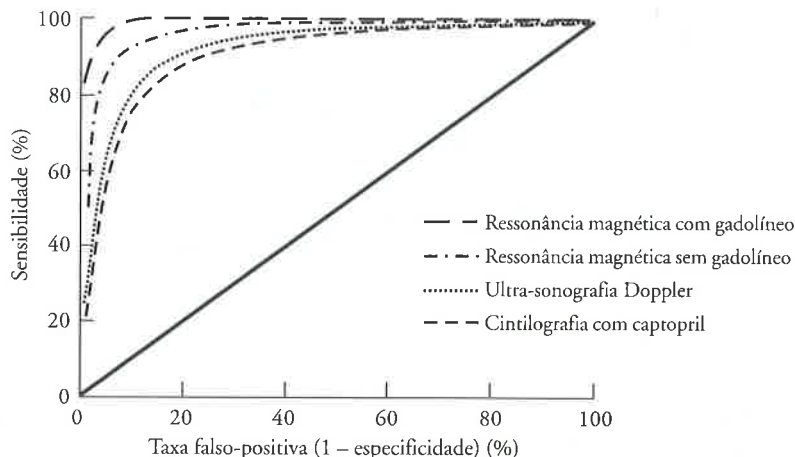


Figura 72.3 – Acurácia de métodos diagnósticos na doença renovascular.

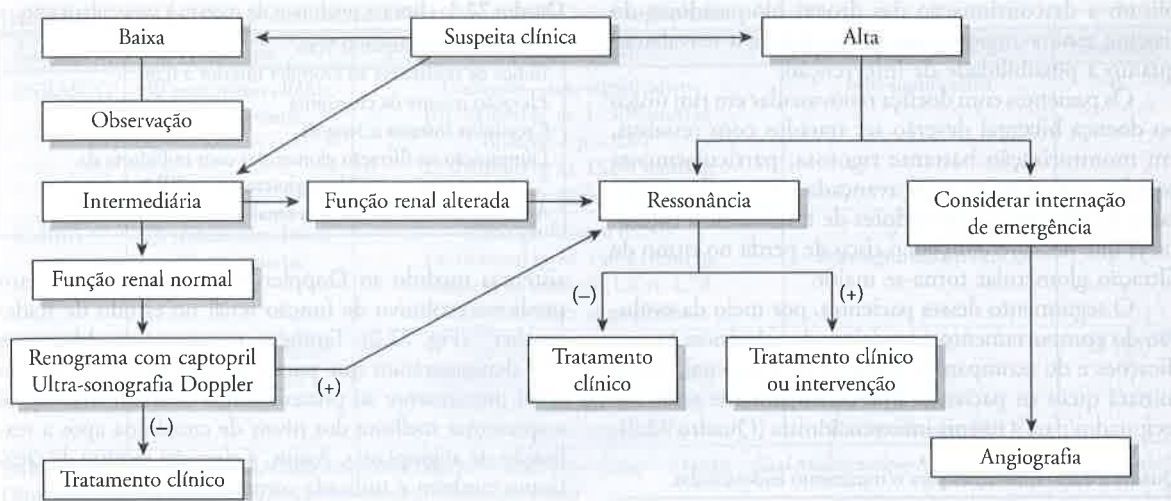


Figura 72.4 – Rastreamento diagnóstico na doença renovascular.

A utilização dos inibidores da enzima conversora desde a década de 1980 trouxe um grande avanço no que se refere ao controle da hipertensão em portadores de doença renovascular. Hoje, com a utilização dessas drogas ou com os bloqueadores dos receptores da angiotensina II, em estratégia combinada a outros fármacos, permite-se o controle eficaz da pressão arterial em 80 a 100% dos pacientes com hipertensão renovascular<sup>40</sup>.

Além disso, estão bem demonstrados os benefícios desse grupo de drogas sobre a progressão da doença cardiovascular e renal em populações selecionadas de alto risco<sup>41,42</sup>, o que se aplica à doença renovascular. De fato, estudos selecionados em animais<sup>40</sup> e posteriormente em humanos<sup>43</sup> mostraram as vantagens dos inibidores da enzima conversora de angiotensina em se diminuir a mortalidade na doença renovascular, como pode ser observado na figura 72.5.

Desse modo, o uso das drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, combinadas ou não a outros fármacos, tem sido a estratégia inicial da terapêutica clínica nos pacientes selecionados, visando-se à obtenção de metas pressóricas mais estreitas e, com isso, a preservação da função renal, objetivo principal no tratamento desses pacientes.

O impacto prognóstico da doença renovascular a coloca em uma situação de alto risco cardiovascular, o que implica o controle rigoroso de outros fatores de risco, mesmo porque, conforme já mencionado, tais fatores encontram-se diretamente relacionados à progressão da doença isquêmica renal. Dessa maneira, uma estratégia terapêutica robusta deve ser aplicada, visando-se às metas terapêuticas mais estreitas, não só para o controle pressórico, como também para glicemia, perfil lipídico e controle do tabagismo. Além disso, o papel benéfico do uso de antiplaquetários tem sido considerado<sup>38,44-47</sup>.

De forma geral, a grande maioria dos pacientes, seja por manterem o controle pressórico satisfatório, seja por apresentarem contra-indicações à terapêutica de intervenção, adequa-se ao tratamento clínico inicial (Quadro 72.1).

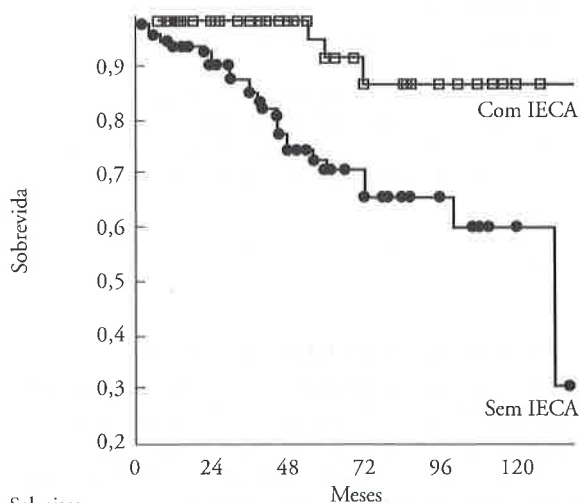


Figura 72.5 – Sobrevida e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) na doença renovascular<sup>43</sup>.

Quadro 72.1 – Indicações do tratamento farmacológico.

- Controle pressórico satisfatório
- Função renal mantida estável
- Idade avançada
- Presença de outras co-morbidades
- Dificuldade técnica na abordagem das lesões
- Presença de rins atróficos
- Estenose unilateral com doença renal avançada
- Nefropatia diabética grave
- Proteinúria importante

A terapêutica clínica implica a monitorização dos níveis de pressão arterial e da função renal, por meio das medidas seriadas de creatinina, tamanho renal e extensão da placa aterosclerótica ao Doppler. Embora a queda no ritmo de filtração glomerular não seja frequente, elevações nos níveis de creatinina além de 30% im-

plicam a descontinuação das drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a reavaliação quanto à possibilidade de intervenção.

Os pacientes com doença renovascular em rim único ou doença bilateral deverão ser tratados com ressalvas, em monitorização bastante rigorosa, particularmente aqueles com doença mais avançada em uso concomitante de diuréticos e portadores de insuficiência cardíaca, já que nessas condições o risco de perda no ritmo de filtração glomerular torna-se maior.

O seguimento desses pacientes, por meio da evolução do comportamento pressórico, da tolerância às medicações e do acompanhamento da função renal, determinará quais os pacientes que eventualmente serão selecionados para a terapia intervencionista (Quadro 72.2).

Quadro 72.2 – Indicações para o tratamento endovascular.

<b>Controle pressórico</b>
Hipertensão resistente, acelerada ou maligna
Intolerância ao regime anti-hipertensivo
<b>Salvamento renal</b>
Função renal alterada mediante estenose de rim único ou bilateral
Piora da função renal mediante o uso de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona
Redução da massa renal, progressão da estenose ou piora na função renal durante tratamento clínico
<b>Doença cardíaca</b>
Edema agudo de pulmão recorrente
Angina instável

## TRATAMENTO ENDOVASCULAR

O emprego das técnicas de angioplastia como método alternativo à revascularização cirúrgica na doença renovascular mostrou que os resultados técnicos eram similares entre ambos os procedimentos<sup>48</sup> e, assim, a angioplastia, pela facilidade técnica, passou a ser o método de escolha no tratamento intervencionista da doença renal aterosclerótica.

Posteriormente, a utilização do *stent*, aliado à angioplastia, mostrou resultados técnicos (patência; reestenose) a curto e longo prazo superiores em relação à angioplastia isoladamente<sup>49,50</sup>, particularmente para as lesões ostiais na artéria renal, em que a taxa de reestenose pós-angioplastia isolada é maior. Além disso, vários estudos isolados mostram a vantagem do uso do *stent* em relação aos desfechos pressóricos e renais<sup>39,51,52</sup>.

Apesar dos resultados técnicos promissores, os riscos relacionados à angioplastia, particularmente devidos à perda de função renal decorrente da nefrotoxicidade pelo contraste, ateroembolismo e dissecação ou oclusão na artéria renal, não devem ser descartados.

