

ATUALIDADES EM  
**NEFROLOGIA**

**11**

**Jenner Cruz**

**Helga Maria Mazzarolo Cruz**

**Gianna Mastroianni Kirsztajn**

**Rui Toledo Barros**



**sarvier**

ATUALIDADES EM

---

NEFROLOGIA

— 11 —



## ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 11

### Coordenadores

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

### Comissão Editorial

Rui Toledo Barros  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Jenner Cruz  
Ita Pfeferman Heilberg  
Maria Almerinda Ribeiro  
Yvoty Alves Santos Sens  
Marcio Dantas  
Sarvier, 1ª edição, 2010

### Projeto Gráfico/Capa

CLR Balieiro Editores Ltda.

### Revisão

Maria Ofélia da Costa

### 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  
04087-031 – São Paulo – Brasil  
Telefax (11) 5093-6966  
sarvier@uol.com.br  
[www.sarvier.com.br](http://www.sarvier.com.br)

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

Atualidades em nefrologia 11 / coordenadores  
Jenner Cruz...[et al.]. -- São Paulo : SARVIER,  
2010.

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

Vários colaboradores.

Bibliografia.  
ISBN 978-85-7378-214-1

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

10-09319

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

— 11 —

Coordenadores

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

Comissão Editorial

Rui Toledo Barros  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Jenner Cruz  
Ita Pfeferman Heilberg  
Maria Almerinda Ribeiro  
Yvoty Alves Santos Sens  
Marcio Dantas



**sarvier**

Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.

## COLABORADORES



**Adalberto Fernandes Nogueira** – Médico-Residente de Nefrologia do Hospital Universitário São José da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Médico do Serviço de Clínica Médica do Hospital Municipal Odilon Behrens.

**Adelson Marçal Rodrigues** – Mestre em Ciências da Saúde pela Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Alessandra Calábria Baxmann** – Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Alessandra Menezes Campos** – Farmacêutica e Professora-Adjunta de Assistência Farmacêutica do Curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

**Aline Lazara Rezende** – Graduação em Medicina. Residência Médica de Clínica Médica e Nefrologia pela Universidade Federal de Goiás. Pós-Graduada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Altair Oliveira de Lima** – Médica Nefrologista. Diretora do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes e de Suzano. Presidente da Regional de São Paulo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SONESP).

**Alvaro Pacheco e Silva Filho** – Livre-Docente e Professor-Associado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**André Luís Balbi** – Professor-Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Responsável pelo Grupo de Insuficiência Renal Clínica do Hospital das Clínicas da UNESP.

**Andressa Godoy Amaral** – Bióloga e Mestre em Biologia Funcional e Molecular. Técnica Responsável pelo Laboratório de Investigação Médica 29 da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Antonio José Barros Magaldi** – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Laboratório de Pesquisa Básica em Doenças Renais (LIM 12) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Armando Ferreira Vidonho Junior** – Doutor em Ciências e Pesquisador (Estagiário) da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Beatriz A. Penedo Leite** – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica dos Serviços de Nefrologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Hospital Geral de Bonsucesso do Rio de Janeiro.

**Benedito Jorge Pereira** – Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da FMUSP. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital do Câncer A. C. Camargo, São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Interconsultas da Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Carlos Alberto de Oliveira** – Médico Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Carmen Tzanno Branco Martins** – Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretora do CINE (Centro Integrado de Nefrologia), Home Dialysis Center, Renal Class, SP.

**Caroline Azevedo Martins** – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Caroline Perozini** – Mestre em Periodontia pela Universidade de Taubaté, SP.

**Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz** – Livre-Docente em Educação Física pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo. Docente da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

**Claudia Maria de Barros Helou** – Professora Livre-Docente em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa Básica (LIM 12) da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Gerente Técnico de Ensino e Pesquisa do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM).

**Daniela Ponce** – Doutora em Nefrologia. Assistente da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

**Daniel Rinaldi dos Santos** – Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Médico Nefrologista do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Daniele Cristina Bosco Aprile** – Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Enfermeira do Hospital São Paulo. Bacharel em Esporte pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

**Daurita Paiva** – Ex-Professora-Adjunta e atual Professora Visitante da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Deborah de Alencar Oliveira Borborema** – Residente de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM).

**Debora Pallos** – Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professora-Assistente Doutora de Periodontia da Universidade de Taubaté, SP.

**Diego Gnatta** – Farmacêutico-Bioquímico e Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenador em Pesquisa Clínica em Nefrologia pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

**Dino Martini Filho** – Professor-Adjunto do Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica da Santa Casa de São Paulo.

**Edson Nogueira Alves Rodrigues** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências da Saúde “Dr. José Antônio Garcia Coutinho” da Univer-

sidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS) de Pouso Alegre, RS. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP).

**Edson Nogueira Alves Rodrigues Júnior** – Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Eduardo Cantoni Rosa** – Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) e do Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular do Hospital do Rim e Hipertensão.

**Eduardo Rubens Fernandes Távora** – *Post-Graduated Trainee in Renal Diseases*, UCLA, USA. Professor-Adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Consultor de Transplantes Renais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Eliana Biondi Medeiros Guidoni** – Professora-Assistente, Mestre e Doutora em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Médica Assistente do Serviço de Nefrologia Infantil da Santa Casa de São Paulo.

**Elisa Mieko Suemitsu Higa** – Professora-Associada da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências e Pesquisadora da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Elizabeth De Francesco Daher** – Mestre e Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora-Associada da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FAMED-UFC). Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da FAMED-UFC. Orientadora da Liga de Nefrologia da FAMED-UFC. Professora de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FAMED-UFC. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq, Nível 2.

**Elizete Keitel** – Mestre em Nefrologia e Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora-Adjunta da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Médica do Serviço de Nefrologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

**Emmanuela Bortoletto Santos dos Reis** – Médica Residente em Nefrologia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba.

**Érika Bevilaqua Rangel** – Mestrado e Doutorado em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Médica do Hospital Israelita Albert Einstein e Pós-Doutorado em andamento pelo *Interdisciplinary Stem Cell Institute*, Universidade de Miami.

**Eugenio Pacelle Queiroz Madeira** – Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor-Adjunto de Clínica Médica da C, EMC/UNI-RIO.

**Euler Pace Lasmar** – Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Diretor do Serviço de Nefrologia e Transplantes do Hospital Universitário São José e do Hospital Mater Dei. Membro da Academia Mineira de Medicina.

**Euripedes Barsanulfo Pereira** – Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Professor do Departamento de Clínica Médica, da Disciplina de Nefrologia e da Disciplina de Farmacologia Clínica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

**Fátima Costa Matias Pelarigo** – Médica Nefrologista. Coordenadora do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes.

**Fernando Antonio de Sousa Barros** – Médico-Residente do Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

**Fernando Morgadinho Santos Coelho** – Neurologista do Hospital Israelita Albert Einstein. Mestre e Doutor em Ciências e Especialista em Medicina do Sono pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). *Fellow* no Hospital Sunnybrook da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

**Francisco de Assis Rocha Neves** – Médico Nefrologista e Professor Titular de Farmacologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

**Francisco Habermann** – Professor Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

**Geraldo Bezerra da Silva Junior** – Professor Substituto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FAMED-UFC). Coorientador da Liga de Nefrologia da FAMED-UFC.

**Gianna Mastroianni Kirsztajn** – Médica Nefrologista, Professora Livre-Docente e Coordenadora do Setor de Glomerulopatias da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Gilson Fernandes Ruivo** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor-Assistente Doutor da Disciplina de Clínica Médica da Universidade de Taubaté, SP.

**Giordano Ginani** – Ex-Médico-Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**Giovana Rita Punaro** – Mestranda em Ciências pela Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Giselle Martins Gonçalves** – Pós-Doutoranda do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

**Grace Tâmara Moscoso Solorzano** – Mestre e Doutora em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Guilherme Baia Nogueira** – Iniciação Científica pela Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**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.

**Heloisa Cristina Caldas** – Bióloga pela UNESP. Mestre pela UNICAMP. Doutoranda pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Responsável Técnica do Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental (LITEX-FAMERP).

**Henrique Palomba** – Professor-Assistente de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Médico Assistente do Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Hugo Abensur** – Professor Livre-Docente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Inês Carlos da Silva** – Técnica em Análises Clínicas do Laboratório de Micologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Irene de Lourdes Noronha** – Professora-Associada. Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorado e Pós-Doutorado em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg, Alemanha. Responsável pelo Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora do Programa de Transplante de Rim, Rim-Pâncreas do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

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

**Jacqueline Costa Teixeira Caramori** – Professora Doutora da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

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

**João Batista Douverny** – Professor Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina



do ABC. Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Médico Nefrologista do Hospital Mario Covas em Santo André, SP.

**João Paulo Lian Branco Martins** – Psiquiatra e Psicanalista. Coordenador da Equipe Multiprofissional do CINE (Centro Integrado de Nefrologia), Home Dialysis Center, SP.

**Joel Claudio Heimann** – Livre-Docente e Professor-Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Jorge Neumann** – Médico Imunologista. Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Jorge Reis Almeida** – Médico do Ministério da Saúde, Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ. Mestre em Nefrologia e Doutor em Biociências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Estágio Pós-Doutoral na *Friedrich-Alexander Universität*, Erlangen-Nürnberg, Alemanha.

**José Abrão Cardeal da Costa** – Departamento de Clínica Médica, Divisão de Nefrologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

**José Eduardo Cavalcanti Teixeira** – Biólogo. Professor Titular de Patologia Clínica do Curso de Medicina e Professor Titular de Hematologia do Curso de Biomedicina da Universidade de Mogi das Cruzes. Sócio Diretor do Laboratório Local de Análises Clínicas em Bertiooga, SP.

**José Eduardo Fernandes Távora** – *Fellow in Urology by the Southwestern Medical University of Dallas*, Texas, USA. Professor Titular de Urologia da UNIFENAS, Belo Horizonte, MG. Mestre em Urologia pela CAPES/IPSEMG, Belo Horizonte, MG. Coordenador de Urologia do Hospital do IPSEMG em Belo Horizonte e em Vila da Serra, Nova Lima, MG.

**Juliano Sacramento Mundim** – Ex-Médico-Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico Nefrologista do Hospital Sítio Libanês, SP.

**Julio Toporovski** – Professor Titular de Pediatria e Livre-Docente pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e do Serviço de Nefrologia Infantil da Santa Casa de São Paulo.

**Karime Bicas Rocha Iannini** – Farmacêutica e Professora-Adjunta de Farmacotécnica do Curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

**Krasnalhia Lívia Soares de Abreu** – Acadêmica de Medicina. Membro das Liga de Nefrologia, Monitora da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina

Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FAMED-UFC). Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

**Larissa C. Vendramini** – Mestranda em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Leila Froeder** – Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Lucila Maria Valente** – Coordenadora do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Mestre e Doutora em Nefrologia pela Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Luis Lazaro Ayusso** – Professor Responsável pela Disciplina de Nefrologia do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), em Catanduva, SP. Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Título pelo Conselho Federal de Medicina em Nefrologia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP). Médico pela Universidade São Francisco (USF), de Bragança Paulista, SP. Membro do Conselho Editorial “Ciência, Pesquisa e Consciência”, Revista do Curso de Medicina da FIPA. Membro do Núcleo Docente Estruturante do Curso de Medicina da FIPA. Responsável Técnico do Serviço de Hemodiálise do Hospital São Domingos de Catanduva, SP.

**Luis Cuadrado Martin** – Professor Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

**Luís Yu** – Professor Livre-Docente em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Supervisor do Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Luiz Fernando Onuchic** – Livre-Docente e Professor-Associado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Luiz Paulo José Marques** – Professor-Associado de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). *Assistant Étranger de la Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades de l'Université René Descartes* – Paris V.

**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 de Castro** – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da Disciplina de Nefrologia da FMUSP. Médico da Unidade de Diálise

do Hospital das Clínicas da FMUSP. Coordenador da Área Médica e Pesquisa Clínica do Instituto de Nefrologia de Taubaté, SP.

**Marcelo Park** – Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Marcio Dantas** – Professor-Associado do Departamento de Clínica Médica da Divisão de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Marcus Faria Lasmar** – Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico Nefrologista do Hospital Universitário São José da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Médico Nefrologista e Intensivista do Hospital Mater Dei.

**Margaret Gori Mouro** – Técnica de Laboratório da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências e da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Maria de Fátima Santos Bandeira** – Médica Nefrologista da CDR (Clínica de Doenças Renais) do Rio de Janeiro.

**Mariana Batista Pereira** – Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Pós-Graduada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Marina Harume Imanishe** – Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital do Câncer A. C. Camargo, São Paulo.

**Mario Abbud Filho** – Professor-Adjunto da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Diretor do Centro de Transplantes de Órgãos e Tecido – Hospital de Base (FUNFARME/FAMERP), Diretor do LITEX/FAMERP e do Laboratório de Imunologia de Transplantes do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto.

**Mary Carla Estevez Diz** – Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo e do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Matheus Correa Costa** – Doutorando do Departamento de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Mauricio Younes Ibrahim** – Doutorando pela Universidade de Paris VI, França. Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Diretor da Renalle, RJ.

**Maurilo Leite Jr.** – Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ). Doutor em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ.

**Mauro José Costa Salles** – Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Professor-Assistente do Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Biologia Molecular Aplicada em Doenças Infecciosas pela Universidade de Londres, Inglaterra.

**Melani Ribeiro Custódio** – Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Colaboradora do Laboratório de Doenças Ósseas e Metabólicas da FMUSP. Médica Assistente do Departamento de Nefrologia da Universidade Federal de Uberlândia.

**Michella Soares Coelho** – Aluna de Pós-Doutorado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Miguel Moysés Neto** – Doutor em Nefrologia pela Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Nadia K. Guimarães Souza** – Mestrado e Doutorado em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Médica do Hospital Israelita Albert Einstein e Pós-Doutorado em andamento pela Universidade de Wake Forest, Universidade da Carolina do Norte.

**Natália de Albuquerque Rocha** – Acadêmica de Medicina e Membro da Liga de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

**Nélia Antunes** – Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica do Serviço de Nefrologia da UFRJ.

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

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

**Olberes Vitor Braga de Andrade** – Professor-Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal

de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Doutor em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**Oswaldo Kohlmann Junior** – Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) e do Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular do Hospital do Rim e Hipertensão.

**Oswaldo Merege Vieira Neto** – Doutor em Nefrologia pela Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Omar da Rosa Santos** – Livre-Docente de Nefrologia e Doutor em Clínica Médica. 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-RJ) e do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Pasqual Barretti** – Livre-Docente e Professor-Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

**Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna** – Médico Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Mestre em Nefrologia pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Paulo Roberto Faraco** – PhD pela Universidade de Melbourne. Nefrologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Diretor da Renale, RJ.

**Paulo Roberto Santos** – Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará. Professor-Assistente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral.

**Patricia Semedo** – Pós-Doutorado pela Disciplina de Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Pesquisadora do Departamento de Imunologia da Universidade de São Paulo.

**Pedro Jabur** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**Pedro Manoel Mendes Moraes Vieira** – Doutorando do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas IV da Universidade de São Paulo.

**Pérsia Rosistelly Bezerra de Medeiros** – Médica Plantonista do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médica Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Transplante de Fígado do HCFMUSP. Médica Assistente da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia do HCFMUSP.

Médica Nefrologista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

**Rafael Assumpção Larocca** – Doutor do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas IV da Universidade de São Paulo.

**Regina Barbosa Schroeder** – Bióloga pela Universidade de Passo Fundo (UPF). Mestre em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Programa de Pós-Graduação em Patologia (UFCSPA-PPG).

**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.

**Regina Rocco** – Professora-Assistente de Obstetrícia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

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

**Renan Magalhães Montenegro Júnior** – Doutor em Clínica Médica (Endocrinologia e Metabologia) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor-Adjunto do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

**Renato Antunes Caires** – Médico-Residente de Nefrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**Rita de Cássia Cavaglieri** – Graduada em Ciências Biomédicas pela Universidade de Santo Amaro. Mestrado em Fisiopatologia Experimental pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Roberto Jorge da Silva Franco** – Professor-Adjunto, Livre-Docente, da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP.

**Rodrigo Azevedo de Oliveira** – Ex-Médico-Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutorando em Nefrologia pela FMUSP.

**Rodrigo Bueno de Oliveira** – Professor Responsável pela Disciplina de Nefrologia da Universidade de Santo Amaro. Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**Rodrigo José Ramalho** – Médico Nefrologista do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto. Médico Assistente do Pronto-Socorro da Faculdade de



Medicina de São José do Rio Preto. Doutorando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Rodrigo Silva Quintela Soares** – Mestre em Urologia pela Universidade de Paris XII, França. *Fellow* em Urologia pelo Hospital Henri Mondor e Hospital Bichat, Paris, França. Coordenador de Laparoscopia Urológica do Hospital do IPSEMG, Belo Horizonte, MG.

**Rogério Baumgratz de Paula** – Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Professor-Associado da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. *Ex-Fellow* do Departamento de Fisiologia Renal da Universidade do Mississippi, MS, EUA.

**Ronaldo Roberto Bergamo** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). *Ex-Fellow* em Nefrologia pela Universidade da Califórnia, Los Angeles, Estados Unidos.

**Rosa Maria Portella Moreira** – Professora-Adjunta de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Rosilene Motta Elias** – Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). *Fellowship* no Serviço de Nefrologia do *Toronto General Hospital*, Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

**Roxana de Fátima Camelo de Albuquerque** – Médica Residente de Nefrologia do Hospital Estadual Mario Covas e do Hospital de Ensino Padre Anchieta. Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC.

**Rui Alberto Gomes** – Médico Especialista em Nefrologia e Medicina Intensiva. MBA em Gestão e Economia da Saúde e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Médico Nefrologista do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes. Professor de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes.

**Samirah Abreu Gomes** – Mestrado e Doutorado em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Pós-Doutorado em andamento pelo *Interdisciplinary Stem Cell Institute*, Universidade de Miami.

**Sávio Ananias Agresta** – Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Responsável Técnico da Nefroclínica Ltda., Unaí, MG.

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

MBA em Gestão e Economia da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**Sílvia Maria de Oliveira Titan** – Doutora 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.