De maneira geral, cerca de um terço dos pacientes podem, potencialmente, ter sua função renal prejudicada após o procedimento<sup>51,53</sup> e, nesse ponto, resta-nos identificar quais os pacientes que poderão beneficiar-se do tratamento endovascular. Assim, pacientes que apresentem melhores indícios quanto à viabilidade do parênquima renal (Quadro 72.3) terão provavelmente melhor resposta terapêutica. Inclui-se nessa situação o índice de re-

Quadro 72.3 – Fatores preditivos de sucesso à revascularização.

Tamanho renal superior 9cm
Índice de resistência ao Doppler inferior a 0,80
Elevação recente da creatinina
Creatinina inferior a 3mg/dL
Diminuição na filtração glomerular com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA
Ausência de fibrose à biópsia renal

sistência medido ao Doppler renal, que foi parâmetro preditivo evolutivo de função renal no estudo de Rademacher<sup>32</sup> (Fig. 72.2). Também, recentemente, Murray *et al*<sup>54</sup> demonstraram que pacientes com perda de função renal previamente ao procedimento estariam mais aptos a apresentar melhora dos níveis de creatinina após a realização de angioplastia. Assim, a elevação recente de creatinina também é utilizada como índice prognóstico.

Outro questionamento na terapia da doença renovascular seria quanto aos eventuais benefícios da angioplastia, em termos evolutivos de controle pressórico e prognóstico renal e cardiovascular, como método de escolha para aqueles pacientes selecionados inicialmente para tratamento clínico.

Até o momento, nenhum estudo prospectivo randomizado controlado foi completado a ponto de trazer-nos essa resposta. Os únicos estudos randomizados que compararam a resposta terapêutica mediante tratamento clínico e endovascular<sup>55-57</sup> (Tabela 72.1) não mostraram vantagens significativas de uma terapia em relação a outra, a não ser por benefícios modestos relacionados a maior controle da pressão sistólica e necessidade de menor tomada de drogas nos indivíduos submetidos a angioplastia, o que inclusive foi verificado em metanálise que avaliou os 210 pacientes desses três estudos<sup>58</sup>.

Além disso, em estudo que avaliou o seguimento de 190 pacientes submetidos a tratamento clínico e endovascular com ou sem *stent*, não houve diferenças significativas em termos de prognóstico renal e sobrevida após 4,5 anos entre os grupos<sup>44</sup>.

As críticas a esses resultados voltam-se contra aqueles que defendem o tratamento intervencionista e vice-versa. Contra os primeiros, argumenta-se que o tratamento clínico completo, incluindo o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e a observância a metas e outros fatores de risco atualmente preconizados não têm sido ofertados para os pacientes selecionados. Além disso, o fato de haver redução de tomadas de uma ou duas drogas, em termos práticos, não seria argumento para indicação de um procedimento, visto que os riscos não são desprezíveis e, na grande maioria dos casos, pacientes submetidos a intervenção continuam necessitando de anti-hipertensivos, em vista da perpetuação de mecanismos pressóricos independentes da oclusão renal.

Contra aqueles que defendem o tratamento clínico, coloca-se a observação de alta taxa de *cross-over* entre os grupos, o questionamento quanto ao potencial isolado das drogas sobre a proteção renal e a não-utilização nos estudos progressos de protetores intra-renais distais, que limitam o risco de insuficiência renal relacionada ao ateroembolismo<sup>59</sup>.



Tabela 72.1 – Estudos clínicos randomizados – tratamento clínico *versus* angioplastia.

Estudo	Pacientes	Pressão arterial	Função renal	Cross-over
SNRASCOC	30 tratamento clínico 25 angioplastia	Unilateral – não-significativo 161/88mmHg <i>vs.</i> 173/95mmHg Bilateral – p < 0,01 171/91mmHg <i>vs.</i> 152/83mmHg Favorece angioplastia	Não-significativo	0
EMMA	26 tratamento clínico 23 angioplastia	Não-significativo (0,90) 141/84mmHg <i>vs.</i> 140/81mmHg Número de medição 1,0 <i>vs.</i> 1,78 < 0,01 favorece angioplastia	6 meses Não-significativo (0,73)	7 (27)
DRASTIC	50 tratamento clínico 56 angioplastia	Não-significativo (0,50) 162/88mmHg <i>vs.</i> 152/84mmHg Número de medição 1,9 <i>vs.</i> 2,4 < 0,01 favorece angioplastia	6 meses p = 0,03 12 meses Não-significativo (0,11)	22 (44)

SNRASCOC = *Scottish and New Castle Renal Artery Stenosis Collaborative Group*<sup>56</sup>; EMMA = *Essai Multicentrique Medicaments versus Angioplastie*<sup>55</sup>; DRASTIC = *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Group*<sup>57</sup>.

Alguns estudos em andamento, entre eles o CORAL (*Cardiovascular Outcomes for Renal Atherosclerotic Lesions*)<sup>60</sup>, patrocinado pelo *National Institutes of Health*, visam trazer dados mais concretos em relação aos desfechos pressóricos, renais e cardiovasculares em pacientes com doença renovascular aterosclerótica submetidos a tratamento clínico e a tratamento clínico e endovascular. Para isso, foram selecionados pacientes hipertensos com doença aterosclerótica significativa, tendo sido ofertado tratamento clínico completo, visando à obtenção das metas atuais para fatores de risco impactantes, assim como tratamento clínico aliado à terapia endovascular, com suporte de protetores intra-renais distais para ateroembolização.

## CIRURGIA

As técnicas cirúrgicas na doença renovascular aterosclerótica, em particular o enxerto aorticorrenal, por não apresentarem vantagens em termos técnicos ou de desfechos em relação à angioplastia isolada<sup>48</sup> e ao tratamento médico convencional<sup>61</sup>, ficam reservadas para os pacientes que apresentam oclusão na artéria renal uni ou bilateral com sinais de preservação do parênquima renal, para aqueles com estenose recorrente após uso de *stent* e para os pacientes que serão submetidos a cirurgia da aorta. Caso haja necessidade, deverão previamente ser submetidos a revascularização cardíaca ou cerebral.

## PERSPECTIVAS

O conhecimento mais detalhado dos processos fisiopatológicos da progressão da doença aterosclerótica renal e da nefropatia isquêmica é fundamental para a aplicação de medidas terapêuticas futuras mais robustas para prevenir os desfechos renais associados.

Esse conhecimento, aliado a estudos clínicos randomizados bem conduzidos, poderão trazer melhores evidências do papel isolado da terapia clínica renoprotetora atualmente disponível e dos eventuais benefícios de outras terapias clínicas e endovasculares complementares (como é o caso do uso de *stents* e protetores intra-renais). Também poderão estabelecer qual o melhor momento de aplicação dessas terapias.

Além disso, a utilização futura de marcadores e de preditores mais acurados de disfunção renal permitirão selecionar pacientes para o tratamento endovascular com redução de riscos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362-1374
- Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE *et al.* Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population base study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443-451.
- Olin JW, Melia M, Young JR *et al.* Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990; 88: 46-51.
- Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1608-1616.
- MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ *et al.* Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998; 352: 13-16.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT *et al.* Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68: 293-301.
- Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG. Renal vascular disease causing end-stage renal disease. Incidence, clinical correlates and outcomes: a 20 year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 622-629.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315.
- Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; 60: 1490-1497.
- Choncol M, Linas S. Diagnosis and management of ischemic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 172-181.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RE, Summerville WW. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-379.
- DeForrest JM, Knappenberger RC, Antonaccio MJ *et al.* Angiotensin II is a necessary component for the development of hypertension in the two-kidney one clip rat. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1515-1517.
- Textor SC, Novick A, Mujais SK *et al.* Responses of stenosed and contralateral kidneys to AII in human renovascular hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 796-804.
- Gavras H, Brunner HR, Thurston H, Laragh JH. Reciprocation of renin dependency with sodium-volume dependency in renal hypertension. *Science* 1975; 188: 1316-1317.