**Sônia Maria Holanda Almeida Araújo** – Mestre em Medicina Clínica e Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FAMED-UFC). Professora da Disciplina de Nefrologia da FAMED-UFC. Responsável pelo Ambulatório de Distúrbio Mineral e Ósseo na DRC do Hospital Universitário Walter Cantídio da FAMED-UFC.

**Suzimar Rioja** – Mestre em Nefrologia. Médica da Unidade Docente Assistencial de Nefrologia, com atuação na Área de Transplante Renal, do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Tais Tinucci** – Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Docente da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo. Orientadora da Pós-Graduação em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Talat Alp Ikizler** – *Department of Medicine, Division of Nephrology*, Vanderbilt University Medical Center.

**Tarcio Teodoro Braga** – Doutorando do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

**Thiago Gomes Romano** – Médico Especialista em Nefrologia. Residente em Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Tiago Nogueira Spinosa** – Acadêmico do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva, SP.

**Valderez Raposo de Mello** – Professora-Adjunta de Pediatria do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa 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 de Pâncreas-Rim do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS.

**Vanda Benini** – Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doutora em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Professora-Assistente da FCMSCSP. Chefe do Serviço de Nefrologia Infantil da Santa Casa de São Paulo. Coordenadora dos Transplantes Renais Pediátricos da Santa Casa de São Paulo.

**Verônica Torres da Costa** – Doutorado em Nefrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**Vicente de Paulo Castro Teixeira** – Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Pós-Doutorado pela *Ludwig-Maximilians Universitaet Muenchen*. Médico Nefrologista e Pesquisador da UNIFESP-EPM.

**Vitor Galvão Moura Pereira** – Médico-Residente de Nefrologia do Hospital Estadual Mario Covas e do Hospital de Ensino Padre Anchieta. Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC.

**Viktoria Woronik** – Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora-Assistente Doutora da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Vinicius Gutierrez Parise** – Acadêmico do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva, SP.

**Viviane Barcellos Menon** – Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia, Mestre em Ciências e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Viviane Campos Ponciano** – Médica Nefrologista do Serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Goiana, Goiás. Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Vladimir Antunes Silva Nascimento** – Médico-Residente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC.

**Wagner Martignoni de Figueiredo** – Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal Fluminense. Professor-Associado de Clínica Médica C, EMC/UNI-RIO.

**Yvoty Alves dos Santos Sens** – Professora-Adjunta da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe da Clínica de Nefrologia da Santa Casa de São Paulo.

# PREFÁCIO



É com grande prazer que recebo, como Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia, a incumbência de prefaciar o volume número 11 do livro "Atualidades em Nefrologia 11". Esta série iniciou-se em 1988, e desde então se tornou sucesso absoluto e presença obrigatória nas estantes dos nefrologistas, dos residentes aos professores mais experientes. Nos seus diversos capítulos autores brasileiros e estrangeiros têm a oportunidade de apresentar dados próprios e rever temas em que pesquisam ou militam clinicamente. O resultado final tem sido consistente, um painel atual, interessante e profundo dos diferentes aspectos da doença renal ou de outras áreas de conhecimento com intersecção em nossa especialidade, representando praticamente todos os grupos de pesquisa ativos em Nefrologia em nosso país. Com o passar dos anos, o número de capítulos foi aumentando e nesta edição alcança a marca de 78 excelentes textos, selecionados entre um número ainda maior de documentos enviados. Ouso afirmar que este aumento de material reflete a evolução quantitativa e qualitativa da pesquisa em nosso meio.

Não é fácil manter viva e com qualidade uma iniciativa deste porte. O mérito indiscutível é de um grupo de coordenadores, os colegas Helga Maria Mazzarolo Cruz, Rui Toledo Barros e Gianna Mastroianni Kirsztajn, capitaneados pela férrea determinação e incansável dedicação do Professor Jenner Cruz, pai incontestado desta obra. A eles, e aos colaboradores que permitiram a composição deste livro, o nosso agradecimento, pela partilha de um bem extremamente precioso, o conhecimento.

Aproveitem o livro!

**Emmanuel A. Burdmann**

# APRESENTAÇÃO



Temos o prazer de apresentar mais um livro da série Atualidades em Nefrologia com 78 capítulos e 160 colaboradores.

Nossa finalidade sempre foi tornar este livro aberto a todos os nefrologistas ou interessados na Nefrologia, sejam ou não médicos. Para cumprir este desejo enviamos 300 cartas para ex-colaboradores, principais centros nefrológicos brasileiros e, pelo menos, dois nefrologistas em cada estado do Brasil, dando preferência a membros de diretorias regionais ou de portadores de título de especialista.

Para que todos ficassem cientes que estávamos iniciando esta edição e pudessem colaborar, além dessas cartas, o jornal eletrônico da Sociedade Brasileira de Nefrologia: Acontece na Nefrologia, a nosso pedido, emitiu convites semanais, por alguns meses, a todos leitores pedindo sugestões de capítulos.

Recebemos 158 sugestões e, para evitar injustiças, resolvemos convidar todos para colaborar, fazendo uma seleção unicamente por meio do prazo máximo de entrega do capítulo pronto. Dos 79 capítulos recebidos tivemos de eliminar dois, sobraram 77, aos quais tomei a liberdade de acrescentar recentemente, com a aquiescência dos outros coordenadores, mais um, de número 1.

Ler e avaliar os temas, uniformizar as referências, tornar a ler após a primeira revisão, ler após a primeira impressão e fazer o índice remissivo gastaram mais de oito meses de trabalho diário e estafante. Entregar o livro pronto, dentro do prazo, é a nossa recompensa.

O livro tem capítulos excelentes, abrangendo vários setores da Nefrologia, que servirão de ensinamento e apoio a todos que lerem e procurarem.

Como das últimas vezes a Empresa de Biotecnologia Genzyme do Brasil está patrocinando este livro adquirindo boa parte desta edição, para doação e desde o primeiro volume desta série contamos com a importante equipe da Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda. para fazer um livro uniforme, muito bem revisado e de excelente impressão.

Agradecemos a colaboração dos membros do Departamento de Nefrologia Clínica e principalmente de todos nossos colegas da Coordenação: Helga Maria Mazarolo Cruz, Gianna Mastroianni Kirsztajn e Rui Toledo Barros.

Jenner Cruz

# CONTEÚDO



## SEÇÃO 1

### PERSPECTIVAS EM NEFROLOGIA

1. NÉFRON, UNIDADE FUNDAMENTAL DO RIM, FATO OU FICÇÃO..... 3  
Jenner Cruz
2. RESTRIÇÃO DE SAL NO PERÍODO PERINATAL: UM NOVO MODELO DE PROGRAMAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA NA VIDA ADULTA ..... 6  
Armando Ferreira Vidonho Junior  
Michella Soares Coelho  
Joel Claudio Heimann
3. NEFROTOXICIDADE AGUDA PELA CICLOSPORINA E POLIMORFISMOS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA, ÓXIDO NÍTRICO SINTETASE, ENDOTELINA E CICLOFILINA..... 12  
Grace Tamara Moscoso Solorzano  
Gianna Mastroiani Kirsztajn
4. TRANSIÇÃO EPITELIO-MESENQUIMAL: É POSSÍVEL REVERTER A FIBROSE RENAL? ..... 16  
Patricia Semedo  
Matheus Correa Costa  
Niels Olsen Saraiva Câmara
5. ADIPOCINA NAS DOENÇAS RENAIS..... 25  
Pedro Manoel Mendes Moraes Vieira  
Rafael Assumpção Larocca  
Niels Olsen Saraiva Câmara
6. CÉLULAS RENAIIS PROGENITORAS: DA EMBRIOGÊNESE À APLICABILIDADE TERAPÊUTICA ..... 34  
Érika Bevilaqua Rangel  
Nadia K. Guimarães Souza  
Samirah Abreu Gomes
7. PERSPECTIVAS DO USO DA TERAPIA CELULAR NO TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA ..... 42  
Heloisa Cristina Caldas  
Mario Abbud Filho
8. CÉLULAS-TRONCO E DOENÇAS RENAIIS..... 46  
Irene de Lourdes Noranha  
Rita de Cássia Cavaglieri  
Rodrigo José Ramalho

## SEÇÃO 2

### FISIOLOGIA RENAL

9. ASPECTOS CLÍNICOS DA HIPOCALCEMIA E DA HIPERCALCEMIA ..... 59  
Claudia Maria de Barros Helou
10. AVALIAÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR DURANTE A GRAVIDEZ..... 65  
Luiz Paulo José Marques  
Regina Rocco  
Omar da Rosa Santos
11. HIPONATREMIA INDUZIDA POR DROGAS – DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ÁGUA ..... 70  
Antonio José Barros Magaldi

12. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA:  
110 ANOS APÓS A DESCOBERTA DA  
RENINA..... 79  
Alessandra Menezes Campos  
Karime Bicas Rocha Iannini  
Francisco de Assis Rocha Neves

### SEÇÃO 3

#### NEFROLOGIA INTENSIVA/INTERVENCIONISTA

13. CUIDADOS RENAIIS EM UNIDADE  
DE TERAPIA INTENSIVA ..... 97  
Nilzete Liberato Bresolin  
Julio Toporovski
14. NOVOS BIOMARCADORES E NOVOS  
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS NA  
LESÃO RENAL AGUDA..... 105  
Nilzete Liberato Bresolin  
Maria de Fátima Santos Bandeira
15. NOVAS CLASSIFICAÇÕES RIFLE E  
AKIN: FATORES PREDITORES DE  
GRAVIDADE DA LESÃO RENAL  
AGUDA..... 110  
Krasnalhia Livia Soares de Abreu  
Geraldo Bezerra da Silva Júnior  
Elizabeth De Francesco Daher
16. ANESTÉSICO E DISFUNÇÃO RENAL  
AGUDA..... 119  
Roxana de Fátima Camelo de Albuquerque  
Vitor Galvão Moura Pereira  
Ronaldo Roberto Bergamo
17. FISIOPATOGENIA DA RESPOSTA  
INFLAMATÓRIA NA LESÃO RENAL  
AGUDA SÉPTICA..... 125  
Giselle Martins Gonçalves  
Tarcio Teodoro Braga  
Niels Olsen Saraiva Câmara
18. REPOSIÇÃO VOLÊMICA BASEADA  
EM EVIDÊNCIAS NA LESÃO  
RENAL AGUDA..... 132  
Henrique Palomba  
Vladimir Antunes Silva Nascimento

### SEÇÃO 4

#### NEFROLOGIA CLÍNICA

19. O QUE O NEFROLOGISTA PRECISA  
SABER SOBRE FIBROSE SISTÊMICA  
NEFROGÊNICA ..... 137  
Juliano Sacramento Mundim  
Rodrigo Azevedo de Oliveira  
Giordano Ginani

20. ALTERAÇÕES RENAIIS PELO USO  
DE ANABOLIZANTES..... 143  
Natália de Albuquerque Rocha  
Geraldo Bezerra da Silva Junior  
Elizabeth De Francesco Daher
21. INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO  
NOS IDOSOS..... 150  
Luiz Paulo José Marques  
Rosa Maria Portella Moreira  
Omar da Rosa Santos
22. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS  
ALTERAÇÕES RENAIIS ASSOCIADAS  
À OBESIDADE..... 155  
Maurilo Leite Jr.  
Beatriz A. Penedo Leite  
Nélia Antunes
23. VACINAÇÃO EM NEFROPATAS E  
TRANSPLANTADOS RENAIIS..... 159  
Mauro José Costa Salles  
Pedro Jabur  
Yvoty Alves dos Santos Sens
24. CHÁ-VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*)  
E O RIM ..... 168  
Luis Lazaro Ayusso  
Vinicius Gutierrez Parise  
Tiago Nogueira Spinosa
25. SOLVENTES: EXPOSIÇÃO  
OCUPACIONAL E DOENÇA RENAL.... 176  
João Batista Douverny  
Daniel Rinaldi dos Santos  
Ronaldo Roberto Bergamo
26. GLOMERULONEFRITE  
MEMBRANOPROLIFERATIVA  
PRIMÁRIA: ASPECTOS CLÍNICOS  
E EVOLUTIVOS ..... 181  
Valderez Raposo de Mello  
Olberes Vitor Braga de Andrade  
Dino Martini Filho
27. NEFRITE LÚPICA EM  
PACIENTES DO SEXO  
MASCULINO ..... 190  
Aline Lazara Resende  
Sílvia Maria de Oliveira Titan  
Viktoria Woronik
28. IMPACTO DA INSUFICIÊNCIA  
RENAL AGUDA NA SOBREVIDA  
A LONGO PRAZO..... 195  
Mariana Batista Pereira  
Regina Célia R. Moraes Abdulkader



29. GLOMERULOPATIA ESQUISTOSSOMÓTICA.....	201	38. RINS, OLHOS E SISTEMA DE CLAUDINAS: SÍNDROME FAMILIAL COMPOSTA DE HIPOMAGNESEMIA COM HIPERCALCIÚRIA E NEFROCALCINOSE ASSOCIADA À RETINOPATIA.....	279
Gianna Mastroianni Kirsztajn Lucila Maria Valente		Jorge Reis Almeida	
30. NEFROTOXICIDADE POR DROGAS ANTINEOPLÁSICAS.....	206	39. CARAMBOLA E NEFROPATIA PELO OXALATO .....	284
Benedito Jorge Pereira Marina Harume Imanishe		Miguel Moysés Neto Oswaldo Meregê Vieira Neto Marcio Dantas	
31. O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NA NEFROPATIA DIABÉTICA.....	218	40. FATORES DIETÉTICOS NA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA .....	291
Adelson Marçal Rodrigues Guilherme Baia Nogueira Elisa Mieko Suemitsu Higa		Larissa C. Vendramini Alessandra Calábria Baxmann Ita Pfeferman Heilberg	
32. ESTRESSE OXIDATIVO E A FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA.....	224	41. USO DE FÁRMACOS EM INSUFICIÊNCIA RENAL.....	298
Margaret Gori Mouro Giovana Rita Punaro Elisa Mieko Suemitsu Higa		Eurípides Barsanulfo Pereira	
33. RIM E OBESIDADE .....	229	42. CONTRIBUIÇÕES DOS MODELOS ANIMAIS AO ENTENDIMENTO DA PATOGENESE DAS DOENÇAS RENAIS POLICÍSTICAS .....	308
Omar da Rosa Santos Eugenio Pacelle Queiroz Madeira Wagner Martignoni de Figueiredo		Andressa Godoy Amaral Luiz Fernando Onuchic	
34. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO .....	252	<b>SEÇÃO 5</b>	
Eduardo Rubens Fernandes Távora José Eduardo Fernandes Távora Rodrigo Silva Quintela Soares		<b>DOENÇA RENAL CRÔNICA</b>	
35. DOENÇA DE ALZHEIMER E O RIM DO IDOSO .....	257	43. EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO AO DOENTE RENAL CRÔNICO.....	325
Jenner Cruz Helga Maria Mazzarolo Cruz Rui Alberto Gomes		João Paulo Lian Branco Martins Carmen Tzanno Branco Martins	
36. AS BASES GENÉTICAS DAS DOENÇAS GLOMERULARES .....	264	44. MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	332
Gianna Mastroianni Kirsztajn Vicente de Paulo Castro Teixeira		Caroline Perozini Debora Pallos Gilson Fernandes Ruivo	
37. INIBIÇÃO DA LIBERAÇÃO DE RENINA DAS CÉLULAS DO APARELHO JUSTAGLOMERULAR PELO SOTALOL E PELO ALISQUIRENO.....	273	45. MICROALBUMINÚRIA: FATOR DE RISCO DE DOENÇA RENAL E CARDIOVASCULAR .....	344
Jenner Cruz Silvana Kesrouani Rui Alberto Gomes		Roberto Jorge da Silva Franco Francisco Habermann Luis Cuadrado Martin	

46. INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA COMO NOVO MECANISMO DE DESNUTRIÇÃO EM PACIENTES EM DIÁLISE CRÔNICA ....	349
José Abrão Cardeal da Costa Talat Alp Ikizler	
47. EXERCÍCIO FÍSICO E DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	356
Tais Tinucci Daniele Cristina Bosco Aprile Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz	
48. MARCADORES DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA NÃO DIALÍTICA: IMPORTÂNCIA DOS VÁRIOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO.....	362
Deborah de Alencar Oliveira Borborema Mariana Batista Pereira Mary Carla Estevez Diz	
49. MIOCARDIOPATIA URÊMICA.....	368
Melani Ribeiro Custódio	
50. TRATAMENTO CONSERVADOR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ESTÁGIOS II A IV .....	377
Rejane de Paula Meneses Bernardes Emmanuela Bortoletto Santos dos Reis	
51. CONTROLE GLICÊMICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	385
Fernando Antonio de Sousa Barros Elizabeth De Francesco Daher Renan Magalhães Montenegro Júnior	
52. PAPEL DAS REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DA ESPIRITUALIDADE/ RELIGIOSIDADE NO ENFRENTAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	392
Sávio Ananias Agresta	
53. DOENÇA CARDIOVASCULAR EM RENAIIS CRÔNICOS.....	401
Rogério Baumgratz de Paula Carlos Alberto de Oliveira Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna	

## SEÇÃO 6

### LITÍASE RENAL

54. OBESIDADE, CIRURGIA BARIÁTRICA E LITÍASE RENAL .....	415
Viviane Barcellos Menon Leila Froeder Ita Pfeferman Heilberg	

## SEÇÃO 7

### MÉTODOS DIALÍTICOS

55. OVO NA DESNUTRIÇÃO DE PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE .....	423
Jenner Cruz Fátima Costa Matias Pelarigo Altair Oliveira de Lima	
56. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE ENTRE PACIENTES DE BAIXA RENDA EM HEMODIÁLISE .....	428
Paulo Roberto Santos	
57. PAPEL ATUAL DA HEMOFILTRAÇÃO VENOVENOSA CONTÍNUA COMO FERRAMENTA TERAPÊUTICA NA SEPSE .....	435
Thiago Gomes Romano Marcelo Park	
58. AMILOIDOSE RELACIONADA À DIÁLISE.....	440
Sônia Maria Holanda Almeida Araújo Geraldo Bezerra da Silva Junior Elizabeth De Francesco Daher	
59. DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA.....	448
Daniela Ponce André Luís Balbi	
60. VITAMINA D E RISCO DE MORTALIDADE EM DIÁLISE .....	455
Manuel Carlos Martins de Castro	
61. PAPEL DA UREIA, DA CREATININA E DA INULINA NA DETERMINAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E NOSSA EXPERIÊNCIA COM A CISTATINA C DURANTE A HEMODIÁLISE.....	460
Jenner Cruz José Eduardo Cavalcanti Teixeira Rui Alberto Gomes	
62. TRATAMENTO DAS PERITONITES EM DIÁLISE PERITONEAL .....	465
Pasqual Barretti Jacqueline Costa Teixeira Caramori	
63. ANÁLISE CRÍTICA DOS TIPOS DE HEMODIALISADORES PARA TRATAMENTO DE PACIENTES EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE.....	473
Hugo Abensur	



64. HIPERTENSÃO INTRADIALÍTICA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO .....	476
Caroline A. Martins Paulo Roberto Faraco Mauricio Younes Ibrahim	
65. CONVULSÃO EM DIÁLISE .....	484
Rosilene Motta Elias Fernando Morgadinho Santos Coelho	
66. HIPERCALEMIA EM DIÁLISE .....	488
Rosilene Motta Elias Pérsia Rosistelly Bezerra de Medeiros	
67. TRATAMENTO DA ÁGUA PARA HEMODIÁLISE: NOVAS PERSPECTIVAS .....	493
Renato Antunes Caires Rodrigo Bueno de Oliveira	
68. FATORES PREDITIVOS DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM CÂNCER.....	500
Henrique Palomba Verônica Torres da Costa e Silva Luis Yu	

### SEÇÃO 8

#### TRANSPLANTE

69. INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA EM TRANSPLANTE RENAL: AVALIAÇÃO DE UMA DÉCADA.....	507
Suzimar Rioja Daurita Paiva Inês Carlos da Silva	
70. NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO: PREVENÇÃO OU TRATAMENTO? .....	513
Euler Pace Lasmar Marcus Faria Lasmar Adalberto Fernandes Nogueira	
71. REJEIÇÃO AGUDA EM TRANSPLANTE RENAL: DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DE BANFF AO DIAGNÓSTICO MOLECULAR .....	519
Viviane Campos Ponciano Alvaro Pacheco e Silva Filho Niels Olsen Saraiva Câmara	
72. COMÉRCIO DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTE: FATO OU FICÇÃO?.....	526
Mario Abbud Filho Valter Duro Garcia	

### SEÇÃO 9

#### NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

73. CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO URINÁRIA E VULVOVAGINITE EM CRIANÇAS.....	533
Eliana Biondi Medeiros Guidoni Julio Toporovski Vanda Benini	
74. OPÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA.....	538
Valderez Raposo de Mello Maira Tinte Rodrigues Olberes Vitor Braga de Andrade	
75. INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS.....	549
Regina Barbosa Schroeder Elizete Keitel Jorge Neumann	
76. DIABETE APÓS O TRANSPLANTE RENAL: FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO E CONSEQUENCIAS.....	556
Diego Gnatta Elizete Keitel Valter Duro Garcia	

### SEÇÃO 10

#### HIPERTENSÃO ARTERIAL

77. O AMBIENTE PERINATAL NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	569
Edson Nogueira Alves Rodrigues Júnior Edson Nogueira Alves Rodrigues Michella Soares Coelho	
78. ESTRATÉGIA ANTI-HIPERTENSIVA NA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	577
Eduardo Cantoni Rosa Osvaldo Kohlmann Junior	
ÍNDICE REMISSIVO .....	589

NÉFRON, UNIDADE FUNDAMENTAL DO RIM,  
FATO OU FICÇÃO

# SEÇÃO 1

**Perspectivas em Nefrologia**



# NÉFRON, UNIDADE FUNDAMENTAL DO RIM, FATO OU FICÇÃO

Jenner Cruz



## INTRODUÇÃO

Pretendo mostrar que o néfron não pode ser considerado a unidade fundamental ou funcional dos rins, porque esse conceito se baseia em esquemas hipotéticos, decorrentes de dissecções renais incompletas dos rins e que os néfrons não agem isoladamente e sim em conjunto, sob o controle do sistema nervoso central.

## IRRIGAÇÃO DO NÉFRON

Em 1924, Braus criou o conceito de néfron, como unidade fundamental do rim<sup>1</sup>, ensinamento que aprendemos em 1951, quando tivemos o primeiro curso de Nefrologia (Moléstias Renais e Hipertensivas) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Na 8ª edição de 2007, do tratado sobre Nefrologia do Schrier<sup>2</sup> e na 8ª edição de 2008, do tratado sobre Nefrologia do Brenner<sup>3</sup>, vemos que ambos mudaram o adjetivo, de fundamental para funcional: *the functional unit of the kidney in the nephron*<sup>2,3</sup>.

O suprimento sanguíneo do néfron foi estudado por vários autores, entre os quais Pai<sup>4</sup> e Oliver<sup>5</sup>. Estes estudos possibilitaram a Homer Smith<sup>6</sup>, em 1951, e a Pitts<sup>7</sup>, em 1963, a desenharem suas famosas figuras que foram bastante reproduzidas (Fig. 1.1)<sup>8-10</sup>, embora suprimida em edição posterior<sup>11</sup>. Por meio dela entendia-se que a arteríola eferente de néfrons corticais<sup>6,7</sup>, ou justamedulares<sup>7</sup>, eram responsáveis por irrigar o restante do néfron: túbulo proximal, alça de Henle e túbulo distal, mas não os túbulos coletores. Nesses esquemas cada néfron era responsável pela reabsorção e secreção do que fora filtrado por seu glomérulo. Porém estudos anteriores de Trueta *et al*<sup>12</sup> já permitiam que tivéssemos dúvidas a esse respeito.

Na década de 1970, foi criado um método mais preciso para a investigação da circulação renal, por meio de exame microscópico dos rins após a injeção de *silicone-*

*-rubber*, ou outro meio especial, a partir do início da arteríola eferente<sup>13,14</sup>. Por esse método, Beeuwkes e Bonventre mostraram que as arteríolas eferentes de glomérulos corticais vão irrigar apenas parte de seus túbulos proximal e distal, bem como parte de seus glomérulos vizinhos. A parte inferior de seus túbulos e a alça de Henle são irrigados por eferentes de glomérulos mais interiores, de modo que todos os plexos capilares peritubulares se misturam e que o filtrado glomerular de cada glomérulo é trabalhado por sangue proveniente de vários glomérulos<sup>13,14</sup>. Esses estudos foram feitos em cães, mas como Goldblatt já havia ensinado: *the dog and not the rat, should therefore be the animal of choice for investigations*<sup>15</sup>, ou o que se prova em ratos é válido para ratos, o que se prova em cães é válido para cães e o que se prova no homem é válido para o homem. Após quatro anos de busca, eles conseguiram um rim humano, fruto de uma tentativa de transplante renal malsucedida, e provaram que a circulação renal humana era igual à dos cães<sup>16</sup>. Essas experiências foram financiadas pelo laboratório Hoechst, que fez um filme para divulgação. Os alunos de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes o assistiram por vários anos. Um novo método de estudo, tomografia microcomputadorizada, em três dimensões confirmou em ratos esta distribuição de arteríolas eferentes<sup>17</sup>.

**Primeira conclusão: os néfrons agem em conjunto e a urina elaborada por cada um é proveniente de néfrons distintos.**

## INERVAÇÃO DOS RINS

O rim é bem suprido por nervos. Estes entram nos rins seguindo cinco artérias segmentares, subsidiárias das artérias renais, que dividem cada rim em cinco segmentos: apical superior, anterossuperior, anteroinferior,

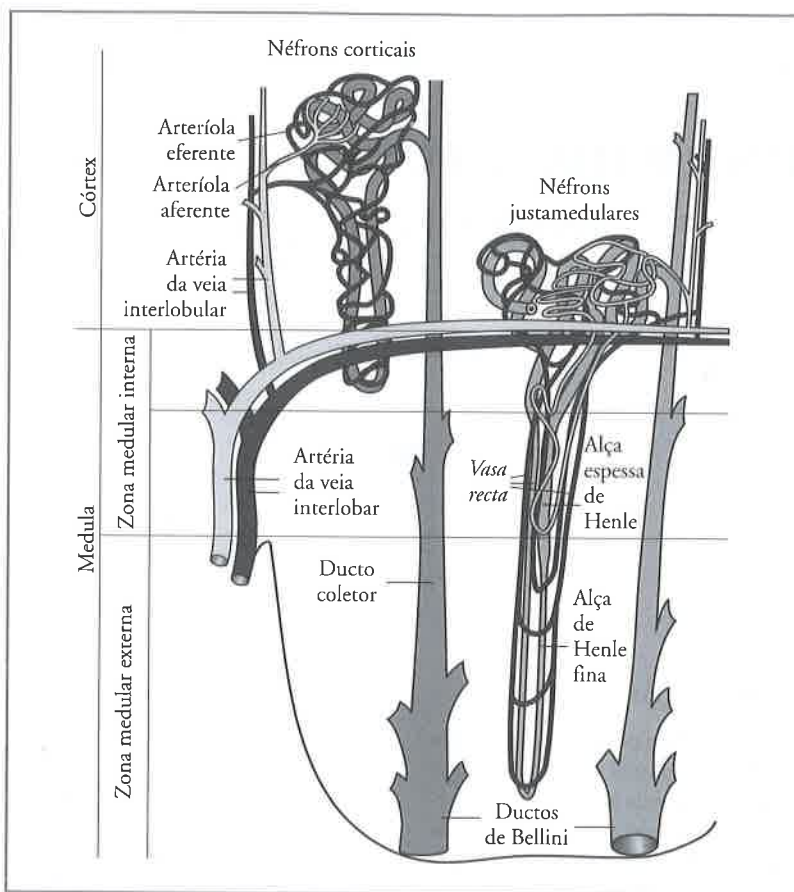


Figura 1.1 – Esquema de suprimento sanguíneo em néfrons corticais e justamedulares<sup>7</sup>.

posterior e inferior<sup>18-20</sup>; entretanto, os nervos sensitivos não seguem esse trajeto, eles seguem os ramos arteriais que irrigam a cápsula dos rins e acompanham seus raminhos que se infiltram na superfície externa do córtex renal. Em algumas enfermidades, como na pielonefrite difusa aguda<sup>20</sup>, pequenos abscessos formam-se no córtex, junto à cápsula e a esses pequenos nervos. A punho-percussão da região lombar, que no Brasil denominamos sinal de Giordano<sup>21</sup>, torna-se muito dolorosa. Quando os rins aumentam, ficam grandes, algumas vezes com o dobro de seu tamanho normal e extremamente pálidos, como ocorre na síndrome nefrótica<sup>22,23</sup>, “o grande rim branco” de Fahr<sup>24</sup>, ou no rim policístico, os pacientes têm a sensação de peso local e a punho-percussão é pouco dolorosa ou mesmo indolor. Como os nervos sensitivos entram apenas na cápsula e não no interior dos rins, costumamos dizer que os rins não doem, mas sabemos que sua cápsula pode doer. Os ureteres que são profusamente inervados recebem nervos sensitivos<sup>20,25</sup>. Por esse motivo as cólicas renais deveriam se chamar cólicas ureterais<sup>26</sup>.

Os nervos que entram nos rins, sob a forma de um plexo ao redor dos vasos e túbulos renais, provêm de várias fontes: o plexo celíaco, os nervos esplâncnicos torácico e lombar superior e os plexos intermesentérico (aórtico) e hipogástrico superior<sup>20</sup>. As fibras desses nervos

seriam autonômicas (simpáticas), originárias de gânglios do tronco simpático paravertebral, localizados entre a 12<sup>a</sup> torácica e a 2<sup>a</sup> lombar<sup>8,20,22</sup> e parassimpáticas, fibras colinérgicas, porque se coram com corantes para acetilcolinesterase<sup>26</sup>. Porém, enquanto o estímulo de nervos simpáticos libera catecolaminas e causa vasoconstrição, o estímulo do nervo vago e dos nervos pélvicos (sabidamente parassimpáticos) não causa nenhum efeito na função renal<sup>9</sup>. Portanto, apenas nervos autonômicos simpáticos penetram no rim através do hilo renal<sup>2,20,22</sup>.

Até recentemente se acreditava que os nervos simpáticos eram apenas eferentes (nome que se dá aos nervos que saem do cérebro em direção a outros órgãos ou tecidos<sup>9</sup>). Porém, novos estudos vêm demonstrando que as fibras simpáticas são eferentes e aferentes, isto é o cérebro coordena muitas funções renais (como a liberação de renina e de catecolaminas, o volume da diurese e a excreção e secreção de eletrólitos) e recebe informações de como essas ações estão evoluindo<sup>9,28-31</sup>.

**Segunda conclusão: as ações dos néfrons são coordenadas pelo cérebro através do sistema nervoso simpático.**

**Conclusão final: a afirmação de que o néfron é a unidade fundamental do rim é um mito.**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braus H (ed). *Anatomie des Menschen*. Julius Springer: Berlin, vol 2, 1924, pp 350-351.
2. Reilly RF Jr, Bulger RE, Krizw W. Structural-functional relationships in the kidney. In Schrier RW (ed). *Kidney & Urinary Tract*, 8<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, vol 1, 2007, pp 2-53.
3. Madsen KM, Nielsen S, Tisher CC. Anatomy of the kidney. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders-Elsevier: Philadelphia, vol 1, 2008, pp 25-90.
4. Pai HC. Dissection of nephrons from the human kidney. *J Anat* 1935; 69(Pt 3): 344-349.
5. Oliver J (ed). *Architecture of the Kidney in Chronic Bright's Disease*. Paul B Hoeber: New York, 1939.
6. Smith HW (ed). *The Kidney, Structure and Function in Health and Disease*. Oxford University Press: New York, 1951, pp 13.
7. Pitts RF (ed). *Physiology of the Kidney and Body Fluids An Introductory Text*. Year Book Medical Publishers: Chicago, 1963, pp 8.
8. Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 2<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1988, pp 3.
9. Gilmore JP (ed). *Renal Physiology*. Williams & Wilkins: Baltimore, 1972, pp 6, 9-10.
10. Smith DR (ed). *General Urology*, 10<sup>th</sup> ed. Lange: California, 1981, pp 5.
11. Monteiro JL, Helou CMB. Circulação renal. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 4<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003, pp 20-29.
12. Trueta J, Barclay AE, Daniel PM *et al.* (eds). *Studies on the Renal Circulation*. Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1947.
13. Beeuwkes R 3<sup>rd</sup>. Efferent vascular patterns of early vascular-tubular relations in the dog kidney. *Am J Physiol* 1971; 221: 1361-1374.
14. Beeuwkes R 3<sup>rd</sup>, Bonventre JV. Tubular organization and vascular-tubular relations in the dog kidney. *Am J Physiol* 1975; 229: 695-713.
15. Goldblatt H. Pathogenesis of malignant hypertension. *Circulation* 1957; 16: 697-699.
16. Beeuwkes R 3<sup>rd</sup>. The vascular organization of the kidney. *Ann Rev Physiol* 1980; 42: 531-542.
17. Garcia-Sanz A, Rodriguez-Barbero A, Bentley MD *et al.* Three-dimensional microcomputed tomography of renal vasculature in rats. *Hypertension* 1998; 31(1 Pt 2): 440-444.
18. Graves FT. The anatomy of the intrarenal arteries and its application to segmental resection of the kidney. *Br J Surg* 1954; 42: 132-139.
19. Boijesen E. Angiographic studies of the anatomy of single and multiple renal arteries. *Acta Radiol Suppl* 1959; 183: 1-135.
20. Netter FH. *Kidneys, Ureters and Urinary Bladder. The Ciba Collection of Medical Illustrations*. Library of Congress Catalogue: New York, 1973, pp 16, 27-29, 190.
21. Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM (eds). *Nefrologia*, 2<sup>nd</sup> ed. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 78.
22. Allen AC (ed). *The Kidney, Medical and Surgical Diseases*. Grune & Stratton: New York, 1951, pp 46, 154.
23. Hepinstall RH (ed). *Pathology of the Kidney*, 2<sup>nd</sup> ed. Little, Brown and Co: Boston, 1974, vol 1, pp 518.
24. Fahr T. Pathologische anatomia des morbus Brightii. In Henke F, Lubarsh O (eds). *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, vol 6. Springer-Verlag: Berlin, 1925.
25. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA *et al.* Spontaneous electrical and Ca<sup>2+</sup> signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 509-515.
26. Holmlund D. The pathophysiology of ureteral colic. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1983; 75: 25-27.
27. McKenna OC, Angelakos ET. Acetylcholinesterase-containing nerve fibers in the canine kidney. *Circ Res* 1968; 23: 645-651.
28. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.
29. Barajas L, Liu L. The renal nerves in the newborn rats. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 657-666.
30. Reinecke M, Forssmann WG. Neuropeptide (neuropeptide Y, neurotensin, vasoactive intestinal polypeptide, substance P, calcitonin gene-related peptide, somatostatin) immunohistochemistry and ultrastructure of renal nerves. *Histochemistry* 1988; 89: 1-9.
31. Stella A. The kidney as a sensor: functional evidence. *J Hipertens Suppl* 1992; 10: S113-S119.

# 2

## RESTRIÇÃO DE SAL NO PERÍODO PERINATAL: UM NOVO MODELO DE PROGRAMAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA NA VIDA ADULTA

Armando Ferreira Vidonho Junior

Michella Soares Coelho

Joel Claudio Heimann



### INTRODUÇÃO

Houve um importante aumento da prevalência de obesidade na população mundial nas últimas duas décadas<sup>1</sup>. Hoje se sabe que cerca de 50% dos adultos nos Estados Unidos e Reino Unido se encontram acima do peso, ou seja, com índice de massa corporal (IMC) acima de 25kg/m<sup>2</sup>. Este dado torna-se mais alarmante se lembrarmos que a obesidade é um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de síndrome metabólica, um conjunto que abrange *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e dislipidemia<sup>1</sup>.