15. Johansson M, Elam M, Rundqvist B *et al*. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation* 1999; 99: 2537-2542.
16. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K *et al*. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954-1062.
17. Chade AR, Rodrigues-Porcel M, Grande JP. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 1165-1171.
18. Lerman LO, Chade AR. Atherosclerotic process, renovascular disease and outcomes from bench to bedside. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 583-587.
19. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45: 1042-1049.
20. Wright JR, Shurrah AE, Cheung C. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1153-1161.
21. Levin A, Linas S, Luft FC *et al*. Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol* 2007; 27: 212-220.
22. Wright JR, Duggal A, Thomas R *et al*. Clinical/pathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 765-770.
23. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998; 53: 742-753.
24. Leertouwer TC, Pattinama PM, van den Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment? *Kidney Int* 2001; 59: 1480-1483.
25. Chabova V, Schirger A, Stanson AW *et al*. Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 437-444.
26. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98:2866-2872.
27. Cooper CJ, Myphy TP. The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115: 263-270.
28. Vensel LA, Devereux RB, Pickering TG *et al*. Cardiac structure and function in renovascular hypertension produced by unilateral and bilateral renal artery stenosis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 575-582.
29. Khosla S, White CJ, Collins TJ *et al*. Effects of renal artery stent implantation in patients with renovascular hypertension presenting with unstable angina or congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 363-366.
30. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ *et al*. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive heart failure. *Lancet* 1998; 352: 13-16.
31. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N *et al*. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 603-609.
32. Rademacher J, Chavan A, Bleck J *et al*. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-417.
33. Setaro JF, Chen CC, Hoffer PB, Black HR. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis and the prediction of improvement with revascularization. The Yale Vascular Center experience. *Am J Hypertens* 1991; 4: 698-705.
34. Pedersen EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int* 2000; 57: 2657-2677.
35. Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, Thie T. Magnetic resonance has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1997; 10: 957-961.
36. Rundback JH, Sacks D, Kent KC *et al*. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 1572-1585.
37. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ *et al*. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography. *Circulation* 2006; 114: 1892-1895.
38. Dworkin LD, Jamerson KA. Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115: 271-276.
39. Mwipatayi BP, Beningfield SJ, White LE *et al*. Review of the current treatment of renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 479-488.
40. Hackam DG, Spence D, Garg AX, Textor SC. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 1-6.
41. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
42. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG *et al*. Effects of ramipril on coronary events in high risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522-526.
43. Losito A, Enrico R, Santirosi P *et al*. Long term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1604-1609.
44. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2751-2753.
45. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38:UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
46. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.
47. Zhu XY, Daghini E, Chade AR *et al*. Simvastatin prevents coronary microvascular remodeling in renovascular hypertensive pigs. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1209-1217.
48. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE *et al*. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1993; 18: 841-850.
49. Van de Ven PJC, Kaatee R, Beutler JJ *et al*. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 282-286.
50. Martin LG, Rundback JH, Sacks D *et al*. Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 297-310.
51. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, He T. Multicenter register participants. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four year follow-up of 1058 successful patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 182-188.
52. Gonçalves JAA, Amorim JE, Ribeiro AB, Lima VC. Clinical efficacy of percutaneous renal revascularization with stent placement in atherosclerotic renovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 76-80.
53. Mailloux LU, Kaplan NM. Chronic kidney disease due to ischemic renovascular disease. Uptodate 2008 <http://uptodate.com> (accessado em Janeiro 2008).
54. Murray S, Martin M, Amodeo ML *et al*. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 60-66.
55. Plouin P-F, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998; 31: 823-829.
56. Webster J, Marshall E, Abdalla M *et al*. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs. continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 329-335.
57. van Jaarsveld B, Krinjen P, Pieterman H *et al*. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007-1014.
58. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50.
59. Henry M, Henry I, Klonaris C *et al*. Renal angioplasty and stenting under protection: the way for the future? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 299-312.
60. Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions <http://clinicaltrials.gov>.
61. Uzzo RG, Novick AC, Gootmastic M *et al*. Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Transplant Proc* 2002; 34: 723-725.

# ÍNDICE REMISSIVO

## A

- AASK (Estudo Afro-Americano de Doença Renal), 514, 516  
Abacavir, 142, 143, 173, 174, 176, 178, 179  
ABCDT (Associação Brasileira de Centros de Diálise e Transplante), 3  
Acarbose (Glucobay®), 252, 313, 314  
Acesso vascular, 86, 88  
Acetato de cálcio, 257  
Aceto-hexamida, 310  
Aciclovir, 174, 176  
Ácido aminossalicílico, 242  
Ácido calcitróico, 319  
Ácido oléico, 112, 113  
Ácido palmítico, 110  
Ácido periódico de Schiff, 508, 509  
Acidose láctica, 253, 312  
Acidose metabólica, 327  
Acidose tubular renal, 51, 54, 56, 328  
Acidose tubular renal tipo I (distal), 51, 54, 56, 338  
Acidose tubular renal tipo II (proximal), 51, 54, 56  
Acidose tubular renal tipo III, 51, 54, 56  
Acidose tubular renal tipo IV, 51, 54-56  
ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), 150  
Actina, 182, 183, 188-190, 196-198, 200, 482  
ADA (*American Diabetes Association*), 252, 289  
ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), 412  
Adefovir, 177  
Adenilatociclase, 482  
Adequação de hemodiálise, 383  
Adesina fibronectina, 365  
Adiponectina, 291, 292  
ADP (difosfato de adenosina), 278  
AGE (produto renal avançado de glicosilação), 123, 193, 266  
Agentes alquilantes, 146, 185  
Agrina, 189  
Água corporal total, 49  
Agulha de Vim Silverman, 89  
AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), 173, 175, 179, 223, 224  
Alça espessa ascendente de Henle, 82, 482  
Alcalinização da urina, 330, 336  
Alcalose hipocalêmica, 448  
Aldosterona, 368, 522  
Alentuzumab, 431  
Alfa-actina, 182, 183, 188-190, 196-198, 200  
Alfa-distroglicano, 188, 189, 192  
Alfa-integrina, 188, 189, 201  
Alfa-SMA, 197  
Alfa-toxina HLA, 365  
ALG (anticorpo policlonal), 445, 447  
Alopurinol, 331  
ALT (alanina aminotransferase), 25  
*Amanita phalloides*, 160  
Amebíase, 241  
*American College of Cardiology*, 235  
*American Heart Association*, 235  
*American Society of Transplantation*, 230-232, 237, 420  
Amiloidose, 54, 301, 481  
Amilorida, 486  
Aminoglicosídeo, 47, 363, 488  
Amoniógênese, 34  
AMP cíclico, 273, 338, 482, 488  
Amprenavir, 142, 143  
Anastomose ureterovesical de Leadbetter e Politano, 330  
ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilo), 149, 157, 163, 168  
Anemia falciforme, 481  
Anemia hemolítica auto-imune, 163  
Anemia refratária, 256  
Anfotericina B, 95, 453, 481  
Angina estável, 368  
*Angina pectoris*, 230  
Angioplastia transluminal percutânea, 498  
Ângulo de fase, 376  
*Anion gap*, 36, 38, 484, 485  
Anlodipino, 358  
ANP (*atrial natriuretic peptide*), 368, 372, 377  
Anti-CD3 (OKT3), 414, 437  
Anti-CD20, 412, 430, 438  
Anticorpo antiantígeno CD20, 150, 153-157  
Anticorpo antilinfocitário, 441  
Anticorpo antimembrana basal do glomérulo, 160, 163  
Anticorpo monoclonal anti-C5a, 148  
Anticorpo monoclonal anti-CD3, 441 OKT3, 441, 446, 447  
Anticorpo monoclonal bloqueador do receptor da interleucina-2, 441, 447, 448  
antiinterleucina-2, 441  
Anticorpos monoclonais contra moléculas de adesão (ICAM), 18  
Anti-HLA, 411, 413, 414, 437, 439  
Antiinflamatório não-esteróide, 47, 134  
Antiinflamatório não-hormonal, 84, 453  
Anti-sulfato de heparana, 201  
ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), 4, 5  
APACHE (*acute physiology age and chronic health evaluation*), 454  
APD (diálise peritoneal automática), 251-253  
Apolipoproteína B, 111  
Apolipoproteína C, 112  
Apolipoproteína E, 112  
Apoptose, 198, 454  
Aquaporina 2, 481-488  
Arginina, 399  
Arginina-vasopressina, 481-488  
ARIC (*Atheromatosis Risk in Communities*), 252, 290  
Arterite de Takayasu, 493, 498, 499  
Atazanavir, 174, 176, 177  
Atenolol, 505  
Aterosclerose/hipertensão renovascular, 493, 499  
ATG (globulina antilinfocitária), 431, 445, 447  
Atitude de Vincent (posição de cócoras), 463  
ATPase, 54, 94  
ATP (trifosfato de adenosina), 41, 78, 110, 113, 278, 482  
AUC (área sob a curva), 442  
Autonefrectomia, 240, 245, 248  
Azatioprina, 48, 175, 329, 441, 442, 444, 445, 447