Para melhor compreensão da dimensão deste problema, basta ver um estudo recente no qual foi verificado que a prevalência global de *diabetes mellitus* em 2000 já atingia 2,8% da população mundial, ou seja, 171 milhões de habitantes<sup>2</sup>. O mais preocupante deste estudo é uma estimativa feita pelos autores para 2030, quando o número de diabéticos será de 4,4% da população mundial, aproximadamente 366 milhões de habitantes, caso não sejam tomadas medidas eficientes para reverter esta realidade<sup>2</sup>. Estes dados indicam que o termo “epidemia de diabetes” não só é uma realidade, como também pode representar, no futuro, um dos maiores desafios a ser enfrentado pela comunidade científica e pelas autoridades responsáveis pelas políticas de saúde pública.

Diversas causas têm sido relacionadas ao aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica e, neste contexto, uma das hipóteses mais fascinantes é a influência exercida pelo ambiente perinatal sobre o aparecimento de doenças na vida adulta<sup>3</sup>.

Este capítulo tem como foco principal discutir esta hipótese no contexto da síndrome metabólica. Destaque será dado ao esclarecimento de alguns conceitos, como o da programação fetal, o desenvolvimento de um novo modelo experimental que associa restrição de sal no ambiente perinatal e o desenvolvimento de resistência a insulina, dislipidemia e disfunção da célula betapancreática de animais adultos.

### ORIGEM FETAL DE DOENÇAS NA VIDA ADULTA: HIPÓTESES, CONCEITOS E CONTROVÉRSIAS

#### “HIPÓTESE DE BARKER”

A ideia de que determinado evento, ocorrido durante o período perinatal, fase que abrange a gestação e a lactação, possa resultar em efeitos permanentes na anatomia e/ou função de determinados órgãos ou sistemas, gerando doenças na vida adulta, não é recente<sup>4</sup>. No entanto, foi por meio dos estudos epidemiológicos do professor britânico David Barker, no final da década de 1980, que esta hipótese da origem fetal de doenças na vida adulta ganhou notoriedade mundial e, atualmente, permeia as mais diversas áreas do conhecimento científico<sup>5</sup>.

Seus estudos epidemiológicos iniciais foram realizados em duas cidades, Sheffield e Hertfordshire, localizadas em uma região inglesa considerada pobre para os padrões da época<sup>6</sup>. Esta região era conhecida no início do século XX por apresentar alto índice de mortalidade infantil e, décadas mais tarde, alta mortalidade por do-



ença coronariana. O baixo peso ao nascer associado à elevada prevalência de mortalidade infantil chamou a atenção do pesquisador e o fez estabelecer a hipótese de que as crianças sobreviventes se tornariam mais suscetíveis à morte prematura por doença coronariana. Neste estudo, os autores afirmavam que uma possível hipótese envolveria influências ambientais, em especial as nutricionais, as quais, agindo em fases iniciais do desenvolvimento do indivíduo, acabariam por modificar uma programação fetal preexistente, levando ao aparecimento de doenças na vida adulta<sup>6</sup>.

Anos mais tarde, devido a estes achados iniciais, a hipótese da origem fetal de doenças na vida adulta ficou conhecida como hipótese de Barker (Fig. 2.1).

Seguiu-se uma série de outros estudos, realizados em diferentes países. Nestes estudos, as observações iniciais de Barker foram ampliadas. Foi verificada associação entre padrões de crescimento pré e pós-natal e risco na vida adulta para o aparecimento de diversas outras doenças como hipertensão arterial, intolerância à glicose, resistência à insulina, dislipidemia, obesidade e *diabetes mellitus* tipo 2<sup>7-10</sup>.

Um destes estudos, realizado por Reinehr *et al*, analisou 803 crianças obesas entre 4 e 16 anos de idade. Foi verificado que apenas 4% destas, nasceram com baixo peso<sup>11</sup>. No entanto, neste estudo foi observada associação entre baixo peso ao nascer e maior pressão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose. Talvez, mais interessante ainda é o fato de que a prevalência dessas alterações metabólicas e da pressão arterial foi duas vezes maior no grupo de baixo peso ao nascer comparado com o grupo que nasceu com peso acima do normal<sup>11</sup>.

Outro estudo, conhecido como *Dutch Famine Study*, forneceu maior consistência científica para a hipótese de Barker. Trata-se de um estudo de coorte que analisou 2.414 indivíduos submetidos à desnutrição proteico-calórica, durante determinada fase da gestação e sua relação

com o aparecimento de diversas doenças na vida adulta<sup>12</sup>. Este estudo epidemiológico somente foi possível graças a uma infeliz coincidência de eventos históricos. Os indivíduos selecionados para este estudo nasceram no final da Segunda Guerra Mundial, entre novembro de 1944 e maio de 1945, em um período conhecido como *Dutch Famine*, com uma tradução aproximada de “penúria holandesa”. De fato, devido a um embargo na entrega de alimentos, desencadeado pelo governo nazista alemão, fato que se associou a um dos mais rigorosos invernos registrados na primeira metade do século XX, houve redução drástica na ingestão calórica diária, com níveis para cada habitante entre 400 e 800 quilocalorias por dia. Cerca de quatro décadas após este incidente histórico, os filhos de mulheres que tiveram sua gestação durante o *Dutch Famine* foram recrutados e diversas variáveis foram avaliadas. Dentre os resultados mais interessantes, observou-se que exposição à fome em qualquer fase da gestação resultou em prejuízo na tolerância à glicose<sup>12</sup>. No entanto, quando esta exposição ocorreu na primeira metade da gestação, houve maior prevalência de obesidade, dislipidemia e doença coronariana. Em contrapartida, quando a exposição à fome ocorreu na segunda metade da gestação, houve maior prevalência de hipertensão arterial e lesão renal, na forma de microalbuminúria. Uma das principais conclusões resultantes dos estudos provenientes do *Dutch Famine* é que não apenas o período perinatal influencia no surgimento de doenças, como também há dependência da fase gestacional em que ocorre a agressão, neste caso podendo resultar no surgimento de diferentes doenças a longo prazo<sup>12</sup>.

Após mais de duas décadas de estudos, a hipótese da origem fetal de doenças na vida adulta proposta por David Barker permanece controversa, como veremos mais adiante. No entanto, o crescente número de publicações e congressos dedicados ao tema dá cada vez mais suporte às suas ideias iniciais.

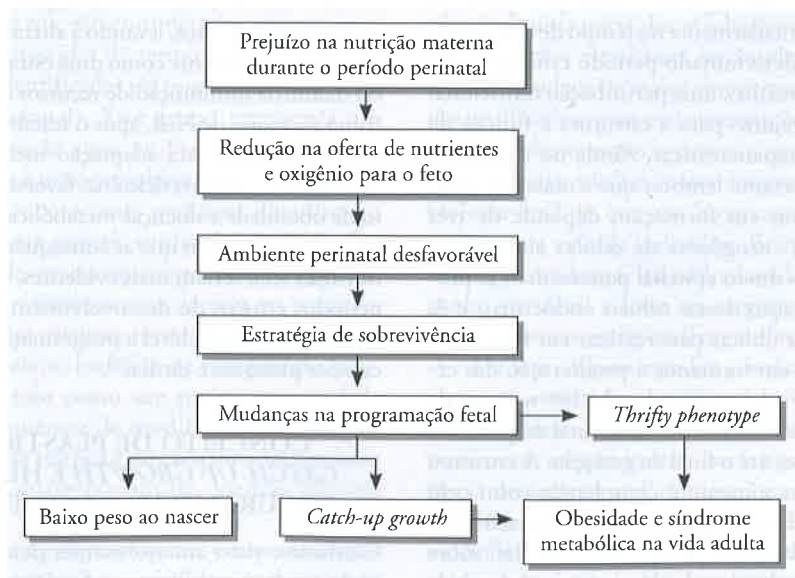


Figura 2.1 – Hipótese da origem fetal de doenças na vida adulta.

## CONCEITO DE PROGRAMAÇÃO FETAL

A partir dos conhecimentos e discussões geradas pela hipótese de Barker, alguns conceitos foram surgindo nesta linha de pesquisa, dentre eles e talvez o mais importante seja o da programação fetal. Inicialmente, devemos lembrar que o crescimento intrauterino adequado é dividido em duas etapas. A primeira fase consiste da proliferação, organização e diferenciação dos diversos tecidos embrionários, o que também é conhecido como vida embrionária. Na segunda fase, temos um contínuo crescimento e maturação funcional dos diferentes órgãos e sistemas em formação, neste caso chamado de vida fetal<sup>13</sup>.

Os principais fatores determinantes do crescimento intrauterino incluem os genéticos, uma correta inserção placentária, a integridade da unidade circulatória formada por mãe/placenta/feto, o fornecimento adequado de nutrientes e oxigênio para o feto em desenvolvimento e um ambiente hormonal favorável fornecido pelo equilíbrio correto entre os sistemas endócrinos maternos e fetais. O prejuízo de um destes fatores pode levar à restrição do crescimento intrauterino e, em último estágio, à presença de baixo peso ao nascer<sup>13</sup>.

De acordo com o conceito da programação fetal, durante a vida intrauterina o organismo estaria submetido a períodos críticos e não críticos de desenvolvimento. Os períodos críticos corresponderiam a períodos de rápida divisão celular, representando etapas-chave no desenvolvimento fetal. Eventos que ocorrem durante os períodos críticos poderiam gerar modificações nos padrões de crescimento pré e pós-natal, alterando a morfologia e/ou função dos diversos órgãos e tecidos. A consequência a curto prazo seria o baixo peso ao nascer, e a longo prazo, o aparecimento de doenças na vida adulta<sup>14</sup>.

Um exemplo dos efeitos que a modificação da programação fetal pode produzir está na formação embriológica do pâncreas. Sabemos que a morfogênese do pâncreas endócrino segue uma sequência similar em todos os mamíferos, com algumas diferenças específicas entre as espécies, particularmente no tempo de maturação do órgão. Durante determinado período crítico do desenvolvimento pancreático, uma perturbação nutricional pode resultar em prejuízo para a estrutura e função da massa de células betapancreáticas. Ainda no campo da embriologia, é importante lembrar que a massa de células beta, no pâncreas em formação, depende de três processos básicos: 1. neogênese de células endócrinas, formadas a partir do ducto epitelial pancreático; 2. proliferação e diferenciação destas células endócrinas; e 3. apoptose celular nas ilhotas pancreáticas em formação. Sabemos ainda que em humanos a proliferação das células endócrinas se inicia por volta da 10ª semana de gestação e que o desenvolvimento funcional do pâncreas endócrino permanece até o final da gestação. A estrutura definitiva das ilhotas somente é completada com, pelo menos, 4 anos de vida. Este longo período de desenvolvimento do órgão acaba por fornecer várias "janelas" sobre as quais determinado dano pode alterar esta sequência de eventos e, portanto, modificar a programação fetal<sup>14</sup>.

A comprovação destes efeitos veio com o desenvolvimento de diversos modelos experimentais que resultavam em restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer. A restrição proteica ou proteicocalórica na dieta materna, exposição fetal a glicocorticoides<sup>15</sup> e ligadura de artéria uterina<sup>16</sup> são alguns dos modelos mais estudados. Um novo modelo de restrição de sal, durante o período perinatal, desenvolvido em nosso laboratório, será abordado na última parte de capítulo<sup>17</sup>.

## HIPÓTESE DO *THRIFTY PHENOTYPE*

Em 1962, Nell cunhou o termo *thrifty genotype* ao descrever uma teoria, segundo a qual uma seleção genética, ocorrida ao longo da evolução da raça humana, privilegiaria os indivíduos com maior capacidade de aproveitamento dos recursos energéticos provenientes dos alimentos, escassos por um grande período da nossa história<sup>18</sup>. Este pesquisador afirmava que a presença de "genes poupadores de energia" seria responsável por uma liberação mais rápida de insulina, diante de determinado alimento, melhorando, com isto, a capacidade do organismo de estocar energia sob a forma de gordura. Esta estratégia acabaria por garantir a sobrevivência do indivíduo diante dos longos períodos de fome por escassez de alimentos<sup>18</sup>. Com a crescente evolução científica e tecnológica da raça humana, a oferta de alimentos cresceu, industrializou-se e passou a apresentar maiores quantidades de açúcares e gordura em seu conteúdo. Especula-se que esta seleção genética, benéfica em outra época como estratégia de sobrevivência, seja, nos tempos atuais, responsável pelo aumento da prevalência de obesidade e *diabetes mellitus* tipo 2, observada na população mundial.

Hales e Barker, 30 anos após a publicação original de Nell, adaptaram a ideia de genótipo para fenótipo poupador, surgindo então a hipótese conhecida como *thrifty phenotype*. Segundo estes pesquisadores, um ambiente fetal desfavorável geraria resposta adaptativa, acelerando o crescimento e a maturação de órgãos-chave em detrimento de outros, levando à alteração do metabolismo pós-natal, novamente como uma estratégia de sobrevivência diante da diminuição de recursos energéticos<sup>19</sup>. Assim como na teoria de Nell, após o restabelecimento das fontes de alimento, esta adaptação metabólica precoce do organismo se tornaria deletéria, favorecendo o aparecimento de obesidade e doenças metabólicas na vida pós-natal. Os autores sugerem que as consequências do prejuízo na nutrição fetal seriam mais evidentes, caso ocorressem em períodos críticos do desenvolvimento, pois comprometeria de forma indelével a programação fetal, com repercussões precoces e tardias<sup>19</sup>.

## CONCEITO DE PLASTICIDADE E *CATCH-UP GROWTH* E HIPÓTESE DO ENCURTAMENTO DOS TELÔMEROS

Conforme visto anteriormente, determinado genótipo pode resultar em diferentes fenótipos, dependendo das condições ambientais às quais um organismo em desen-



volvimento está submetido e suas respectivas respostas adaptativas<sup>20</sup>. Estudos recentes mostram que estes efeitos epigenéticos podem até mesmo ser transferidos para gerações futuras, perpetuando determinada alteração morfológica ou funcional de órgãos-chave, como rins, coração e pâncreas<sup>21</sup>.

Segundo diversos pesquisadores, modificações na programação fetal podem reduzir, de forma irreversível, o número de néfrons, cardiomiócitos ou células betapancreáticas<sup>14</sup>. Estas adaptações biológicas podem representar, em uma fase inicial da vida, aumento das probabilidades de sobrevivência perinatal diante de um ambiente adverso, como na falta de alimentos e/ou oxigênio. No entanto, a consequência dessa estratégia precoce de sobrevivência pode ser um desequilíbrio entre a capacidade funcional de determinado órgão, o qual seja suficiente para as exigências do organismo na vida pré-natal, porém insuficiente para as demandas da vida após o nascimento. Esta capacidade adaptativa do feto diante de uma estratégia de sobrevivência representa o conceito básico do que se denominou de plasticidade dos órgãos e sistemas em desenvolvimento e constitui conhecimento fundamental para se entender a origem fetal das doenças na vida adulta. Neste caso, seria plausível imaginarmos que um indivíduo que nasce com baixo peso poderia apresentar um número menor de néfrons ou células betapancreáticas e, com isto, fosse mais suscetível a se tornar hipertenso ou diabético. A influência da plasticidade dos órgãos e sistemas pode depender de outros fatores ambientais na vida pós-natal e mais estudos são necessários para melhor compreensão de seus efeitos a longo prazo<sup>14</sup>.

Outro conceito importante é o do fenômeno conhecido como *catch-up growth*. Uma tradução livre para a língua portuguesa seria a de um “crescimento acelerado compensatório”, o qual é observado em indivíduos com restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer<sup>22</sup>. Para entendermos melhor este fenômeno, é importante recordar que são consideradas crianças com baixo peso aquelas nascidas de termo com peso menor que 2,5kg, sendo identificadas pela sigla PIG (pequenos para a idade gestacional). Este grupo representa um motivo de preocupação para profissionais da área da saúde por se associar à maior morbimortalidade neonatal e infantil<sup>9</sup>. Neste grupo é onde podemos identificar o fenômeno do *catch-up growth*, verificado por meio dos diferentes padrões de crescimento apresentados por estes recém-nascidos nos primeiros anos de vida, na tentativa de igualar o peso das crianças normais. No entanto, o que parece ser um efeito benéfico de recuperação ponderal, hoje é discutido como um padrão anormal de crescimento, consequência de modificações da programação fetal diante de restrição do crescimento intrauterino, associado ao aparecimento de doenças na vida adulta<sup>9</sup>.

De fato, dados epidemiológicos e experimentais indicam que este crescimento acelerado pós-natal pode exacerbar os efeitos deletérios do baixo peso ao nascer.

Isto vem sendo comprovado por meio de uma forte associação entre o *catch-up growth* e o desenvolvimento de obesidade, intolerância à glicose, resistência à insulina e *diabetes mellitus* tipo 2 na vida adulta<sup>23-25</sup>.

Uma hipótese sugerida para explicar esta associação é a do encurtamento dos telômeros. Hoje, sabemos que um crescimento acelerado pode representar menor longevidade do organismo como um todo, ou de determinado órgão ou sistema<sup>26</sup>. O comprimento dos telômeros, uma região localizada nas extremidades dos cromossomos, tem sido postulado como um mecanismo regulador de longevidade do organismo. Lembramos que seu encurtamento em células somáticas está relacionado à divisão celular. Estudos experimentais recentes têm demonstrado que animais com baixo peso ao nascer e *catch-up growth* apresentam encurtamento acelerado dos telômeros, com maior senescência e apoptose celular em órgãos-chave, como rins e pâncreas<sup>26</sup>.

Tarry-Adkins *et al*, utilizando um modelo de restrição materna de proteína, demonstraram que um ambiente intrauterino desfavorável, seguido de crescimento pós-natal acelerado, resultou em um fenótipo compatível com resistência à insulina, envelhecimento precoce e encurtamento dos telômeros em ilhotas pancreáticas. Os autores sugerem que este envelhecimento precoce estaria relacionado com o aumento do estresse oxidativo e com redução na capacidade de defesa de agentes antioxidantes, observados nestas células<sup>27</sup>.

Apesar de se constituir em uma hipótese fascinante, é necessário melhor suporte científico relacionando encurtamento de telômeros, *catch-up growth* e doenças na vida adulta.

## CONTROVÉRSIAS

Atualmente, a hipótese da origem fetal de doenças na vida adulta ainda gera controvérsias. Muitos pesquisadores alegam que, apesar de ser uma hipótese bastante plausível, uma parte dos resultados seria proveniente de interpretações estatísticas incompletas e/ou incorretas, com necessidade de maior comprovação científica<sup>4</sup>. Uma das justificativas para esta contestação seria o fato de que, quando relacionamos o peso ao nascer com alguma doença na vida adulta, maior importância seria dada à biologia fetal do que aos fatores ambientais que atuam ao longo da vida do indivíduo. Estes pesquisadores afirmam que mudanças no estilo de vida poderiam alterar o ganho ponderal e levar ao surgimento de obesidade e outras doenças, independente do peso ao nascer<sup>4</sup>.

De fato, alguns estudos e revisões sobre o assunto mostram resultados conflitantes. Whincup *et al*, em 2008, realizaram uma revisão sistemática da literatura e verificaram relação inversa entre peso ao nascer e prevalência de *diabetes mellitus* tipo 2 na idade adulta, o que está de acordo com as ideias de Barker<sup>28</sup>. De modo oposto, Brakefiel *et al* afirmam que a quantidade de estudos epidemiológicos ainda é insuficiente para permitir um suporte irrefutável à teoria proposta por Barker<sup>29</sup>. Estes

autores afirmam ainda que muitos modelos experimentais utilizados indicam desenvolvimento e plasticidade particulares de cada espécie, não podendo ser estendidos a seres humanos<sup>29</sup>. Finalmente, Lucas *et al* afirmam que muitos dos métodos estatísticos empregados nos estudos epidemiológicos são inadequados ou incompletos, sugerindo novos modelos de avaliação<sup>4</sup>. Com base nos citados estudos, podemos concluir que a hipótese de Barker permanece um campo aberto para novas avaliações epidemiológicas e novos estudos em modelos experimentais. Isto poderá apoiar ou refutar a hipótese de Barker e, possivelmente, representar um passo importante no surgimento de medidas preventivas para doenças de grande prevalência nos dias atuais.

### RESTRIÇÃO DE SAL PERINATAL E SÍNDROME METABÓLICA NA VIDA ADULTA

Como mencionado em outro item deste capítulo, os modelos experimentais mais estudados na avaliação da programação fetal são a restrição materna de proteínas e/ou calorias, exposição fetal a glicocorticoides e ligadura de artéria uterina.

Entre os poucos estudos que abordam a influência do consumo de sal durante o período perinatal e suas consequências a longo prazo, está o trabalho desenvolvido por Contreras *et al*. Estes autores estudaram ratos da linhagem Sprague-Dawley e verificaram maior pressão arterial na idade adulta nos animais cujas mães foram alimentadas com dieta hipersódica durante a gestação<sup>30</sup>. Segundo os autores, a sobrecarga de sal em fases precoces do desenvolvimento poderia induzir a uma resposta adaptativa na plasticidade renal, com possível redução do número de néfrons, e modificações no funcionamento do sistema renina-angiotensina renal<sup>30</sup>. De outro modo, estudo realizado por Di Nicolantonio *et al* mostraram menor pressão arterial na idade adulta, avaliada em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), cujas mães foram submetidas à restrição de sal durante a gestação<sup>31</sup>. Por fim, Roy-Clavel *et al* observaram em ratos Sprague-Dawley, que restrição de sal no período perinatal estaria relacionada à redução no volume plasmático materno e prole com baixo peso ao nascer<sup>32</sup>. Apesar dos resultados interessantes, pouco se sabia sobre os mecanismos responsáveis por estas associações.

No final da década de 1990, o Laboratório de Hipertensão Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) iniciou uma linha de pesquisa abordando modificações no conteúdo de sal da dieta materna e suas repercussões sobre a prole na vida adulta. Com este propósito, um novo modelo experimental foi desenvolvido, utilizando fêmeas de ratos da linhagem Wistar, as quais eram alimentadas com dietas com concentrações variáveis de cloreto de sódio (NaCl): hipersódica (HR: 8%), normossódica (NR: 1,3%) e hipossódica (HO: 0,15%). As fêmeas eram recebidas com 8 semanas de vida e divididas nos 3 grupos, conforme a

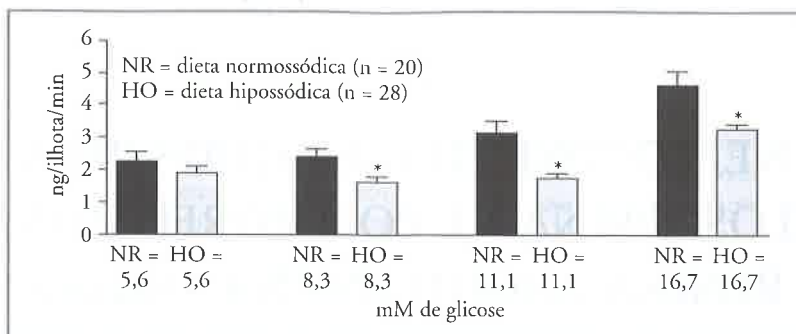
dieta oferecida. Ao completarem 12 semanas de vida, eram acasaladas com machos que haviam recebido somente dieta normossódica. Seguiu-se a gestação e, para evitar competição pelo leite materno, apenas 8 filhotes (4 machos e 4 fêmeas) eram mantidos com suas respectivas mães. Ao término da lactação, os filhotes passavam a receber somente dieta normossódica. Finalmente, a prole era acompanhada até a idade adulta, em que diversas variáveis eram avaliadas. Dessa forma, o modelo experimental propiciava uma exposição à restrição ou sobrecarga de sal restrita ao período perinatal.

Nesta linha de pesquisa, um estudo desenvolvido por Vidonho Jr *et al* detectou, de forma inédita, associação entre restrição de sal no período perinatal, baixo peso ao nascer, dislipidemia e resistência à insulina, observada em prole masculina na vida adulta. O método utilizado para avaliar a sensibilidade à insulina foi o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado ideal para quantificar esta variável<sup>17</sup>.

Os autores sugeriram que a dieta hipossódica materna poderia estar relacionada a uma ativação do sistema renina-angiotensina, aumento na atividade do sistema nervoso simpático e diminuição do volume extracelular, com redução na perfusão tecidual. Estas possíveis alterações acabariam por comprometer a circulação placentária, com prejuízo no fornecimento de nutrientes e oxigênio para o feto, resultando em restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e doenças na vida adulta. Outros trabalhos do mesmo grupo mostraram resultados semelhantes e deram continuidade a esta linha de pesquisa<sup>33-34</sup>. Mais recentemente, um novo estudo, ainda em andamento, detectou que estes animais com resistência à insulina apresentavam comprometimento funcional das ilhotas pancreáticas, com redução na capacidade de secreção de insulina diante de um estímulo com glicose (Fig. 2.2). Apesar dos resultados promissores, outros estudos são necessários para a comprovação e elucidação dos mecanismos responsáveis pelo fenômeno encontrado.

### CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O surgimento de novos modelos experimentais ajuda na elucidação dos mecanismos responsáveis por este fenômeno e, apesar de persistirem controvérsias sobre o tema, o crescente número de publicações fornece um suporte científico mais sólido à hipótese inicial formulada por Barker. Este fato acaba por ampliar o escopo de pesquisadores interessados no tema. Hoje, além de epidemiologistas, temos geneticistas, fisiologistas, pediatras, neonatologistas, biólogos e outros profissionais atuando neste campo de pesquisa, o que acaba enriquecendo o conhecimento nesta área e favorecendo o surgimento de novas concepções e interpretações de fenômenos decorrentes de alterações na programação fetal. Estudos nesta área do conhecimento podem ter impacto significativo no tratamento e prevenção de doenças que, atualmente, já apresentam características epidêmicas e com abrangência mundial, como obesidade e síndrome metabólica.



**Figura 2.2** – Secreção de insulina em ilhotas pancreáticas isoladas, incubadas em diferentes concentrações de glicose, provenientes de prole masculina adulta de ratos Wistar, cujas mães foram alimentadas com dieta normossódica ou hipossódica durante a gestação e lactação (\* $p < 0,05$  vs. NR).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McMillen IC, Muhlhauser BS, Duffield JA *et al.* Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 405-412.
- Wild S, Roglic G, Green A *et al.* Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
- Ross G, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 213-218.
- Lucas A, Frewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; 319: 245-249.
- DeBoo HA, Harding JE. The developmental origin of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 2006; 46: 4-14.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-1081.
- Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and post-natal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815-831.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Bone Miner J* 1991; 303: 1019-1022.
- Stocker CJ, Jonathan RS, Cawthorne MA *et al.* Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 143-151.
- Kajiser M, Akre OCS, Granath F *et al.* Perinatal risk factors for diabetes in later life. *Diabetes* 2009; 58: 523-526.
- Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 579-584.
- Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch Famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006; 82: 485-491.
- Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 150-157.
- McMillen C, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571-633.
- Langley-Evans SC. Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. *Life Sci* 1997; 60: 1213-1221.
- Jansson T, Lambert GW. Effect of intrauterine growth restriction on blood pressure, glucose tolerance and sympathetic nervous system activity in the rat at 3-4 months of age. *J Hypertens* 1999; 17: 1239-1248.
- Vidinho Jr AF, da Silva AA, Catanozi S *et al.* Perinatal salt restriction: a new pathway to programming insulin resistance and dyslipidemia in adult Wistar rats. *Pediatr Res* 2004; 56: 842-848.
- Neel JV. Diabetel mellitus a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
- Nuyt AM, Szyf M. Developmental programming through epigenetic changes. *Circ Res* 2007; 100: 453-455.
- Painter RC, Osmond C, Gluckman P *et al.* Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch Famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 2008; 115: 1243-1249.
- Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547: 5-10.
- Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delamatre-Van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4657-4661.
- Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 9035-9041.
- Bieswal F, Ahn MT, Reusens B *et al.* The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity* 2006; 14: 1330-1343.
- Hausmann MF, Mauk RA. Telomeres and longevity: testing an evolutionary hypothesis. *Mol Biol Evol* 2008; 25: 220-228.
- Tarry-Adkins JL, Chen JH, Smith NS *et al.* Poor maternal nutrition followed by accelerated postnatal growth leads to telomere shortening and increased markers of cell senescence in rat islets. *FASEB J* 2009; 23: 1521-1528.
- Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG *et al.* Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300: 2886-2897.
- Brakefield PM, Gems D, Cowen T *et al.* What are the effects of maternal and pre-adult environments on ageing in humans, and are there lessons from animal models? *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 431-438.
- Contreras RJ, Wong DL, Henderson R *et al.* High dietary NaCl early in development enhances mean arterial pressure of adult rats. *Physiol Behav* 2000; 71: 173-181.
- Di Nicolantonio R, Hoy K, Spargo S *et al.* Perinatal salt intake alters blood pressure and salt balance in hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15: 177-182.
- Roy-Clavel E, Picard S, Brochu M *et al.* Induction of intrauterine growth restriction with a low-sodium diet fed to pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 608-613.
- Lopes KL, Furukawa LNS, de Oliveira IB *et al.* Perinatal salt restriction: a new pathway to programming adiposity indices in adult female Wistar rats. *Life Sciences* 2008; 82: 728-732.
- Leandro SM, Furukawa LNS, Shimizu MHM *et al.* Low birth weight in response to salt restriction during pregnancy is not due to alterations in uterine-placental blood flow or the placental and peripheral renin-angiotensin system. *Physiol Behav* 2008; 95: 145-151.



# 3

## NEFROTOXICIDADE AGUDA PELA CICLOSPORINA A E POLIMORFISMOS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA, ÓXIDO NÍTRICO SINTETASE, ENDOTELINA E CICLOFILINA

Grace Tamara Moscoso Solorzano  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



### INTRODUÇÃO

A ciclosporina A é um medicamento imunossupressor que tem sido amplamente empregado no transplante de órgãos e no tratamento das doenças autoimunes. Uma das maiores complicações do seu uso é a nefrotoxicidade, que está principalmente relacionada à dose empregada, e em alguns casos pode ocorrer mesmo quando os níveis sanguíneos estão dentro da faixa terapêutica<sup>1</sup>. Até o momento, os mecanismos da nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina A<sup>2,3</sup> não foram completamente esclarecidos, mas determinados aspectos desse processo foram explorados e já fornecem algumas respostas<sup>3</sup>.

A nefrotoxicidade aguda pela ciclosporina A está relacionada a um desequilíbrio entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores, que levam à intensa vasoconstrição, resultando em redução do fluxo sanguíneo renal e aumento da resistência vascular renal, com diminuição variável da taxa de filtração glomerular<sup>4,5</sup>. Na sequência, serão apresentados os principais sistemas envolvidos no controle desses mediadores.

### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

A interação da ciclosporina A com o sistema renina-angiotensina-aldosterona parece ter um papel importante na nefrotoxicidade pela ciclosporina A<sup>2</sup>. Em ratos, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

pela ciclosporina A foi comprovada de forma consistente<sup>2,6-8</sup>. Um aumento na atividade da renina plasmática foi demonstrado em ratos tratados com ciclosporina A, em regimes de depleção de sódio<sup>6</sup> ou dieta com sódio normal<sup>7</sup>. A atividade plasmática de renina está usualmente suprimida durante as dietas ricas em sódio. A título de exemplo, Lassila *et al.*<sup>2,8,9</sup> encontraram elevação inesperada da atividade plasmática da renina pela ciclosporina A em ratos espontaneamente hipertensos submetidos à ingestão aumentada de sódio, indicando que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona parece não estar relacionada ao conteúdo de sódio da dieta, mas sim ao aumento da atividade plasmática da renina renal pelo aparelho justaglomerular e à hiperplasia justaglomerular e, como consequência, ao aumento do conteúdo da renina nas células da arteríola aferente<sup>2</sup>. Além disso, a administração da ciclosporina A aumenta a expressão local de angiotensina II na medula<sup>10</sup>. Assim, a toxicidade induzida pela ciclosporina A parece estar relacionada à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona em ratos.

Por outro lado, as evidências em humanos são contraditórias. Tanto níveis normais como baixos da atividade plasmática da renina têm sido relatados em pacientes com nefrotoxicidade aguda<sup>11-14</sup>. Tem-se sugerido também que a ciclosporina A causa ativação tecidual do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a qual não se traduz necessariamente por uma mudança nos valores da atividade da renina plasmática<sup>14</sup>.

## ATIVAÇÃO DO SISTEMA SIMPÁTICO

Os efeitos vasculares adversos e o desenvolvimento da hipertensão arterial presentes na nefrotoxicidade pela ciclosporina A sugerem que a ativação do sistema simpático está implicada nesse processo<sup>14</sup>. Murray *et al* mostraram que o aumento dos níveis séricos das catecolaminas reduz o fluxo plasmático renal e aumenta a resistência renovascular, evidências da ativação do sistema simpático depois da aplicação de ciclosporina A<sup>15</sup>.

## DESEQUILÍBRIO ENTRE VASOCONSTRICÇÃO E VASODILATAÇÃO

A nefrotoxicidade pode ser intensificada pelo desequilíbrio entre as substâncias vasoativas, com predomínio das vasoconstritoras. Entretanto, a ciclosporina A está também envolvida na geração local de moléculas vasodilatadoras. Cada uma dessas substâncias vai ser descrita detalhadamente a seguir.

### SUBSTÂNCIAS VASOCONSTRITORAS

**Endotelina 1** – existem evidências de que os efeitos hemodinâmicos da ciclosporina A podem ser causados por expressão alterada de um potente peptídeo vasoativo, a endotelina, com suas isoformas, receptores e enzimas conversoras de endotelina. Níveis elevados de endotelina levam a aumento de constrição das células musculares lisas e elevação na sua proliferação, como demonstrado em estudos experimentais com cultura de células<sup>2,16</sup>.

Em transplantados renais tratados com inibidores da calcineurina, os níveis plasmáticos de endotelina 1 e enzimas conversoras de endotelina mostraram-se elevados<sup>17</sup>. Além disso, acredita-se que o sistema da endotelina poderia estar envolvido na patogênese das lesões de isquemia fria e de reperfusão no transplante de órgãos sólidos<sup>18</sup>.

**Tromboxano e prostaglandinas** – a administração de agonistas de angiotensina II juntamente com o receptor da endotelina A e tromboxano A<sub>2</sub> diminuem significativamente a resistência vascular renal em ratos com vasoconstricção induzida por ciclosporina A. O efeito benéfico foi intensificado pela coadministração de agonistas do receptor da endotelina A e tromboxano A<sub>2</sub><sup>2,4</sup>. Adicionalmente, o uso combinado de inibidores da síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, serotoninérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos e antagonista dos canais de cálcio, em ratos que padeciam de nefropatia induzida pela ciclosporina A, apresenta efeito protetor sobre a taxa de filtração glomerular, com elevação do índice de prostaglandinas vasodilatadoras/vasoconstritoras excretadas (prostaglandina E<sub>2</sub>, 6-ceto-F1 $\alpha$ /tromboxano  $\beta$ 2)<sup>19</sup>.

### SUBSTÂNCIAS VASODILATADORAS

**Óxido nítrico** – é um dos agentes vasodilatadores mais potentes<sup>20</sup>. O aumento nos níveis de RNA e da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) tem sido demonstrado no córtex renal de ratos depois da administração

da ciclosporina A<sup>20,21</sup>. Discute-se que a ciclosporina A poderia induzir substâncias, tais como as espécies reativas de oxigênio e/ou fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), que poderiam aumentar a capacidade de união do fator de transcrição AP-1 ao promotor da eNOS, com subsequente aumento na produção do óxido nítrico<sup>2,20,21</sup>. Vale lembrar que a administração de L-arginina, a qual é substrato da eNOS, leva a uma vasodilatação da artéria aferente, em modelo animal de nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina A, destacando-se que a capacidade do endotélio renal de produzir óxido nítrico não é inibida por esta<sup>21</sup>.