- B**
- BAAR (bacilos álcool-ácido-resistentes), 242, 245
- Bacteriemia relacionada ao cateter, 362
- Barorreceptores, 371
- Bartin*, 56
- Base excess* (excesso de bases), 37
- Basiliximab (Simulect®), 447-448
- BCG (bacilo de Calmette-Guérin), 239
- BDI (*Beck Depression Inventory*), 207, 208
- Beck, inventário de depressão, 207, 208
- Benazepril, 358
- Berabloqueador, 47, 49, 357, 358, 397
- $\beta$ -dístroglicano, 188, 189, 199
- $\beta_2$ -microglobulina, 55, 266, 382
- $\beta$ -galactosidase, 197
- $\beta$ -integrina, 183, 188, 189, 200
- Bifosfonatos, 471
- Biguanida, 312, 313
- BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*), 112, 118, 119
- Biofeedback*, 462, 463, 464, 465
- Bioimpedância, 375, 376, 377
- Biópsia óssea, 86, 88
- Biópsia renal guiada por ultra-sonografia, 86, 89
- Blastocisto, 17
- BLIPS (*British Lupus Integrated Prospective System*), 118
- Bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico, 465
- Bloqueador dos canais de cálcio, 49, 138, 284, 357, 358, 499
- Bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II, 84, 148, 273, 284, 286, 358, 505, 506, 523
- BMD (massa mineral óssea), 468, 470
- BNP (*brain natriuretic peptide*) 372, 373, 377
- Bumetamida, 358
- BUN (*blood urea nitrogen*), 21, 32
- BVM (*blood volume monitor*), 372, 373, 374
- C**
- Ca<sup>++</sup>-ATPase, 110
- Caderina, 188, 189
- Calcidiol, 318-323, 471
- Calcimiméticos, 257, 259, 260
- Calcitonina, 471
- Calcitriol, 245, 257, 259, 260, 261, 272, 273, 280, 319, 471
- Cálculo coraliforme, 331
- Canais epiteliais de sódio amilorida sensíveis, 486
- Candesartana, 358
- Candida*, 364
- Canimicina, 247
- CAPD (Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua), 179, 253, 307, 351-353
- Capreomicina, 247
- Cápsula de Bowman, 183, 196, 197, 202, 502
- Captopril, 358, 496, 524
- Carbonato de cálcio, 253, 258
- Carnitina, 113
- Carnitina palmitoil transferase, 135
- Carvedilol, 357
- Cateter de duplo-lúmen não tunelizado, 361, 362
- Cateter de hemodiálise, infecção do, 361-365
- Cateter de Tenkhoff, 86, 88
- Cateter duplo J, 328, 329
- Cateter tunelizado, 362
- Cateter venoso tunelizado, 87-88
- Catheters last*, 388
- CBF-1 (*core binding factor-1*), 19
- CCPD (diálise peritoneal cicladora-contínua), 253
- CD (*cluster of differentiation*), 18
- CDC-B (prova cruzada por citotoxicidade contra linfócitos B), 415, 416
- CDC-T (prova cruzada por citotoxicidade contra linfócitos-T), 415, 416
- CD-19, 429
- CD-20, 431
- CD-52, 431
- Cefalosporina, 363
- Cefalozolina, 363
- Ceftazidima, 364
- Células CD-19, 413
- Células derivadas da medula óssea, 21
- Células *natural killer*, 20, 23, 116
- Células-tronco, 16-20
- definição, 16
- diferenciada, 17
- embrionária, 17
- indiferenciada, 17
- mesenquimal, 16-26
- mesenquimal endógena, 23-24
- multipotente, 17
- pluripotente, 17
- totipotente, 17
- unipotente ou progenitora, 17
- Centro de diálise Einstein, 374
- Cetoconazol, 446
- Chá de quebra-pedra, 343-346
- CHOIR, estudo, 270
- Ciclina, 198
- Ciclofosfamida, 146, 147, 148, 151, 164, 186, 481
- Ciclosserina, 247
- Ciclosporina (Sigmasporina Micro-ral®), 148-149, 157, 186, 191, 243, 299, 302, 329, 441, 442-443, 445, 446, 447, 473-479
- Ciclosporina na síndrome nefrótica da infância, 473-479
- Cidofovir, 42, 177, 481
- Cimetidina, 446
- Cinacalcet, 259
- Ciprofloxacino, 247
- Cisaprida, 446
- Cisplatina, 83, 453
- Cistatina C, 61, 63-64
- Cistinúria, 468
- Cistite bacteriana aguda, 241
- Cistoscopia, 328, 330
- Cistos hepáticos, 334
- Citocinas, 504
- receptores de, 18
- Citocromo P450, 319, 446
- Citomegalovirose, 447
- Citomegalovírus, 179, 190, 397, 437, 447
- Citometria de fluxo, 437
- Citoqueratina, 194
- Citrato de bicarbonato, 331
- Claritromicina, 446
- Classificação de Banff, 435, 438
- Classificação de Weir e Weir, 396
- Clearance* de inulina, 31, 32
- Clearance* de solutos, 97
- Clearance* lipídico, 95
- Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dyslipidemia patients*, 252
- Clivaparina, 307
- Clofazimina, 247
- Clonidina, 357, 358
- Clorambucil, 146, 147, 148
- Clorpropamida, 310, 313
- Cockcroft-Gault, equação de, 32, 60, 62, 63, 138, 175, 216, 298, 372
- Colágeno I, 275
- Colágeno IV, 25, 71, 163, 188, 189, 503
- Colágeno XV, 71
- Colágeno XVIII, 71-73
- Colecalciferol, 318
- Comitê de Células-Tronco Mesenquimais e dos Tecidos, 18
- Controle da anemia, 388
- CORAL, estudo, 527
- Coreia de Sydenham, 163
- Co-transportador Na-Pi, 278, 279
- CPK (creatininafosfoquinase), 83, 134
- CQ (Controle de Qualidade), 5
- CQH (Controle de Qualidade Hospitalar), 4
- CREATE, estudo, 270
- Creatininafosfoquinase (CPK), 83, 134
- <sup>51</sup>Cr-EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), 33, 60, 251
- CREG (*cross reactive groups*), 413
- Crioglobulinemia, 165, 169
- CTX (C-telopectídeo) urinário, 470
- Cuff*, 362
- Curva J, 384



## D

Daclizumab (Zenapax®), 447, 448  
Dalteparina, 306, 307  
Dapsona, 32, 130, 142  
Darbopoetina, 201, 270,  
Datemir, 315  
DCCT (*Diabetes Control Clinical Trial*), 250, 251, 504  
DCD (deficiência de carnitina relacionada à diálise), 113, 114  
DCR (doença renal crônica), 3  
Delavirdina, 142, 143  
Demeclocidina, 481  
Densina, 199  
Deoxipiridinolíneo, 469  
Desmina, 201  
Diabetes e hipertensão arterial 501-506  
*Diabetes insipidus*, 83, 481-488  
*Diabetes insipidus* nefrogênico idiopático, 481-488  
*Diabetes mellitus*, 3, 17, 69, 111, 122, 123, 126, 137, 173, 175, 176, 179, 201, 213, 214, 215, 218, 239, 250, 251, 252, 254, 274, 290, 292, 293, 199, 200, 230, 283, 285, 357, 393, 394, 396, 397, 398, 399, 403, 405, 407, 408, 501-506, 508, 513, 516, 518,  
Diálise longa (8 horas), 356  
Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (CAPD), 173, 253, 307, 351-353  
Diálise peritoneal automática (APD), 351-353  
Diário miccional, 463  
Didanosina, 142, 143, 174, 176, 178  
Diltiazem, 358, 446  
Dipeptilpeptidase IV (DPP4), 312  
Dipiridamol, 231, 232  
Disfunção miccional, 462  
Displasia fibromuscular, 493, 498, 499  
Distroglucano, 188, 189, 192, 199  
Diuréticos tiazídicos na hipercaleiúria, 471  
Divertículo do cólon, 334  
DMOS (disfunção de múltiplos órgãos e sistemas), 454-458  
DMSA-<sup>99m</sup>Tc (ácido dimercaptossuccínico), 404  
Doanalciferol, 276  
Doença cardíaca isquêmica grave, 368  
Doença cardiovascular na doença renal crônica, 229-237  
Doença de Crohn, 241, 320  
Doença de Fabry, 206  
Doença de Gaucher, 367  
Doença de Hodgkin, 189, 191  
Doença linfoproliferativa pós-transplante, 156  
Doença medular cística, 54

Doença renal crônica e hipertensão arterial, 508-518  
Doença renal crônica em doadores de rim, 403-409  
Doença renal policística, 407  
Doença renal policística autossômica, 206, 333-336  
com nefrolitíase 333-336  
Doença renal crônica, estágios, 297  
Doença renal crônica pós-transplante, 296-302  
Dopamina, 481  
DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), 361, 386-389  
DOQI (Disease Outcomes Quality Initiative), 86, 87, 90, 361, 363, 365  
Doxercalciferol, 258, 259  
DPP4 (dipeptilpeptidase IV), 312  
DRASTIC, estudo, 499, 527  
Drogas anti-retrovirais, 173-179  
*Drug eluting stents*,  
DTPA (ácido dietilenotetraminopentacético), 33, 60, 496  
*Ductus arteriosus*, 84

## E

ECA (enzima conversora da angiotensina), 494  
ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurements*), 117  
ECO-Doppler, 301  
EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), 250, 251  
EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), 33, 60, 251, 301, 365  
EDTA, (Associação Européia de Diálise e Transplante), 260, 381  
Efavirenz, 142, 143, 173, 176, 179  
EGF (fator de crescimento epidérmico), 18  
ELISA (*enzyme linked immunoassay*), 434, 437, 443  
Embolismo por colesterol, 514  
EMMA, estudo, 527  
Enalapril, 358  
Encoprese, 465  
Endostatina, 70-73  
Endotelina, 112, 368, 370, 521  
Endotélio renal, 70-72  
Enfuvirtida, 174, 176, 177  
Enoxaparina, 305, 306, 307  
Ensaio RAPID-BAP-MTB, 245  
Epiteiose visceral, 197  
Equação de Daugirdas, 380  
Equação de Daugirdas e Schneditz, 380, 381  
ERA-EDTA/Europa, 381  
Ergocalciferol, 259, 318  
Ergosterol, 272  
Eritema indurato de Bazin, 242

Eritromicina, 446  
Eritropoese, estimuladores da, 269-270  
Eritropoetina, 269-270  
Escala visual, 421  
*Escherichia coli*, 166  
Esclerodermia, 163  
Espaço de Bowman, 197, 201  
Espironolactona, 47  
Esquema de Mendoza, 474  
Estágios da doença renal crônica, 297  
Estavudina, 142, 143, 173, 174, 176-179  
Estenose da artéria renal, 493  
Estereomicroscopia, 346  
Estreptomina, 247  
Estreptoamicina, 481, 503  
Estruvita, 327  
Estudo ARIC, 290  
Estudo CHOIR, 270  
Estudo CORAL (*Cardiovascular Outcomes for Renal Atherosclerotic Lesions*), 527  
Estudo CREATE, 270  
Estudo DRASTIC (*Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Group*), 499, 527  
Estudo EMMA (*Essai Multicentrique Medicaments versus Angioplastic*), 527  
Estudo HEMO, 381, 382  
Estudo HOPE, 215  
Estudo INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study: Intervention as Aqual in Hypertension Treatment*), 214  
Estudo RENAAL, 270  
Estudos histomorfométricos, 339  
Estudo SNRASCG (*Scottish and New Castle Renal Artery Stenosis Collaborative Group*), 527  
Estudo TREAT, 270  
*Établissement Français de Greffe*, 411  
Etambutol, 240, 247  
Etanol, 481  
Etilenoglicol, 453  
Etionamida, 247  
*European Renal Association*, 230, 232  
EUVAS (*European Vasculitis Study*), 164  
Everolimus, 441, 446  
Exenatide, 312-314  
Exocitina, 483

## F

Fator anti-Xa, 304-308  
Fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23), 18, 20, 56, 57, 256, 278-280, 319  
Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), 18, 20, 23, 197, 199, 201

Fator de crescimento do hepatócito (HGF), 20, 23  
Fator de crescimento epidérmico (EGF), 18  
Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), 18, 20, 23, 292  
Fator de crescimento transformador (TGF), 24, 25, 116, 183, 198-200, 291, 292, 340, 503, 504  
Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), 18, 20, 92, 94, 134, 266, 291-293, 340, 429  
Fator derivado de célula do estroma (SDF-1), 19  
Fator de von Willebrand, 70, 165, 267  
Fatores de crescimento, receptores de, 18  
Fatores de transcrição, 203  
Fator IX, 304  
Fator nuclear- $\kappa$ B (FN- $\kappa$ B), 267, 292, 340  
Fator Xa, 304, 305  
Fator XI, 304  
FCXM (prova cruzada por citometria de fluxo), 415, 416  
FE<sub>Na</sub> (fração de excreção de sódio), 78, 80  
Fenitoína, 446  
Fenobarbital, 446  
Fetuína A, 280,  
FFA (*free fatty acid*), 395  
FGF-23 (*fibroblast grow factor*), 18, 20, 56, 57, 256, 278-280, 319  
FGFR (receptor de FGF), 280  
Fibronectina, 188, 503  
Fibrose cística, 488  
*Finnish Diabetes Prevention Study Group*, 122  
Fístula arteriovenosa, 86-88, 361, 367-370, 387, 388  
Fístula *First*, 388  
FKBP 12 (proteína de ligação do FK), 443  
Fluconazol, 446  
Fluimetria, 464  
Fluxo *parvus et tardus*, 497  
FN- $\kappa$ B, 267, 292, 340  
Floridizina, 32  
*Foam cells*, 111, 265  
*Food and Drugs Administration* (FDA), 365, 497  
Fórmula de Buffaloc, 162  
Fórmula de Watson, 358  
Foscarnet, 142, 174, 481  
Fosfatase alcalina, 469  
Fosinopril, 357  
Fração de filtração, 46  
Fraxiparina, 307  
FRP-4 (*frizzled-related protein-4*), 319  
Furosemida, 358, 505

## G

GAD-ab (*antibody against glutamic acid decarboxylase*), 398  
Gadolíneo, 259, 524  
Gavagem, 344  
Gene aquaporina 2, 481, 485  
Gene arginina-vasopressina, 482, 484, 485  
Gene PKD1, 333  
Gene PKD2, 333  
Gene receptor V2, 481  
Gentamicina, 365  
GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*), 312  
Glargina, 315  
Glibenclâmida, 310, 313, 314  
Gliclazida, 310, 311, 313, 314  
Glicoproteína IIb/IIIa, 306  
Glimepirida, 252, 310, 311, 313, 314  
Glinida, 310, 311  
Glipizida (Minidiab<sup>®</sup>), 252, 253, 310, 311, 313, 314  
Glitazonas, 312-315  
Globulina antitumoral, 394  
Glomerulonefrite crioglobulinêmica, 224  
Glomerulonefrite lúpico-like, 174  
Glomerulonefrite membranoproliferativa, 184, 208, 218, 222, 224  
Glomerulonefrite membranosa, 184, 207, 219, 220, 475  
tratamento da, 145-151  
Glomerulonefrite da IgA, 166, 184  
Glomerulonefrite do HIV, 196, 197, 202-204  
Glomerulonefrite por imunocomplexos, 160  
Glomerulonefrite rapidamente progressiva, 163, 164, 473  
Glomerulosclerose diabética, 193  
Glomerulosclerose segmentar e focal, 182-186, 189-193, 196-198, 202, 207, 218, 220-222, 290, 404, 406, 475  
celular, 163, 184, 185, 193  
colapsante, 163, 184, 185, 193, 198, 200  
periilar, 184, 185, 193  
pós-transplante, 155, 163, 166, 170  
*tip lesion*, 163, 184, 185, 193, 201  
GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), 312  
GMP cíclico, 488  
GNHIV, 196, 197, 202-204  
Granulomatose, 481  
de Wegener, 163, 473  
*Guarding reflex*, 461

## H

HAART (terapia anti-retroviral altamente ativa), 137-144, 173, 175, 179, 198, 223, 224

H<sup>+</sup>-ATPase, 110  
Hbglí (hemoglobina glicada), 251, 252  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ATPase, 110  
HDL (*high density lipoprotein*)-colesterol, 112, 121-124, 235, 293, 395  
*Heat shock proteins*, 454  
HEMO, estudo, 381, 382  
Hemoglobina glicada, 251, 252, 506  
Hemoglobinúria maciça, 453  
Henderson e Gammeltoft, 36  
Henderson-Hasselbalch, equação de, 36, 37  
Heparina de baixo peso molecular, 304-308  
supersulfonada (SSLMVH); 307  
Hepatite B, 129, 167, 174, 179, 224, 343  
Hepatite C, 129, 140, 165, 167, 169, 174, 179, 224, 301, 394  
Hérnias inguinais, 334  
Heroína, 182  
*Herpes zoster*, 148  
HGF (fator de crescimento do hepatócito), 20, 23  
Hibridomas, 446  
Hidralazina, 358, 505  
Hidroclorotiazida, 358  
Hidronefrose, 329  
Hidroxiapatita, 280  
Hidroxi prolina, 469  
Hidroxi prolínúria, 339  
Hidróxido de alumínio, 257, 258  
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, 52, 58  
Hipercalcúria, 327, 329, 335, 338  
Hipercalcúria idiopática, 338  
definição, 338  
na infância, 468-471  
Hipercolesterolemia familiar homozigótica, 160, 163  
Hiperfosfatemia, 55, 257, 278-280  
Hiperfosfatemia hipercalcúrica, 55  
Hiperinsulinismo, 398  
Hipernatremias, 68-69  
Hiperossalúria, 327, 335, 336, 468  
Hiperparatireoidismo, 52, 58, 256-261, 329  
neonatal grave, 52, 58  
secundário, 256-261  
terciário, 329  
Hipertensão arterial e diabetes, 501-506  
Hipertensão arterial e doença renal crônica, 508-518  
Hipertensão arterial na hemodiálise, tratamento da, 355, 359  
Hipertensão pulmonar e fístulas arteriovenosas, 367, 370  
Hipertensão renovascular, 493-499  
Hipertensão renovascular aterosclerótica, 520-528