Sabe-se que a ciclosporina A, em pacientes transplantados cardíacos, piora a vasodilatação (quando avaliados vasos do antebraço) dependente do endotélio, mediada pelo óxido nítrico *in vivo*<sup>22,23</sup>, e reduz a produção basal e estimulada do óxido nítrico em transplantados renais<sup>23</sup>. Ainda assim, ensaios clínicos determinando o efeito do óxido nítrico em pacientes transplantados renais ou de coração tratados com ciclosporina A não têm mostrado melhora na função renal ou na hemodinâmica renal<sup>23</sup>. Em estudo em ratos, Lamas *et al*<sup>3</sup> observaram aumentos moderados na expressão da eNOS e na produção do óxido nítrico em células endoteliais expostas à ciclosporina A. Quando eles investigaram o mecanismo molecular da suprarregulação da eNOS pela ciclosporina A, encontraram que as *reactive oxygen species* (radicais livres de oxigênio – ROS) estavam envolvidas, sugerindo que a presença do superóxido poderia diminuir a disponibilidade do óxido nítrico.

Outros estudos procuraram explicar os mecanismos moleculares da nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina A, constatando-se que as ROS se encontram entre os fatores determinantes da nefrotoxicidade induzida por esta medicação<sup>20,22</sup>. Foi observado que o uso concomitante de ciclosporina A e drogas antioxidantes, como  $\alpha$ -tocoferol, lazaroides e N-acetil-L-cisteína, diminuíram a nefrotoxicidade<sup>21</sup>. Mas, os mecanismos moleculares que levam à geração das ROS pela ciclosporina A ainda não estão bem esclarecidos. A ciclofilina A pode ter um efeito na produção das ROS por meio de sua atividade peptidil-prolil-isomerase (PPIase), independente da sua união com o complexo ciclosporina A-calcineurina-CypA<sup>24</sup>.

## POLIMORFISMOS DE POSSÍVEIS MEDIADORES DE NEFROTOXICIDADE

Embora existam estudos que demonstram que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o aumento da síntese de endotelinas e as alterações no óxido nítrico são induzidos pela ciclosporina A<sup>2,4,9,17</sup> e que tais achados estão implicados na patogênese da hipertensão e da nefrotoxicidade determinadas pela ciclosporina A<sup>19,22</sup>, não se encontram estudos que tenham avaliado a relação entre os polimorfismos destes mediadores e a nefrotoxicidade pela ciclosporina A em transplante de órgãos sólidos.

Sezer *et al*<sup>5</sup> mostraram que a presença do alelo bb da eNOS e não do receptor da angiotensina AT<sub>1</sub> esteve associada a um estado anti-inflamatório e pode prever a evolução do enxerto renal em pacientes transplantados. Por outro lado, o polimorfismo da eNOS (polimorfismo G/T no éxon 7) tem sido associado com hipertensão arterial sistêmica, nefropatia diabética, doença coronariana e aterosclerose<sup>22-30</sup>. No transplante renal, Akcay *et al*<sup>31</sup> demonstraram que os polimorfismos do gene da eNOS G894T e T-786C não influenciaram na sobrevida do enxerto a longo prazo.

Moscoso-Solorzano *et al*<sup>32</sup> em estudo com 251 pacientes transplantados renais (com doador cadáver), estudaram a associação entre os polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (os genes da enzima conversora da angiotensina II – ACE, dos antagonistas do receptor de angiotensina – AT<sub>1</sub> e do angiotensinogênio – AGT); o gene da sintetase do óxido nítrico-VNTR íntron 4 A/B (NOS); o gene do promotor da ciclofilina A (CypA) e os genes da endotelina (ET<sub>1</sub> e ETP). O estudo demonstrou que a necrose tubular aguda foi mais frequente em pacientes que apresentavam os genótipos ET<sub>1</sub>-TT e TG e os genótipos ETP-AA e AC. Por outro lado, a presença de nefrotoxicidade foi mais frequente em pacientes com o genótipo eNOS44, comparado com as variantes 55 e 45 (diferença estatisticamente significativa), sugerindo que tal alelo poderia estar associado com maior risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade. Este estudo, entretanto, não foi capaz de demonstrar nenhuma associação entre os polimorfismos dos genes ACE, AGT, AT<sub>1</sub> e ET<sub>1</sub> e a nefrotoxicidade pela ciclosporina A.

Em outro estudo, nosso grupo avaliou o polimorfismo do gene do promotor da CypA-11 G/C, demonstrando que os indivíduos portadores desse polimorfismo apresentavam maior nefrotoxicidade aguda comparados com os que tinham os alelos CC<sup>33</sup>.

## CONCLUSÃO

Ainda não está completamente esclarecido o papel dos polimorfismos dos genes da ACE, AGT, AT<sub>1</sub>, eNOS, CypA e ET<sub>1</sub> na nefrotoxicidade pela ciclosporina A<sup>1-4,30-35</sup>. Estudos adicionais com grandes amostras, em diferentes populações, são necessários para confirmar tal associação e para definir se estes polimorfismos são de fato marcadores clínicos para a detecção de pacientes com maior risco de desenvolver nefrotoxicidade pela ciclosporina A. Ainda assim, nossos achados iniciais indicam papel promissor para a pesquisa do polimorfismo do gene do promotor da CypA na avaliação e prevenção da nefrotoxicidade aguda pela ciclosporina A.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36: 220S-223S.
- Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Remuzzi G. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36: 234S-239S.
- Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int* 2005; 68: 898-907.
- Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system: new perspectives. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 61-71.
- Vitko S, Viklicky O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant Proc* 2004; 36: 243S-247S.
- Burdmann E, Andoh T, Nast C *et al*. Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am J Physiol* 1995; 269(4 Pt 2): F491-F499.
- Abassi Z, Pieruzzi F, Nakhoul F, Keiser H. Effects of cyclosporin A on the synthesis, excretion, and metabolism of endothelin in the rat. *Hypertension* 1996; 27: 1140-1148.
- Lassila M, Finckenberg P, Pere AK *et al*. Enalapril and valsartan improve cyclosporine A-induced vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 398: 99-106.
- Mervaala E, Lassila M, Vaskonen T *et al*. Effects of ACE inhibition on cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on a high-sodium diet. *Blood Press* 1999; 8: 49-56.
- Ramirez C, Olmo A, O'Valle F *et al*. Role of intrarenal endothelin 1, endothelin 3, and angiotensin II expression in chronic cyclosporin A nephrotoxicity in rats. *Exp Nephrol* 2000; 8: 161-172.
- Myers B, Sibley R, Newton L *et al*. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
- Mason J, Muller-Schweinitzer E, Dupont M *et al*. Cyclosporine and the renin-angiotensin system. *Kidney Int Suppl* 1991; 323: S28-S32.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T *et al*. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-590.
- Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl): 229S-233S.
- Murray B, Paller M, Ferris T. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985; 28: 767-773.
- Buchler M, Chadban S, Cole E *et al*. Evolution of the absorption profile of cyclosporin A in renal transplant recipients: a longitudinal study of the novo and maintenance phases. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 197-202.
- Slowinski T, Subkowski T, Diehr P *et al*. Interaction of the endothelin system and calcineurin inhibitors after kidney transplantation. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(Suppl 48): 396S-401S.
- Gottmann U, van der Woude F, Braun C. Endothelin receptor antagonist: a new therapeutic option for improving the outcome after solid organ transplantation? *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 281-299.
- Darlametsos I, Varonos D. Role of prostanoids and endothelins in the prevention of cyclosporine-induced nephrotoxicity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 64: 231-239.
- Bobadilla NA, Gamba G, Tapia E *et al*. Role of NO in cyclosporine nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthases gene expression. *Am J Physiol* 1998; 274(4 Pt 2): F791-F798.
- Stroes E, Luscher T, de Groote F *et al*. Cyclosporin A increases nitric oxide activity in vivo. *Hypertension* 1997; 29: 570-575.
- Calo L, Semplicini A, Davis PA *et al*. Cyclosporin induced endothelial dysfunction and hypertension: Are nitric oxide system abnormality and oxidative stress involved? *Transplant Int* 2000; 13(Suppl): S413-S418.
- Andreeva L, Heads R, Green CJ. Cyclophilins and their possible role in the stress response. *Int J Exp Pathol* 1999; 80: 305-315.
- Khanna A, Plummer M, Bromberek C *et al*. Expression of TGF-beta and fibrinogen genes in transplant recipients with tacrolimus and CsA nephrotoxicity. *Kidney Int* 2002; 62: 2257-2263.
- Sezer S, Uyar M, Akcay A *et al*. Endothelial nitric oxide synthase and angiotensin II receptor gene polymorphisms can influence chronic inflammatory state in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 776-778.

26. Pulkkinen A, Viitanen L, Kareinen A *et al.* Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *J Mol Med* 2000; 78: 372-379.
27. Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A *et al.* Association between the NOS 3 (-786 t/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide* 2001; 5: 343-348.
28. Wang Y, Kikuchi S, Suzuki H *et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2898-2902.
29. Tang FY, Liu F, Xie X. Association of angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with vascular disease in ESRD patients in a Chinese population. *Mol Cell Biochem* 2008; 319: 33-39.
30. Buraczynska M, Ksiazek P, Zaluska W *et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism in patients with end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1794-1780.
31. Akcay A, Sezer S, Nurhan OF *et al.* Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction. *Transplantation* 2004; 78: 892-898.
32. Moscoso-Solorzano G, Cotto E, Garcia M *et al.* Association among renin-angiotensin system (ACE, AT1 receptor, angiotensinogen), nitric oxide synthase (NOS), endothelin 5 and polymorphisms and acute CsA nephrotoxicity (*abstract*). XIV ERA-EDTA Congress. Barcelona, 2007.
33. Moscoso-Solorzano G, Ortega F, Rodriguez I *et al.* A search for cyclophilin-A gene variants in cyclosporine A-treated renal transplanted patients. *Clin Transplant* 2008; 22: 722-729.
34. Basset El-EA, Berthoux P, Cecillon S *et al.* Hypertension after renal transplantation and polymorphism of genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1R and eNOS. *Clin Nephrol* 2002; 57: 192-200.
35. Shenker N, Haldar N, Reilly J *et al.* The impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on long term renal allograft outcome. *Transplant Int* 2003; 16: 391-395.



# 4

## TRANSIÇÃO EPITELIOMESENUQUIMAL: É POSSÍVEL REVERTER A FIBROSE RENAL?

Patricia Semedo  
Matheus Correa Costa  
Niels Olsen Saraiva Câmara



### FIBROSE E RIM

A doença renal crônica é a consequência de danos renais decorrentes de diversas patologias que acometem o organismo a longo prazo. De caráter assintomático, a evolução da doença passa despercebida para o paciente, podendo levar ao quadro denominado fase terminal da doença renal crônica, caracterizado por perda permanente da função renal, no qual a diálise e o transplante renal são necessários. Para os pacientes, o principal problema é a associação com doenças cardiovasculares, que aumentam a morbidade e a mortalidade.

A doença renal crônica é hoje reconhecida como um problema de saúde mundial. Dados americanos estimam que entre 13 e 16% de toda população adulta possua essa doença, em diversas fases<sup>1</sup>. São muitas as etiologias de doença renal crônica, entre as quais temos doenças sistêmicas (diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, doenças imunológicas), doenças glomerulares, doenças tubulointersticiais e a própria lesão renal aguda, na qual dados indicam que rins que sofreram dessa doença, apesar da melhora do quadro agudamente, desenvolvem a longo prazo doença renal crônica<sup>2</sup>.

Uma série de eventos patológicos acomete o rim durante a progressão à doença renal crônica, resultando na substituição do néfron por tecido fibrosado. Essa fibrose, presente no tecido renal, tem duplo papel: ela pode ser considerada resultado de um efeito regenerativo normal do tecido renal, porém, quando esse evento é descontrolado, a fibrose é danosa por realizar a troca do tecido epitelial renal para um tecido que não realiza as funções renais.

As mudanças patológicas decorrentes da doença renal crônica no rim são caracterizadas por:

- Glomerulosclerose: considerado o dano histológico característico da doença renal crônica, é determinado por uma expansão/proliferação do mesângio glomerular, perda de podócitos com ou sem componentes inflamatórios e depósito de matriz extracelular.
- Fibrose tubulointersticial: associada a uma persistente inflamação estéril, iniciada pela geração de mediadores solúveis em resposta ao estresse local e lesões epiteliais e endoteliais diversas, resultando em infiltração de células inflamatórias e de células oriundas da medula óssea (fibrócitos), bem como de células epiteliais e de fibroblastos intersticiais. Histologicamente, é caracterizada por atrofia tubular, infiltração de células inflamatórias no interstício e depósito de matriz extracelular<sup>3</sup>.

A matriz extracelular em excesso presente no processo fibrótico é produzida pelo mesângio e por células intersticiais denominadas miofibroblastos. Neste capítulo, abordaremos mais sobre a fibrose intersticial e, consequentemente, os miofibroblastos. A origem desse miofibroblasto no tecido renal é bastante variável: ela pode ser oriunda de fibroblastos intersticiais que se tornaram ativos, de precursores da medula óssea, e de células epiteliais e/ou endoteliais que se tornaram miofibroblastos, em um processo denominado transição epitelio-mesenquimal ou transição endoteliomesequimal (TEM ou TEndM). Neste capítulo o enfoque será na TEM e nas perspectivas de modulação desse evento.



## CÉLULAS PARTICIPANTES NO DESENVOLVIMENTO DA FIBROSE RENAL TUBULOINTERSTICIAL: MIOFIBROBLASTOS, FIBROBLASTOS INTERSTICIAIS, FIBRÓCITOS E CÉLULAS EPITELIAIS/ENDOTELIAIS

A fibrose envolve um acúmulo excessivo de matriz extracelular, principalmente de colágeno, que usualmente acaba levando à perda da função normal pela substituição do tecido normal por um tecido fibrótico<sup>4,5</sup>. Entretanto, essa maior síntese de matriz extracelular possui dois lados. Após uma lesão, há maior produção de matriz extracelular para auxiliar o reparo. Entretanto, a persistência do dano inflamatório ou do dano lesivo mantém a síntese de matriz extracelular elevada, além de inibir sua degradação, via alguns inibidores de metaloproteinases.

As células responsáveis por essa síntese exacerbada no tecido renal são os miofibroblastos, que podem ser oriundos de fibrócitos, de fibroblastos intersticiais e de células epiteliais e/ou endoteliais. Na fibrogênese renal, aproximadamente 70% dos miofibroblastos originam-se de células epiteliais (35%) e endoteliais (35%) que sofreram o processo de transição epitélio/endoteliomesenquimal (TEndM) e 14-15% originam-se da medula óssea (fibrócitos), sendo os 15% restante da proliferação local de miofibroblastos intersticiais<sup>6</sup>.

### MIOFIBROBLASTOS

São células que aparecem no tecido renal decorrentes da diferenciação de fibroblasto, de células epiteliais, células endoteliais e células da medula óssea (fibrócitos). Os miofibroblastos são células contráteis, responsáveis pela produção excessiva de matriz extracelular.

Elas são as células responsáveis pelo reparo tecidual. Uma vez que o evento lesivo não existe mais, o número de miofibroblastos reduz. Quando isso não ocorre, quer pela permanência do dano lesivo, quer pelo descontrole na dediferenciação dos miofibroblastos, o processo fibrótico instaura-se.

Os miofibroblastos são células mesenquimais que possuem características de fibroblastos e de células musculares lisas, apresentando, portanto, forma alongada e espiculada, com prologamentos diversos. Um possível marcador para a identificação dessas células são os filamentos de actina, em especial o  $\alpha$ -SMA (actina de músculo liso tipo  $\alpha$ ).  $\alpha$ -SMA é uma das seis diferentes isoformas de actina presentes em todas as células eucarióticas<sup>7</sup>.  $\beta$  e  $\gamma$ -actinas estão presentes em todas as células, enquanto as  $\alpha$ -cardíaca,  $\alpha$ -esquelética e  $\alpha$ -músculo liso são tecido-específicas<sup>8</sup>. Outro marcador para os miofibroblastos é a desmina, que parece ser só expressa em eventos patológicos, nos quais há intensa produção de matriz extracelular e descontrole na sua proliferação<sup>9</sup>.

Os miofibroblastos são regulados positivamente por várias moléculas tais como TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador beta), angiotensina II e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), bem como por fatores patológicos específicos como alta concentração de

glicose, citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, AGEs (*Advanced Glycosylation End Products*), proteinúria etc.<sup>4,10,11</sup>.

Existem estudos que indicam que os miofibroblastos, que expressam FasL, são protegidos da apoptose no processo de fibrogênese, pois estes induzem à morte dos linfócitos Fas+, permitindo que miofibroblastos evadam o sistema imune e continuem a produzir mais matriz extracelular<sup>12,13</sup>.

### FIBRÓCITOS

Os fibrócitos são células progenitoras mesenquimais que exibem características morfológicas e moleculares de células-tronco hematopoiética, monócito e fibroblastos<sup>14</sup>. Sob estimulação apropriada, os fibrócitos produzem quantidades elevadas de componentes de matriz extracelular e adquirem fenótipo contrátil similar a miofibroblastos<sup>15</sup>. Existem evidências que sugerem que estas células contribuem para a formação de novos fibroblastos e miofibroblastos, que se direcionam a locais de regeneração normal, isquêmicos, inflamatórios e de crescimento tumoral<sup>16</sup>.

Os fibrócitos são células CD45+ (marcador leucocitário), CD34+ (marcador de célula-tronco hematopoiética), CD11b+, CD14+ (marcadores monocitários), colágeno 1+ e vimentina+. Essas células, na ausência de inflamação, mantêm o *pool* de macrófagos residentes e de células dendríticas, após diferenciar-se antes de entrar no tecido<sup>14</sup>. Em cocultura com linfócito, na presença de TGF- $\beta$ , ou PDGF<sup>17</sup>, ou interleucina-4 ou 13<sup>18</sup>, células mononucleares CD14+ diferenciam-se em fibrócitos.

### FIBROBLASTOS INTERSTICIAIS

Os fibroblastos são células presentes em todos os tecidos do organismo. Normalmente, elas se encontram em estado quiescente e são as responsáveis pelo *turnover* de matriz extracelular<sup>19</sup>. O espaço tubulointersticial renal possui diversos componentes, tais como: vaso sanguíneos, fluidos intersticiais, matriz extracelular, células intersticiais e outros que correspondem a 90% do volume do rim. Dentre essas células presentes no interstício renal, a mais representativa são os fibroblastos.