- Hipertermia maligna, 453  
 Hipertriglicose, 473, 478  
 Hipertrofia gengival, 473, 478  
 Hipertrofia ventricular esquerda, 324, 355, 356, 494  
 Hiperuricosúria, 327, 329, 335, 339, 453, 468  
 Hipoadiponectinemia, 293  
 Hipocalcemia hipercalcêmica autossômica dominante, 52, 58  
 Hipocitratúria, 327, 329, 335  
 Hipoglicemiantes orais, 252-253, 309-316  
 Hipomagnesiúria, 335  
 Hiponatremias, 67-68  
 Hipotireoidismo, 122  
 Hipouricemia, 35  
 Hipovitaminose D, tratamento da, 322  
 Histiocitoma X, 367  
 HIV (vírus da imunodeficiência humana), 137-144, 167, 173-175, 179, 182, 189, 190, 196-200, 204, 239, 241, 247, 343, 365, 367  
 HIVAN (*HIV associated nephropathy*), 173-175, 179  
 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, 110  
 HLA (*human leucocyte antigen*), 394, 403, 412, 433, 434, 435, 437, 441  
 HLA-DR3, 145  
 HLPC (*high performance liquid chromatography*), 469  
 HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), 113  
 HOMA (*homeostasis model assessment*)- $\beta$ , 395-399  
 HOMA-IR (*homeostasis model assessment-insulin resistance*), 395-397, 399  
 HOMA-IS (*homeostasis model assessment-insulin sensitivity*), 395, 396, 399  
 Homocisteinemia, 122  
 HOPE, estudo, 215  
 HOPE, subestudo micro-, 505  
 Hôpital Saint Louis, 413  
 HPLC (cromatografia líquida de alta performance), 113, 212, 442, 443  
 Humalog<sup>®</sup>, 314
- I**
- IA2-ab (*antibody against the protein tyrosine phosphatase-like protein IA2*), 399  
 Ibuprofeno, 134  
 ICA (*islet cells antigens*), 398  
 ICAM (anticorpos monoclonais contra moléculas de adesão), 18, 266, 503, 504  
 ICCS (Sociedade Internacional de Continência na Infância), 461, 464  
 IDATE (inventário de ansiedade traço-estado), 207, 208  
 IDF (Federação Internacional de Diabetes), 121, 289  
 IDO (indoleamina 2,3-dioxigenase), 20, 23  
 IECA, 47, 84, 148, 199, 273, 284, 286, 357, 358, 494-496, 498, 504-506, 525, 526  
 IFG (*impaired fasting glucose*), 123  
 IFN- $\alpha$  (interferon-alfa), 116, 182, 190, 191  
 IFN- $\beta$  (interferon-beta), 190, 191  
 IFN- $\gamma$  (interferon-gama), 18, 20, 23, 174  
 Ifosfamida, 481  
 IgA, 160, 218, 219, 406, 428  
 IgD, 427, 428  
 IgE, 428  
 IGF (fator de crescimento semelhante à insulina, 18, 20, 23, 292  
 IgG, 160, 161, 164, 191, 192, 412, 428, 434, 446, 448  
 IgM, 160, 161, 165, 169, 184, 191, 406, 427, 428, 434  
 IL-1 (interleucina-1), 18, 291-293, 339, 340, 448, 469, 470  
 IL-2 (interleucina-2), 428, 447-448  
 IL-3 (interleucina-3), 18  
 IL-4 (interleucina-4), 18, 116, 428, 429  
 IL-5 (interleucina-5), 428  
 IL-6 (interleucina-6), 18, 216, 264, 266, 291-293, 340, 429  
 IL-7 (interleucina-7), 18  
 IL-8, 265, 266  
 IL-10 (interleucina-10), 20, 134, 320, 429, 428  
 IL-13 (interleucina-13), 24, 428  
 IL-15 (interleucina-15), 18  
 IMC (índice de massa corpórea), 394  
 IMPDH (enzima inosina monofosfato de hidrogenase), 444  
 Impedância, 375  
 Imunocomplexos circulantes, 160  
 Imunoperoxidase, 436  
 Incretina, 310, 311-314  
 Índice de Tiselius, 336  
 Indinavir, 142, 143, 174, 176, 446, 481  
 Indometacina, 486, 487  
 Inibidores da  $\alpha$ -glicosidase, 253, 313  
 acarbose, 253  
 miglitol, 253  
 Inibidores da calcineurina, 154, 300, 397, 441, 446, 473  
 ciclosporina, 441-443, 445, 446, 447  
 tacrolimus, 441, 443-447  
 Inibidores da cicloxigenase 2, 486  
 Inibidores de CDK2, 199  
 Inibidores da enzima conversora de angiotensina, 47, 84, 148, 199, 273, 284, 286, 357, 358, 494-496, 498, 504-506, 525, 526  
 Inibidores da mTor (*mammalian target of rapamycin*), 441, 445  
 everolimus, 441, 446  
 sirolimus (rapamicina), 441, 446  
 Inibidores da protease, 247  
 Inibidores da síntese de purinas, 441  
 azatioprina, 441, 442, 444, 445, 447  
 micofenolato mofetil, 441, 444-446  
 micofenolato sódico, 441, 445  
 Inibidores da transcriptase reversa, 178, 247  
 Inibidores do ciclo celular, 503  
 Inibidores do fator VII, 160  
 INSIGHT, estudo, 214  
*In situ*, 368  
 Insuficiência renal aguda em Pediatria, 453-459  
 Insuficiência renal aguda na sepse, 92-97  
 Insuficiência renal crônica em doador de rim, 403-409  
 Integrina, 18, 183, 188, 189, 200, 201  
 Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), 18, 20, 23, 275, 428  
 Interleucina-1, 18, 291-293, 339, 340, 448, 469, 470  
 Interleucina-2, 428, 447-448  
 Interleucina-3, 18  
 Interleucina-4, 18, 116, 428, 429  
 Interleucina-5, 428  
 Interleucina-6, 18, 213, 264, 266, 291-293, 340, 429  
 Interleucina-7, 18  
 Interleucina-8, 265, 266  
 Interleucina-10, 20, 134, 320, 428, 429  
 Interleucina-13, 24, 428  
 Interleucina-15, 18  
 Inulina, 31, 32, 60  
 Ioexol, 60  
<sup>125</sup>I-otalamato, 33, 60  
 IPTR (*International Pancreas Transplant Registry*), 393  
 ISO (*International Organization for Standardization*), 5  
 Isoniazida, 240, 247  
 Itraconazol, 446  
 IVIG (*intravenous immunoglobulins*) (Endobulin<sup>®</sup>), 412-416
- J**
- Januvia<sup>®</sup> (sitagliptina), 312-314  
 JCI (*Joint Commission International*), 4  
 JNC-7 (*Seventh Report of Joint National Committee*), 214

## K

- KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), 296-298, 302  
K/DOQI (*Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative*), 138, 252, 257-259, 296, 297, 299, 302, 318, 320, 322, 368, 369, 386-389  
KIM-1 (molécula de lesão renal), 134  
Kt/V de uréia, 379-385

## L

- Lag phenomenon*, 359  
LAI (*Lupus Activity Index*), 117, 118  
Lamivudina, 142, 143, 173-175, 178  
Lâmina densa, 71  
Lâmina rara externa, 71  
Lâmina rara interna, 71  
Laminina, 88  
Lantânio, 257, 258  
*Lazy bladder*, 462  
LDL (*low density protein*)-colesterol, 112, 113, 123, 160, 235, 265, 300, 395, 399, 521, 522  
LDLox, 265, 522  
Leptina, 291, 292, 293  
Leucoencefalopatia progressiva multiforme, 153  
Levofloxacino, 247  
Linfangioleiomiomatose, 367  
Linfócitos B na rejeição, 427-431  
Linfócitos *helper* (auxiliares), 20, 427  
Linfócitos T supressores, 160  
Linfoma não-Hodgkin, 153  
Lipídios e progressão da doença renal, 111-113  
Litíase renal e alterações ósseas, 338-340  
Litíase renal em transplante renal, 327-331  
Lítio, 481  
Litotripsia endoscópica, 329  
Litotripsia extracorpórea, 328-331  
*Lock* terapia, 363-365  
*Locus DR*, 398  
Lopinavir, 173, 177  
Losartana, 358  
Lúpus eritematoso sistêmico, 163, 166, 191, 192, 196  
Lupus QOL (*systemic lupus erythematosus - specific quality of life*), 18

## M

- Macroglubulinemia de Waldenström, 160, 163, 165  
MAG<sub>3</sub> (<sup>99m</sup>mercaptoacetilglicerina), 33, 496  
MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial), 355, 356, 358, 408  
Matriz GLA, 280  
Mc Auley, 395-397

- MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), 120, 16, 266, 503, 504  
MDCK (células representativas dos túbulos distais), 345  
MDRD, equação (*Modification of Diet in Renal Disease*), 32, 60, 62, 63, 138, 298, 301  
Mecanismo do primeiro golpe, 333  
Mecanismo do segundo golpe, 333  
Mediastinite fibrosante, 367  
Megareter, 247  
Meglitenidas, 253, 310  
nateglinida (Starlix<sup>®</sup>), 253, 310, 311, 313, 314  
repaglinida (Prandin<sup>®</sup>), 253, 311, 313, 314  
MEIA (imunensaio enzimático de micropartículas), 443  
MELD (*model for end-stage liver disease*), 301  
Meningoencefalite tuberculosa, 246  
MEPE (*matrix extracellular phosphoglycoprotein*) 319  
MEPEX, 164  
6-Mercaptopurina, 444  
Mercúrio, 453  
Metabolismo lipídico renal, 109, 110  
Metaloproteinase, 71, 165, 275  
Metanol, 453  
Metformina, 253, 312-314  
Metildopa, 358  
Metoprolol, 358  
Metotrexato, 453  
Metoxiflurano, 481  
MHC (complexo maior de histocompatibilidade), 18, 20, 428, 433  
MHIQ (*McMaster Health Index Questionnaire*), 421  
*Miastenia gravis*, 160, 162, 163, 167, 170  
MICA e MICB (anticorpos contra moléculas MHC), 433  
Micofenolato mofetil, 149, 155, 166, 331, 417, 441, 444-446, 474  
Micofenolato sódico, 441, 445  
Microalbuminúria, 212, 216, 251, 289, 310, 408, 503-505  
definição, 212  
Microangiopatia trombótica, 156, 157  
Microtúbulo, 483  
Mielodisplasia, 173  
Mieloma múltiplo, 160, 165, 301  
Mielotoxicidade, 446  
Miglitol, 253, 313  
Minoxidil, 357, 358  
MMP (metaloproteinase), 71, 165, 265  
Modelo de Cole-Cole, 376  
Modelo de Goldblatt, 521  
Modelo mínimo de Bergman, 395  
MPAG (glicoronídeo do ácido micofenólico), 445