Os fibroblastos são células de origem mesenquimal, apresentando um perfil alongado e espiculado, com prolongamentos de citoplasma formando uma rede de contatos intracelular, além de fornecerem um arcabouço para as demais células que apoiam a estrutura renal. Do ponto de vista molecular, são caracterizadas pela presença de filamento de actina. Os possíveis marcadores para essa células são ecto-5'-nucleotidase, receptores  $\alpha$  e  $\beta$  do PDGF, fator de crescimento do nervo, proteína específica de fibroblasto (FSP-1) e CD90<sup>20,21</sup>. Devido à dificuldade de isolamento e caracterização, não existe um marcador específico e, ainda, sugere-se que existam diversas subpopulações de fibroblastos<sup>22</sup>.

### CÉLULAS EPITELIAIS E ENDOTELIAIS

As células epiteliais renais são aquelas que compõem os túbulos renais. A complexidade do tecido renal é representada pelos mais de 24 tipos de células epiteliais que

compõem o néfron. O epitélio renal, como todo epitélio, é formado por células fortemente ligadas, e sedimentadas em uma membrana basal. No trato urogenital, as células epiteliais não apenas fornecem um envelope protetor contra o meio ambiente externo, mas sim regula a absorção de água e eletrólitos<sup>23</sup>.

Com forma cuboide e polarizada, as células epiteliais são aderidas em uma membrana basal e mantêm-se justapostas por diversas moléculas de adesão e integrin, em especial E-caderina, que é usada como marcador de células epiteliais. Normalmente, as células epiteliais tubulares permanecem em estado replicativo lento/quiescente. Porém diversos estudos demonstram que essa célula possui um grande potencial de plasticidade, podendo diferenciar-se e auxiliar na regeneração após eventos isquêmicos e/ou nefrotóxicos<sup>24</sup>.

No processo de fibrogênese, as células epiteliais, na presença de diversos estímulos, mudam seu fenótipo para miofibroblasto, ou seja, a célula epitelial perde suas propriedades de epitélio e transforma-se em uma célula mesenquimal, o miofibroblasto. Esse processo é denominado TEM<sup>25,26</sup>.

Recentemente, estudos de Zeisberg *et al* demonstraram a existência de um processo denominado TEndM, que consiste no processo de transformação do endotélio vascular em célula miofibroblastoide, de características moleculares e celulares muito similares a TEM. Nesse trabalho, Zeisberg *et al* analisaram o papel de TEndM em três modelos experimentais: 1. ligação unilateral do ureter; 2. nefropatia diabética, induzida por estreptozotocina; e 3. modelo renal da doença de Alport. Eles constataram que entre 30 e 50% dos fibroblastos coexpressavam um marcador para a célula endotelial (CD31) e marcadores de miofibroblastos ( $\alpha$ -SMA e FSP-1)<sup>27</sup>.

Estudos recentes demonstraram ainda que a TEM também pode ocorrer no compartimento glomerular, uma vez que a administração de TGF- $\beta$  a podócitos em cultura levou à redução de marcadores epiteliais (P-caderina, nefrina e *zonula occludens*) e aumento de marcadores mesenquimais (desmina e fibronectina), mostrando que essa transição em podócitos pode ser uma via primária que leva a disfunção podocitária, proteinúria e glomerulosclerose<sup>28</sup>.

Estudar quais os mecanismos que permitem a progressão da TEM e TEndM, bem como saber quais fatores podem inibir/prevenir ou, até mesmo, reverter esse processo são de extrema importância para a prática clínica, uma vez que se cria uma perspectiva para inibir a progressão ou inibição da formação de fibrose.

### TEM: MECANISMO CELULAR E MOLECULAR

Na década de 1960, os estudos com TEM iniciaram com Elizabeth Hay, quem primeiro descreveu esse evento como "transformação epitelio-mesenquimal", estudando-o no desenvolvimento embrionário<sup>25</sup>. O fenômeno TEM vem sendo estudado em eventos biológicos distintos, podendo ser classificada em 3, como acordado no Encontro sobre TEM, em 2008<sup>25</sup>:

**TEM tipo 1** – ocorre no processo de implantação, embriogênese e desenvolvimento dos órgãos. Esse tipo de TEM não leva à fibrose, nem apresenta fenótipo invasivo. Essa TEM leva à formação de uma célula mesenquimal primária que tem como potencial sofrer o processo inverso, a TME (transição mesenquimoepitelial), participando da geração de diversos tecidos durante o desenvolvimento embrionário, por exemplo.

**TEM tipo 2** – associada à regeneração tecidual e fibrose. Esse tipo de TEM inicia seu programa como parte do processo de regeneração/reparo, evento esse que sempre leva à formação de miofibroblastos para auxiliar na reconstrução do tecido após lesão ou dano inflamatório. A persistência desses estímulos danosos perpetua a TEM e leva à formação de fibrose.

**TEM tipo 3** – relacionada aos eventos de TEM na progressão tumoral e em metástase. Essa TEM é influenciada pelas alterações genéticas e epigenéticas que favorecem o crescimento clonal e desenvolvimento das células tumorais, pois as alterações em oncogenes e supressores tumorais acabam por alterar certas vias de sinalização que são por vezes semelhantes às vias utilizadas na TEM<sup>25</sup>.

Ainda pouco se sabe sobre as diferenças entre os três tipos de TEM. De conhecimento empírico, sabe-se que há vias de sinalizações comuns entre os três tipos, que serão abordados mais a diante. O enfoque neste capítulo será na TEM tipo 2, que acomete os tecidos epiteliais.

O epitélio renal tem características únicas que o diferem dos demais epitélios do organismo. Diferentemente dos demais epitélios, que se desenvolvem dos folhetos epiteliais primários, o epitélio renal tem duas origens embrionárias distintas: o blastema mesenquimal e o ducto wolffiano (broto ureteral). Durante a organogênese renal, mesênquima e epitélio alternam-se para a formação do rim, em um processo contrário à TEM, a TME<sup>29,30</sup>. Mais especificamente, um mesênquima condensa sobre o broto uretérico (derivado do endoderma) para dar origem às estruturas tubulares e glomerulares renais. Considera-se que TEM seja um evento frequente no rim devido a essa sua origem embrionária mesodérmica, no qual a TME é a responsável pela origem dos túbulos e endotélio<sup>31</sup>. Por isso, sugere-se que o complexo processo patológico da TEM pode ser facilitado no tecido renal.

A fibrose é definida como uma resposta a um evento de reparo descontrolado. O reparo é um evento biológico importante que permite a reposição das células mortas ou danificadas após uma lesão. O reparo geralmente ocorre em duas fases:

**1ª fase** – regenerativa: quando as células danificadas/mortas são substituídas por células do mesmo tipo;

**2ª fase** – fibrodisplasia: quando o tecido conjuntivo é substituído por um tecido conjuntivo normal<sup>3,32</sup>.

Inicialmente, o processo de reparo é sempre benéfico, mas pode tornar-se patogênico se ele se mantiver sem controle, resultando em remodelamento da matriz extracelular de forma descontrolada, levando à fibrose.

Quando células epiteliais ou endoteliais são danificadas, elas conseguem reconhecer o dano e liberar, ativa ou passivamente, uma série de mediadores inflamatórios que iniciam uma cascata de coagulação antifibrinolítica, levando à formação de coágulos sanguíneos e à matriz extracelular provisória. Plaquetas são expostas à matriz extracelular levando a agregação, formação do coágulo e hemostasia. A desgranulação plaquetária promove a vasodilatação, aumentando a permeabilidade vascular. Por outro lado, miofibroblastos e/ou as próprias células endoteliais e epiteliais passam a secretar metaloproteinases que auxiliam a degradar a membrana basal, permitindo que células inflamatórias cheguem ao local. Fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas são então secretados pelas células inflamatórias, aumentando o recrutamento e a proliferação de leucócitos no local. Nos primeiros momentos, macrófagos e neutrófilos estão presentes no local, sendo os responsáveis por eliminar *debris* celular, células mortas e micro-organismos invasores. Essas células, por sua vez, também secretam fatores que estimulam células endoteliais a se proliferarem, formando novos vasos para auxiliar o processo de reparo no centro da lesão. Nesse período, linfócitos surgem na lesão e passam a secretar citocinas pró-fibróticas e fatores de crescimento, tais como interleucina-13, PDGF e TGF- $\beta$ , que ativam macrófagos e fibroblastos. Os fibroblastos ativados, ou miofibroblastos, possibilitam uma contração da área lesada e passam a produzir a membrana basal. Com a membrana basal formada, as células endoteliais e epiteliais passam a se dividir e finalizam assim o processo de reparo<sup>32,33</sup>.

Qualquer descontrole em alguma dessas etapas leva ao acúmulo de matriz extracelular e, por conseguinte, a formação de fibrose. Nessa etapa, miofibroblastos são as principais células produtoras de matriz extracelular. TEM apresenta-se como importante fonte de miofibroblastos no processo de fibrogênese.

A TEM tubular é um evento orquestrado, altamente regulado, que consiste em quatro etapas:

1. rompimento da membrana basal;
2. perda da adesão epitelial;
3. expressão *de novo* de alfa-actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) e reorganização da actina;
4. aumento da migração e invasão celular (Fig. 4.1).

## MECANISMOS MOLECULARES

A TEM é um processo dinâmico que envolve muitas cascatas e vias de sinalização que por vezes se sobrepõem. Além disso, as alterações do meio intra e extracelular também resultam em estímulos para TEM. Explicar os mecanismos moleculares que levam à TEM torna-se extremamente intrigante e desafiador. Fazer uma célula epitelial transformar-se em mesenquimal requer alterações na morfologia, na arquitetura celular, na adesão célula-célula e na capacidade migratória.

Para a célula epitelial, a perda da E-caderina leva a diversas alterações na fisiologia celular. Por exemplo, E-caderina e  $\beta$ -catenina possuem uma estreita relação na

adesão entre células epiteliais. A manutenção de expressão de E-caderina faz com que a  $\beta$ -catenina permaneça no citoplasma, pois ambas interagem entre si<sup>34</sup>. Quando a E-caderina desaparece, por exemplo sendo digerida por metaloproteinases, a  $\beta$ -catenina direciona-se ao núcleo, agindo como um fator de transcrição, ativando o fenótipo mesenquimal nas células epiteliais, via TGF- $\beta$ <sup>35</sup>. O desaparecimento da E-caderina durante a TEM não se restringe à destruição proteica. Durante o processo de TEM, vários fatores de transcrição são ativados para inibir a produção de mais E-caderina, são eles Snail, Slug, Twist, EF/ZEB1, SIP1/ZEB2, entre outros<sup>36</sup>.

A matriz extracelular, na qual o processo de TEM patológico ocorre, pode levar a uma *feedback* positivo do processo. O meio extracelular repleto de colágeno pode ser um iniciador de TEM. Koenig *et al*, estudando células cancerosas pancreáticas, demonstraram que, quando essas células eram cultivadas em placas revestidas de colágeno, as adesões célula-célula via E-caderina eram reduzidas e ainda apresentavam fenótipo similar à célula mesenquimal<sup>37</sup>.

No processo de TEM, há outras diversas moléculas e fatores que participam auxiliando na formação da célula mesenquimal, como, por exemplo, TGF- $\beta$ , EGF, FGF-2, entre outros. Focando na TEM tipo 2 e no tecido renal, alguns indutores foram selecionados para melhor descrição.

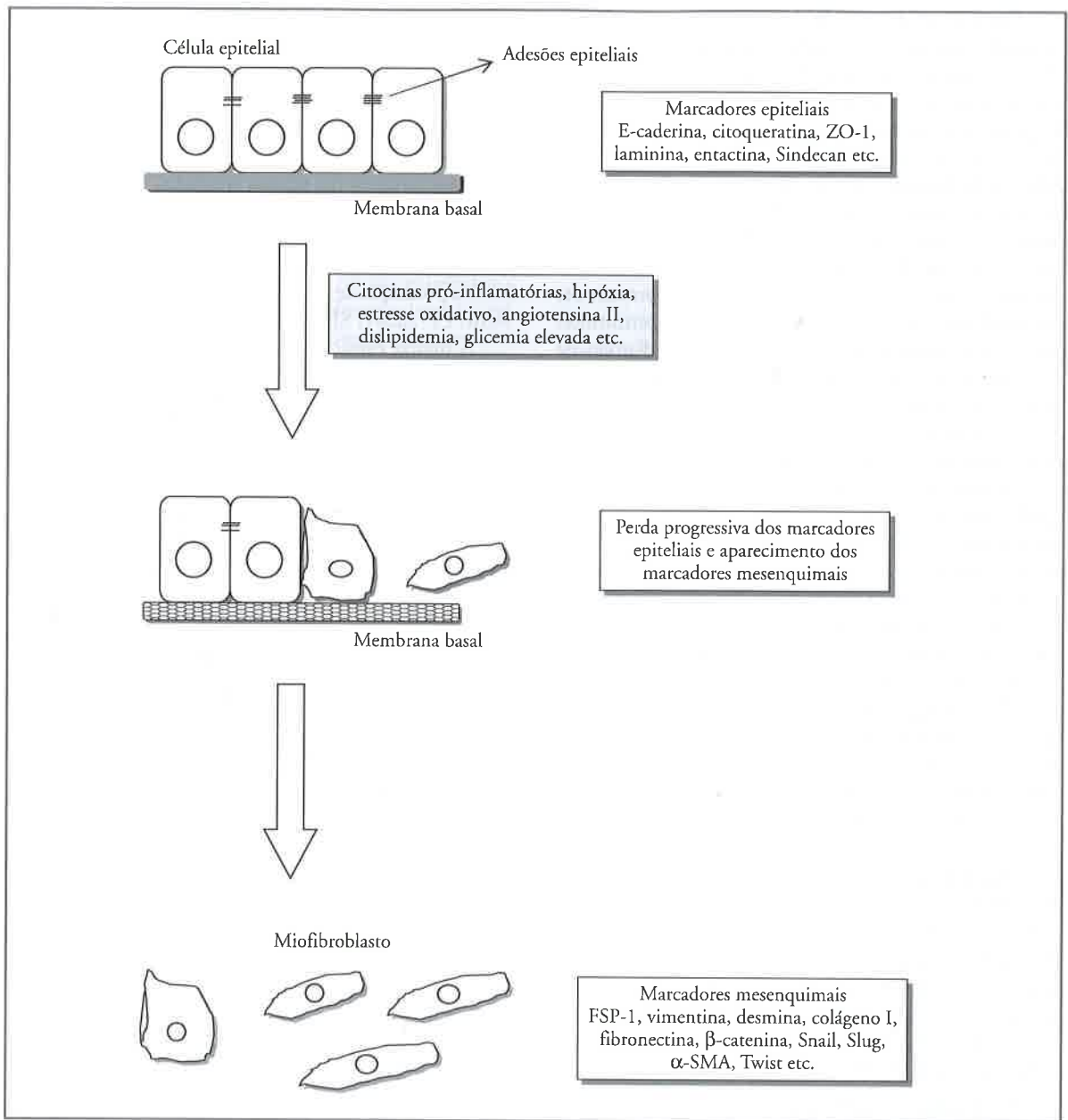
## INDUTORES DE TEM

### TGF- $\beta$

O TGF- $\beta$  é o principal fator relacionado à fibrogênese renal. O TGF- $\beta$  é membro de uma grande superfamília, consistindo de quase 40 membros e ligantes, incluindo activinas, inibinas, proteínas morfogênicas do osso (BMP), e outros fatores de crescimento e de diferenciação<sup>38</sup>. Vários membros da família do TGF- $\beta$  sinalizam por meio de receptores serina/treonina quinases (RSTK), via proteínas designadas de Smads (*Mother Against Dpp* – gene decapentaplégico da *C. Elegans*), gene importante em várias decisões do desenvolvimento<sup>39</sup>. Basicamente, a ativação do Smad-3 leva a um fenótipo pró-fibrótico e, inversamente, indução de Smad-7 e um antifibrótico. A inibição do Smad-3 pode ser alcançada por meio da indução da expressão de Smad-7 e por ação de outras moléculas como IFN- $\gamma$  (interferon-gama), fator de crescimento do hepatócito, interleucina-7 e BMP-7 em diferentes modelos animais<sup>40,41</sup>.

### Hipóxia

Desde 1998 vem sendo cada vez mais aceita a teoria de hipóxia crônica na doença renal crônica<sup>42</sup>. O exame detalhado de biópsias de pacientes com doença renal crônica mostra intensa rarefação dos capilares peritubulares<sup>43</sup>. A perda da microvasculatura leva a um meio hipóxico, caracterizando, com isso, um papel importante da hipóxia na resposta fibrótica. Alguns fatores de transcrição são ativados na hipóxia, sendo o fator induzido pela hipóxia – HIF (*hypoxia-inducible factor*) – o princi-



**Figura 4.1** – Transição epiteliomesenquimal (TEM). A célula epitelial, sob influência de determinados estímulos/fatores, passa por um processo de diferenciação, ativando diversas cascatas de sinalização, reprimindo outras, que levam ela a se tornar uma célula mesenquimal, em especial o miofibroblasto.

pal regulador da resposta adaptativa. No rim hipóxico, HIF-1 $\alpha$  acumula-se nos túbulos renais<sup>44</sup>. Além disso, a hipóxia induz na célula tubular a expressão de fatores pró-fibróticos, tais como TGF- $\beta$  e ET-1 (endotelina 1)<sup>45</sup>. A hipóxia não age apenas na célula tubular. Ela também age no fibroblasto, aumentando a proliferação de miofibroblastos e sua contração, além de suprir a apoptose, aumentar a expressão de fatores pró-inflamatórios e do sistema renina-angiotensina<sup>46,47</sup>. Observa-se, portanto, estreita relação entre hipóxia e TEM. Essa relação foi recentemente descoberta por Sun *et al*, os quais demons-

taram que a presença de HIF-1 $\alpha$  induz à expressão do fator de transcrição Twist, que, por sua vez, inibe a expressão de E-caderina, aumentando a expressão de vimentina, um marcador de célula mesenquimal<sup>48</sup>.