- Multilaminação da membrana basal, 438  
*Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), 284  
*Multi-slices*, 498  
*Mycobacterium leprae*, 127, 129  
*Mycobacterium tuberculosis*, 127, 239-248

## N

- NADP, 278  
Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, 94, 110  
Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>, 482  
Nateglinida (Starlix<sup>®</sup>), 253, 311, 313, 314  
NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's - Adult Treatment Panel III*), 121, 289  
Necrose tubular aguda, 435  
Nefrectomia, 327, 407  
Nefrina, 188-190, 196, 199, 503  
Nefrite de Heymann, 203  
Nefrite lúpica, 164, 165, 208, 220, 201  
Nefrites familiares, 206-210  
Nefrocalcinose, 327, 484  
Nefrolitíase e doença renal policística, 333-336  
Nefrolitotomia aberta, 329, 330  
Nefrolitotomia percutânea, 329-331  
Nefropatia associada ao HIV, 137-144  
Nefropatia por IgA, 149, 166, 206, 208, 218, 219, 221, 222, 224, 290, 473, 516  
Nefropatia cística medular, 481  
Nefropatia diabética, 290, 309, 301, 501-506  
Nefropatia isquêmica, 521-522  
Nefropatia medular cística, 481  
Nefropatia por C<sub>1q</sub>, 208  
Nefropatia por poliomavírus, 301  
Nefrosclerose hipertensiva, 508, 509, 515, 516  
Nefrotoxicidade à ciclosporina, 478-479  
Nefrotoxina exógena, 84  
Nelfinavir, 143, 176, 177  
Neoangiogênese, 275  
Neph-1, 188, 189  
Neph-2, 199  
Neurotoxoplasmose, 173  
Nevirapina, 142, 143, 176, 179  
NF-κ (fator nuclear *kappa*-B), 267, 292  
NGF (fator de crescimento de), 18  
NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), 121, 213, 282, 283  
NHANES IV, 282  
NHP (*Nottingham Health Profile*), 421  
Nicardipina, 446



Nidogênese, 71  
NK (*natural killer*), 20, 23, 116  
NKF (*National Kidney Foundation*),  
207, 380, 381, 386, 420  
NKF-K/DOQI, 257, 258, 259, 282,  
284  
NKF/KDOQI (*National Kidney Founda-  
tion/Kidney Disease Outcomes Qua-  
lity Initiative*), 113  
Nifedipina, 358  
Novorapid® (marca de insulina), 315  
NPH (*Neutral Protamine Hagedor*),  
315  
NTX (N-telopeptídeo) urinário,  
469-471

## O

OCDE (Organização para Cooperação  
e Desenvolvimento Econômico), 3  
Ofloxacino, 247  
OKT-3 (anticorpo monoclonal), 414,  
443, 445  
Oligonefropatia congênita, 510  
OMS (Organização Mundial da Saú-  
de), 201, 420  
ONA (Organização Nacional de Acre-  
ditação), 4, 8  
OPS (Organização Panamericana de  
Saúde), 4  
Orlistat, 481  
Osteíte fibrosa, 256  
Osteocalcina, 275, 469, 471  
Osteoclastos, 469  
Osteodistrofia, 138-139, 275, 286  
Osteogênese *imperfecta*, 488  
Osteomalacia, 257  
Osteomielite da coluna vertebral, 241  
Osteopenia, 339, 470  
Osteoporose, 339  
conceito de, 469  
Osteoprotegerina, 280, 340  
Ouro, 453  
Oxalato de cálcio, 329, 335  
Óxido nítrico (ON), 213, 368-370, 522

## P

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-  
1*), 112, 291-293  
Pamidronato, 190, 191  
Pancreatite, 394  
Papaverina, 104  
Paratireoidectomia, 260-261  
Paratormônio, 469  
Paricalcitol, 258, 259, 276  
Parvovírus, 182, 190, 200  
PCA-1, 429  
P-caderina, 188, 189  
PCR-based Amplificor®, 245  
PCR (proteína C-reativa), 213, 264,  
266, 267, 291-293

PCR (reação de cadeia da polimerase),  
245  
PCR-RFLP, 245  
Pedicelo, 502, 503  
Penicilamina, 191  
*Penicilliumn glaucum*, 444  
Pentosina, 26  
Peptídeo-C, 396, 397, 399  
Peptídeo natriurético atrial, 368, 372,  
377  
Perdedor de sal, 47  
"peso seco", 357, 371, 373, 374, 376,  
377  
PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>), 20, 134,  
340, 469, 482  
PGL-1 (glicolípídiófenólico-1), 127  
*Phyllanthus niruri*, 343-346  
*Phyllanthus sellowianus*, 343  
*Phyllanthus tenellus*, 343  
*Phyllanthus urinaria*, 343  
PIB (Produto interno bruto), 3  
Pielolitotomia, 328  
Pindolol, 358  
Pioglitazona (Actos®), 253, 312-314  
Piridinolíneo, 469  
Pirimetamina, 142, 173  
Pirazinamida, 247  
PKC (proteinocinase C), 123  
Plasmaférese, 154, 160-170, 431, 437,  
438  
Plasmaflo, 161  
PlasmaFlux, 161  
*Plasmodium* da malária, 343  
Plataforma de Luminex, 413  
PNGS (Prêmio Nacional de Gestão  
em Saúde), 4  
PNQ (Prêmio Nacional de Qualida-  
de), 4  
Podocalixina, 199  
Podocina, 182, 188-190, 193, 196, 199  
Podocitopatias, 188-194, 196-204  
Podócitos, 196  
Podoendina, 199  
Podoplanina, 199  
Poliangéte microscópica, 163  
Policistina, 333  
Poliomavírus, 301, 431  
Polirradiculoneuropatia desmielinizan-  
te, 160  
PPAR-γ (*peroxisome proliferators activa-  
tor receptor-gama*), 291-293  
PPD (derivado purificado da proteína  
do bacilo da tuberculose), 243, 244  
PPRA (antagonista de receptores dos  
peroxissomos), 200  
PRA (*panel reactive antibody*),  
411-414, 416  
Prazosina, 358  
Pré-β HDL-colesterol, 112  
PRISM (escore de risco de mortalidade  
pediátrica), 454

Prognóstico do paciente tratado por  
hemodiálise, 389  
PROHEMO, estudo prospectivo do,  
389  
Prolapso de válvula mitral, 334  
Propranolol, 358  
Prostaciclina, 368  
Prostaglandina E<sub>2</sub>, 20  
Protamina 307  
Proteína associada a CD2, 190  
Proteína C antitrombótica, 96  
Proteína C-reativa (PCR), 213, 264,  
266, 267, 291-293  
Proteína-ciclase A, 482  
Proteína Kiotho, 280  
Pseudocrescente, 194, 202  
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I, 55,  
56  
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II, 55,  
56  
Pseudo-hiponatremia, 68  
Pseudo-hipovitaminose D tipo I, 52,  
57  
Pseudo-hipovitaminose D tipo II, 52,  
57  
Púrpura de Henoch-Schönlein, 164,  
165, 406  
Púrpura trombocitopênica trombótica,  
154, 160, 163, 165

## Q

Qualidade de vida em hemodiálise,  
386, 389  
Qualidade de vida dos doadores, 419-  
425  
Qualidade, melhoria da, 5  
Qualidade, planejamento da, 5  
Qualidade, sistema da, 5  
Quelantes à base de cálcio, 253, 257,  
259  
acetato de cálcio, 257  
carbonato de cálcio, 253, 258  
Quelantes com alumínio, 257  
Quelantes com ferro, 258  
Queratinócitos, 273, 319  
QUICKI (*quantitative insulin sensitivi-  
ty check index*), 395, 397, 399  
Quimiocina, 18, 265  
Quimiocina, receptores da, 18

## R

Rabdomiólise, 79, 82, 100, 111, 133,  
135, 174  
RAC (razão albumina/creatinina), 212,  
214, 215  
RAGE (receptores de AGE), 267  
Ramipril, 358  
RANK (receptor ativador do fator nu-  
clear κB), 340  
RANKL (ligante do receptor ativador  
do fator nuclear κB), 340

- RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*), 291
- Rapamicina (sirolimus), 299, 329
- Raquitismo hereditário hipofosfatêmico, 52
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, 52, 57, 320
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, 52, 57
- Raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X, 52, 56, 57
- Raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X (síndrome de Dent), 52, 55
- Ratos Munich-Wistar, 269
- Ratos *knockout*, 340
- Ratos SHR (espontaneamente hipertensos), 269, 503
- Ratos Sprague-Dawley, 269
- RBP (*retinol binding protein*), 55
- Reação da ligase em cadeia, 245
- Reação de Jaffe, 62
- Reactância, 375, 376
- Receptor V2, 481, 482, 488
- RBV (*relative blood volume*), 373, 374
- RCB (complexo receptor de antígeno em célula B), 427
- Receptor AT1 da angiotensina II, 189
- Receptor CXCR5, 430
- Receptor de membrana, 427
- Receptores de vitamina D, 318, 319
- Reeducação miccional, 461-466
- Refilling*, 371, 374, 375, 377
- Reflexo cardiovascular de Bezold-Jarisch, 371
- Refluxo vesicoureteral, 329
- Registro Brasileiro de Transplantes (2006), 296
- Rejeição aguda de Banff, 447
- Rejeição humoral aguda, 156
- Rejeição mediada por anticorpos, 433-439
- Relação cálcio/creatinina, 468, 469
- Remodelação óssea, 469, 471
- RENAAL, estudo, 270
- Renina plasmática, 368
- Repaglinida (Prandin®), 253, 311, 313, 314
- Resíduo pós-miccional, 464
- Resistência, 375, 376
- Resistência à secreção de insulina, 393-399
- Retinopatia diabética, 122, 286
- Ribavirina, 171
- Rifambutina, 247
- Rifampicina, 240, 242, 446, 481
- RIFLE [R (*risk of renal failure*); I (*injure to the kidney*); F (*failure of kidney function*); L (*loss of kidney function*); E (*end stage kidney disease*)], 99, 454
- Ringer-lactato, 101, 162
- Rins policísticos, 513, 514
- Ritonavir, 142, 143, 173, 176, 177, 446
- Rituximab, 148, 150, 153-157, 166, 431, 438
- ROS (radicais livres de oxigênio), 265, 522
- Roscovitina, 199
- Rosiglitazona (Avandia®), 253, 312, 313, 314
- ROMK (canal de potássio), 41, 55, 56
- RPU (redução percentual de uréia), 379, 380
- S**
- Sais de magnésio, 257
- SAPS (*simplified acute physiology score*), 454
- Saquinavir, 142, 143, 176, 177
- Sarcoidose, 328, 367, 481
- Schwartz, fórmula de, 32, 60, 81
- Screening*, 367
- SDF-1 (*stroma cell-derived factor-1*), 19
- Secretagogo, 31, 33, 314, 316
- Selectina, 18, 265, 266
- SELENA (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*), 117, 118
- Sevelamer, hipocloreto de, 257
- SF-36 Medical Outcomes Study), 208-209, 421, 422-425
- Shunts*, 367
- SID (*strong ion difference*), 39, 40-45
- SIG (*strong ion gap*), 40, 43-45
- Sinal do amendoim, 240
- Sinal do rosário, 240
- Sinaptodoclina, 198
- Sinaptopodina, 188, 198, 201
- Síndrome clínico-laboratorial, 50
- Síndrome de Alport, 25, 54, 182, 206-208, 404, 407
- Síndrome de anticorpos antifosfolípidos, 166, 174
- Síndrome de Bartter, 51, 52-53, 56, 58
- Síndrome de Cushing, 122, 448
- Síndrome de Dent, 52, 55
- Síndrome de Fanconi, 54
- Síndrome de Gitelman, 51, 53-54, 488
- Síndrome de Goospature, 163, 170
- Síndrome de Guillain-Barré, 162, 163, 166-167, 170
- Síndrome de Liddle, 51, 52, 56
- Síndrome de lise tumoral, 453
- Síndrome de resistência à insulina, 121-126
- Síndrome de Sjögren, 174
- Síndrome de urgência, 461
- Síndrome de urgência-incontinência, 461
- Síndrome hemolítico-urêmica, 163, 165, 455
- Síndrome hiperviscosidase, 160
- Síndrome metabólica, 289-293
- Síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 163
- Síndrome *nail-patella*, 191
- Síndrome nefrótica congênita tipo finlandês, 190
- Síndrome nefrótica córtico-dependente, 473-475, 477-479
- Síndrome nefrótica córtico-resistente, 473, 475-479
- Síndrome renina-angiotensina-aldosterona, 214
- Síndrome X, 121, 289
- SIP (*Sickness Impact Profile*) 421
- Sirolimus (rapamicina), 299, 329, 441, 446
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 273, 334, 359, 494, 503, 525, 526
- Sitagliptina (Januvia®), 312-314
- SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), 117, 118
- SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), 117-119
- SLEQOL (*Systemic Lupus Erythematosus - specific Quality of Life-instrumental*), 118, 119
- SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index/American College of Rheumatology*), 118, 119
- Slope* normovolemia/hipervolemia, 376
- SNCD (síndrome nefrótica córtico-dependente), 473-475, 477-479
- SNCR (síndrome nefrótica córtico-resistente), 473, 475-476, 477-479
- SNRASCG, estudo, 527
- Sociedade Internacional de Terapia Celular, 18
- SOFA (*sequential organ failure assessment*), 454
- Sopro abdominal, 495
- Southwest Pediatric Nephrology Study*, 468
- Squatting*, 461, 463
- SSC (*Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist*), 18, 119
- Subestudo micro-HOPE, 505
- Staccato voiding*, 462
- Standard Base Excess* (excesso de bases-padrão), 33
- Standard Gamble*, 421
- Staphylococcus aureus*, 363, 364
- Staphylococcus epidermidis*, 363, 364
- Stewart, equação de, 38, 41
- Stewart-Figge, modelo, 38
- Streptococcus tsukubaensis*, 443
- Streptococcus zooepidermicus*, 223
- Streptomyces hygroscopicus*, 445

Stretch, 372

Strong Heart Study, 214, 215

Sulfoniluréias, 310, 311, 313-315

SUS (Sistema Único de Saúde), 3

## T

Tacrolimus (TAC), 155, 166, 191, 302, 396, 417, 441, 443-447

Takayasu, arterite de, 493, 498, 500

<sup>99m</sup>Tc-DMSA (ácido dimercaptossuccínico), 404

<sup>99m</sup>Tc-DTPA (ácido dietilenotetraminopentacético), 33, 60

TCME (tomografia computadorizada de múltiplas exposições), 235

TDX (polarização de fluorescência), 442

Técnica de Malchesky *et al*, 383

Telangiectasia familiar hereditária, 367

"Tempestade" tireoidiana, 160

Tenofovir, 142, 174, 176, 178, 481

Teoria do equilíbrio de Henderson, 35

Terapia renal substitutiva (TRS), 3, 96, 97, 286, 297, 300

Tetraciclina, 89

Teste de tolerância à glicose, 395

TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador- $\beta$ ), 24, 25, 116, 183, 198, 199, 200, 291, 292, 340, 503, 504

Tiazídicos, 499

Tiazolinediona, 253, 312-315

pioglitazona (Actos<sup>®</sup>), 253, 312-314

rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>), 253, 312-314

Tilt-table (cama de inclinação), 33

Time Trade-Off, 421

Timoglobulina, 417, 442, 447

Tinzaparina, 307

TMA (amplificação mediada por transcrição), 245

TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-alfa), 18, 20, 92, 94, 134, 266, 291-293, 340, 429

Tolazamida, 310

Tolbutamida, 310, 311

*Tolypocladium inflatum* gams, 442, 473

Tomografia computadorizada helicoidal, 327, 329, 334, 335, 523

Toxina Shiga, 166

Toxina urêmica, 265

Transplante duplo pâncreas-rins, 329, 393-399

Transplante preempitivo, 286

Transplante renal em paciente sensibilizado, 411-417

TREAT, estudo, 270

Trefina elétrica, 89

Triglicérides, 111, 112, 113, 121, 122, 300, 399, 446

Trofoblasto, 17

Trombectomia, 86

Trough level, 442, 443, 446

TRS (terapia renal substitutiva), 3, 96, 97, 286, 297, 300

Tuberculose renal, 239-248

Tumor de Wilms, 190

Turnover ósseo, 469-471

## U

UFJF (Universidade Federal de Juiz de Fora), 298

UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), 250, 251, 252, 501, 504

Ultra-sonografia com Doppler, 82, 86

Ultra-sonografia pós-miccional imediata, 464

1- $\alpha$ -hidroxilase, 256

1,24 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>, 258

1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>, 258

1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, 56, 57, 138, 245, 256, 258, 272, 273, 275, 279, 339, 469, 470

U-NAG (N-acetil-beta-D-glicosaminidase), 104

UNOS (*United Network for Organ Sharing*), 393, 405, 411

UNIFESP (Universidade Federal do Estado de São Paulo), 298, 399

UNOS (*United Network of Organ Sharing*), 301

Ureterosopia, 328, 330

USRDS (*United States Renal Data System*), 298, 328, 514

UTILITY, 421

## V

Valaciclovir, 174

Vancomicina, 363, 364

Vasa recta, 482

Vasculite sistêmica, 160

VCAM (molécula de adesão vascular), 265, 266

V2R (receptor V2), 481, 482, 488

VEGF (fator de crescimento do epitélio vascular), 18, 20, 23, 197, 199, 201

Verapamil, 358, 446

Videolaparoscopia, 102

Vildagliptina (Galvus<sup>®</sup>), 312-314

25(OH)D<sub>3</sub>, 55-57, 256, 258, 259, 272-274, 318-323

Vírus BK, 174, 296

Vírus da influenza A, 82

Vírus Epstein-Barr, 82

Vírus JC, 153

Vitamina D, 55, 56, 57, 245, 256-259, 272-276, 318-323, 340

Vitamina D<sub>2</sub>, 258, 469-471

VLDL-colesterol, 112

## W

WHO (*World Health Organization*), 121, 394

WHOQDL-BREF (*World Organization Quality of Life-BREF*), 421-425

WHOQDL-100 (*World Organization Quality of Life-100*), 421, 422, 424

## Z

Zalcitabina, 142, 143

Zidovudina, 142, 143, 173, 176, 178, 179

apoio

genzyme  
DO BRASIL

inovando o tratamento renal

ISBN 978-85-7378-187-8



9 788573 781878