#### Proteinúria

A filtração glomerular aumentada na doença renal crônica promove, dentre outros fatores, o aumento da excreção de proteínas, um importante marcador de lesão renal<sup>49</sup>. A proteinúria é um dos mecanismos que leva primariamente à doença glomerular e vascular e posterior



transferência dessa lesão para o compartimento intersticial. O aumento da filtração de proteínas pode ter efeitos tóxicos diretos nas células epiteliais tubulares, induzindo ao aumento da secreção de citocinas e quimiocinas, tais como TGF- $\beta$ , MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), interleucina-8 e RANTES (*regulated or activation normal T cell expressed and secreted*). Isso decorre da ativação de vias dependentes e independentes de fator nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B). Todos esses fatores contribuem para o influxo de células inflamatórias mononucleares que, por sua vez, secretam mais citocinas e estimulam os fibroblastos residentes e células epiteliais tubulares a se diferenciarem em miofibroblastos<sup>10,49</sup>.

## REVERSÃO DE TEM

A reversão do quadro fibrótico é estudada em modelos de lesão crônica no fígado, mais intensamente do que no rim e pulmão<sup>33</sup>. O remodelamento da matriz extracelular e a regressão da fibrose são associados à retirada do estímulo crônico. Isso comprova-se nos estudos em tipos específicos de doenças renais, nas quais a retirada da ciclosporina leva à reversão do quadro de nefrotoxicidade por ciclosporina<sup>50</sup>. Portanto, interessantemente, esses dados demonstram que a fibrose é um processo reversível<sup>51,52</sup>.

Independente da causa inicial, todos os modelos de doença renal crônica apresentam tendência inerente de progredir para fibrose e conseqüente perda de função. Além disso, as análises dos tecidos em doença renal progressiva mostram forte similaridade, com depósito excessivo de matriz extracelular rica em colágeno intersticial e fibronectina, glomerulosclerose, atrofia tubular e acúmulo de miofibroblastos, um forte marcador de TEM<sup>53</sup>.

Dados experimentais de Remuzzi *et al* mostraram que, em animais submetidos à nefrectomia 5/6, a progressão da doença renal pode ser revertida quando o tratamento com inibidor da enzima conversora de angiotensina fora iniciado<sup>51,52</sup>.

Esses trabalhos sugerem que a modulação/diminuição do estímulo lesivo permite a redução da fibrose. Como já descrito, aproximadamente 70% da fibrose renal pode ser oriunda de TendM e/ou TEM. Logo, a reversão da fibrose deve relacionar-se com a modulação da TEM, ou ainda ativação da TEM.

Vários trabalhos demonstram que é possível modular o desenvolvimento da fibrose, caso o tecido lesado esteja previamente protegido, tanto pelo aumento de moléculas citoprotetoras (proteínas morfogênicas do osso-7, Smad-7, fator de crescimento do hepatócito, hemeoxigenase-1, relaxina, entre outros), quanto pelo bloqueio de vias deletérias (diminuição de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas, tal como TGF- $\beta$ ).

## MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO

A inflamação crônica é caracterizada por um infiltrado de células mononucleares, incluindo macrófagos e linfócitos. Macrófagos ativados são os responsáveis pelo remodelamento tecidual e podem ainda atrair populações

específicas de linfócitos para o local. Os linfócitos infiltrantes podem, por sua vez, produzir citocinas que modulam o fenótipo do macrófago, levando ao desenvolvimento de uma alça de *feedback* positivo. Esses macrófagos ativados poderão então produzir colágeno. Dessa forma, o fenótipo do macrófago ativado e do linfócito infiltrante no tecido renal podem acelerar o processo de fibrogênese. De fato, em modelos de fibrose hepática induzida por parasita, a presença de linfócitos T-CD4+ de perfil Th2 (produtor de citocinas como interleucinas-4 e 13) foi associada à fibrose. Aparentemente, um balanço entre Th1 e Th2 ocorre nos processos de fibrose, sendo a progressão da fibrose associada a Th2<sup>54</sup>. Ainda, Oldroyd *et al* mostraram que o tratamento com IFN- $\gamma$  (uma citocina produzida por T-CD4+ Th1) em modelo experimental de doença renal crônica levava à diminuição dos níveis de proteinúria e na quantidade de miofibroblastos no glomérulo e no interstício tubular<sup>55</sup>. Ou seja, a indução de uma resposta Th1 seria protetora.

## BMP-7

A BMP-7 também inibe a via de sinalização de TGF- $\beta$ , por ser um antagonista ao receptor do TGF- $\beta$ , o ALK5. Tal inibição decorre da reindução da expressão de E-caderina via Smad-7. A administração sistêmica de BMP-7 recombinante em camundongos com fibrose grave resultou em reversão da TEM e reparo das estruturas epiteliais, com repovoamento de células epiteliais saudáveis, todas presumidamente mediadas via TME. Essa reversão foi também associada com restauração das funções do órgão, uma substancial redução na expressão de FSP-1 e  $\alpha$ -SMA e ativação *de novo* da sinalização do BMP-7<sup>56</sup>.

## FATOR DE CRESCIMENTO DO HEPATÓCITO

Estudos *in vitro* demonstraram que o fator de crescimento do hepatócito inibe especificamente muitas ações pró-fibróticas do TGF- $\beta$ . Ambas as moléculas são inicialmente induzidas após lesão tecidual. Se o estímulo lesivo é transiente, como em lesão aguda, a sinalização via fator de crescimento do hepatócito vai prevalecer e resultar em regeneração e reparação teciduais. Porém, em estímulo crônico, a expressão do TGF- $\beta$  vai aumentar com o tempo e, por seu efeito inibitório sobre o fator de crescimento do hepatócito, esse vai diminuir, levando ao aumento da lesão tecidual e ao desenvolvimento de TEM e fibrose<sup>4</sup>. A administração exógena de fator de crescimento do hepatócito, por seus efeitos inibitórios sobre o TGF- $\beta$ , pode, assim, contrabalancear a sinalização pró-fibrótica e promover a regeneração do tecido que sofreu a lesão. Além de bloquear a ação do TGF- $\beta$ , o fator de crescimento do hepatócito também parece reprimir a produção de componentes da matriz extracelular<sup>57,58</sup>. Similarmente, a injeção diária de fator de crescimento do hepatócito por quatro semanas foi capaz de prevenir o desenvolvimento e a progressão de nefropatia crônica do enxerto em ratos<sup>59</sup>.

## SMAD-7

É bem aceito que os efeitos fibróticos do TGF- $\beta$  são mediados por um complexo de heteromérico de receptores tipos I e II que vão ativar os mediadores intracelulares Smad-2 e 3 por fosforilação<sup>60,61</sup>. Os Smads-2 e 3 fosforilados vão agir como fatores de transcrição e ativar os genes responsivos do TGF- $\beta$ . Dentre esses genes ativados, há o Smad-7, Smad inibitório, que vai regular negativamente a sinalização TGF/Smad por meio de um mecanismo de *feedback*<sup>62</sup>. Foi demonstrado por diferentes grupos de pesquisadores que o Smad-7 é capaz de inibir a inflamação e a fibrose renal. Verificou-se que, em modelos de nefropatia obstrutiva em camundongos expressando uma forma latente de TGF- $\beta$ 1, a inibição da inflamação e da fibrose renal está associada à regulação positiva de Smad-7 endógeno renal<sup>63</sup>. Ainda, animais nocautes para Smad-7 submetidos à obstrução ureteral unilateral exibiram aumento da inflamação e fibrose renal, que estavam associadas a aumento das sinalizações de TGF- $\beta$ /Smad e NF- $\kappa$ B<sup>62</sup>.

## HEMEOXIGENASE-1

Outra molécula com comprovada atividade citoprotetora é a hemeoxigenase-1, enzima responsável pela degradação do heme e que forma ferro livre (o que induz à expressão de ferritina), biliverdina (rapidamente convertida em bilirrubina) e monóxido de carbono, produtos com claras propriedades antiapoptóticas, antioxidantes e antiproliferativas<sup>64</sup>. Kie *et al* demonstraram que, sete dias após a obstrução ureteral unilateral, camundongos deficientes para hemeoxigenase-1 exibiam fibrose significativamente maior do que animais selvagens. Além disso, houve maior infiltração de macrófagos nos animais nocautes, maior expressão de TGF- $\beta$  nos túbulos renais e maior grau de TEM, demonstrada pela maior presença de  $\alpha$ -SMA nesses. Esses dados foram confirmados também por meio de cultura primária de células epiteliais tubulares de animais nocautes para hemeoxigenase-1. Essas células, em modelo de indução de TEM por TGF- $\beta$ , apresentaram redução de E-caderina e claudina-2 e aumento de  $\alpha$ -SMA quando comparadas com as células derivadas de animais selvagens<sup>65</sup>.

## INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

A reversão da TEM também tem-se mostrado eficiente com a administração de drogas anti-hipertensivas. Nakamura *et al* investigaram o efeito do tratamento de animais diabéticos com inibidores da enzima conversora de angiotensina e verificaram redução da expressão gênica de proteínas da matriz extracelular<sup>66</sup>. Esses dados mostraram-se consistentes pelo fato de que, em ratos geneticamente programados para terem proteinúria e glomerulosclerose, houve melhora das propriedades seletivas da parede capilar glomerular quando administrado lisinopril<sup>67</sup>. O grupo do Prof. Remuzzi demonstrou que, após transplante de rins em ratos de linhagens diferentes, é possível proteger o enxerto da lesão crônica por meio do trata-

mento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina, mesmo que esse tratamento comece após as lesões estarem estabelecidas<sup>68</sup>.

## RELAXINA

Outra molécula com um papel citoprotetor promissor é a relaxina, um hormônio pertencente à família do fator de crescimento de insulina. Ela é encontrada em grande quantidade em grávidas, mas também está presente em não grávidas e homens<sup>69,70</sup>. Com um grande espectro de ação, a relaxina destaca-se como uma potente molécula antifibrótica. No processo de fibrose renal, Garber *et al* demonstraram que a administração de relaxina em modelo experimental de doença crônica tubulointersticial resultou em melhora da taxa de filtração glomerular, redução da infiltração de macrófagos e da expressão proteica de TGF- $\beta$  e significativa menor quantidade de fibrose<sup>69</sup>.

## CÉLULAS-TRONCO ADULTAS

Dentre as células-tronco adultas, temos um tipo de célula que vem sendo amplamente estudada: as células-tronco mesenquimais. As células-tronco mesenquimais vêm chamando a atenção devido a seu papel imunomodulador. Elas podem suprimir a resposta imune, por meio da inibição da proliferação de células T, B, *natural killers* (NK) e apresentadoras de antígenos, via seu mecanismo de secreção parácrino<sup>71</sup>.

O papel das células-tronco mesenquimais no processo de fibrogênese renal é desconhecido. Em outros órgãos sólidos, o número de trabalhos experimentais é maior. Em modelos crônicos de doença cardíaca, a administração do meio condicionado das células-tronco mesenquimais diminuiu a fibrose, indicando um efeito parácrino *in vivo*. Quando analisado *in vitro* esse fenômeno, 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>72</sup>.

Nos modelos de doença renal crônica clássica, Semedo *et al* administraram as células-tronco mesenquimais no modelo de nefrectomia 5/6 e observaram melhora funcional, correlacionada com menor fibrose no tecido renal. Nesse modelo, além de moléculas citoprotetoras, como fator de crescimento do hepatócito e hemeoxigenase-1, apresentarem-se mais expressas, sendo provavelmente expressas pelas células-tronco mesenquimais que se encontram no tecido renal; temos uma imunomodulação importante, característica do tratamento com células-tronco mesenquimais; que previne TEM, sendo isso demonstrado na menor área fibrótica presente no rim dos animais tratados com células-tronco mesenquimais<sup>73</sup>.

## PERSPECTIVAS FUTURAS E APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

O estudo da TEM mostra-se extremamente importante para se compreender o processo de fibrose renal. Modular a TEM, revertendo-a ou prevenindo-a, abre uma



perspectiva terapêutica importante, tendo em vista o caráter devastador e crescente da doença renal crônica. Os dados terapêuticos existentes foram obtidos de ensaios *in vitro* e em modelos experimentais. Provavelmente, em breve, a terapia em humano ocorra.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3 Suppl 3): S4-S16.
2. Schiff H, Lang S. [Acute kidney injury as a risk and progression factor for chronic kidney injury]. *Minerva Urol Nephrol* 2009; 61: 153-169.
3. Schlondorff DO. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int* 2008; 74: 860-866.
4. Hewitson TD. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1239-F1244.
5. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 524-529.
6. Romagnani P, Kalluri R. Possible mechanisms of kidney repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2009; 2: 3.
7. Vandekerckhove J, Weber K. Mammalian cytoplasmic actins are the products of at least two genes and differ in primary structure in at least 25 identified positions from skeletal muscle actins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 1106-1110.
8. Desmouliere A, Rubbia-Brandt L, Abdou A *et al.* Alpha-smooth muscle actin is expressed in a subpopulation of cultured and cloned fibroblasts and is modulated by gamma-interferon. *Exp Cell Res* 1992; 201: 64-73.
9. Skalli O, Schurch W, Seemayer T, Lagace R *et al.* Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab Invest* 1989; 60: 275-285.
10. Strutz FM. EMT and proteinuria as progression factors. *Kidney Int* 2009; 75: 475-481.
11. Zoja C, Morigi M, Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(Suppl 1): S36-S41.
12. Strutz F. The great escape-myofibroblasts in fibrosis and the immune system. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2477-2479.
13. Wallach-Dayán SB, Golan-Gerstl R, Breuer R. Evasion of myofibroblasts from immune surveillance: a mechanism for tissue fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20460-20465.
14. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest* 2007; 87: 858-870.
15. Mattoli S, Bellini A, Schmidt M. The role of a human hematopoietic mesenchymal progenitor in wound healing and fibrotic diseases and implications for therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009; 4: 266-280.
16. Barth PJ, Ebrahimsade S, Hellinger A *et al.* CD34+ fibrocytes in neoplastic and inflammatory pancreatic lesions. *Virchows Arch* 2002; 440: 128-133.
17. Varcoe RL, Mikhail M, Guiffre AK *et al.* The role of the fibrocyte in intimal hyperplasia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1125-1133.
18. Shao DD, Suresh R, Vakili V *et al.* Pivotal Advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1323-1333.
19. Datby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* 2007; 257: 143-179.
20. Takahashi-Iwanaga H. The three-dimensional cytoarchitecture of the interstitial tissue in the rat kidney. *Cell Tissue Res* 1991; 264: 269-281.
21. Qi W, Chen X, Poronnik P, Pollock CA. The renal cortical fibroblast in renal tubulointerstitial fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1-5.
22. Sorrell JM, Caplan AI. Fibroblasts-a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Mol Biol* 2009; 276: 161-214.
23. Blanpain C, Horsley V, Fuchs E. Epithelial stem cells: turning over new leaves. *Cell* 2007; 128: 445-458.
24. Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(Suppl 1): S55-S61.
25. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428.
26. Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts emerge via epithelial-mesenchymal transition in chronic kidney fibrosis. *Front Biosci* 2008; 13: 6991-6998.
27. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H *et al.* Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2282-2287.
28. Li Y, Kang YS, Dai C *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172: 299-308.
29. Clark AT, Bertram JE. Advances in renal development. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 247-251.
30. Schedl A, Hastie ND. Cross-talk in kidney development. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 543-549.
31. Herzlinger D. Renal interstitial fibrosis: remembrance of things past? *J Clin Invest* 2002; 110: 305-306.
32. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.
33. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 109-122.
34. van Es JH, Barker N, Clevers H. You Wnt some, you lose some: oncogenes in the Wnt signaling pathway. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 28-33.
35. Zheng G, Lyons JG, Tan TK *et al.* Disruption of E-cadherin by matrix metalloproteinase directly mediates epithelial-mesenchymal transition downstream of transforming growth factor-beta1 in renal tubular epithelial cells. *Am J Pathol* 2009; 175: 580-591.
36. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981.
37. Koenig A, Mueller C, Hasel C *et al.* Collagen type I induces disruption of E-cadherin-mediated cell-cell contacts and promotes proliferation of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 4662-4671.
38. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994; 8: 133-146.
39. Sekelsky JJ, Newfeld SJ, Raftery LA *et al.* Genetic characterization and cloning of mothers against dpp, a gene required for decapentaplegic function in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 1995; 139: 1347-1358.
40. Yang J, Dai C, Liu Y. A novel mechanism by which hepatocyte growth factor blocks tubular epithelial to mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 68-78.
41. Saika S, Yamanaka O, Nishikawa-Ishida I *et al.* Effect of Smad-7 gene overexpression on transforming growth factor beta-induced retinal pigment fibrosis in a proliferative vitreoretinopathy mouse model. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 647-654.
42. Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int Suppl* 1998; 65: S74-S78.
43. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 191-195.
44. Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med* 2007; 85: 1325-1330.
45. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17-25.
46. Krick S, Eul BG, Hanze J *et al.* Role of hypoxia-inducible factor-1alpha in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 395-403.

47. Galindo M, Santiago B, Alcami J *et al*. Hypoxia induces expression of the chemokines monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and IL-8 in human dermal fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 36-41.
48. Sun S, Ning X, Zhang Y *et al*. Hypoxia-inducible factor-1alpha induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected to hypoxia, leading to epithelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2009; 75: 1278-1287.
49. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2974-2984.
50. Li C, Lim SW, Sun BK *et al*. Expression of apoptosis-related factors in chronic cyclosporine nephrotoxicity after cyclosporine withdrawal. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 401-411.
51. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-296.
52. Remuzzi G, Remuzzi A. Is regression of chronic nephropathies a therapeutic target? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 840-842.
53. Guarino M, Tosoni A, Nebuloni M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol* 2009; 40: 1365-1376.
54. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594.
55. Oldroyd SD, Thomas GL, Gabbiani G *et al*. Interferon-gamma inhibits experimental renal fibrosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2116-2127.
56. Zeisberg M, Bottiglio C, Kumar N *et al*. Bone morphogenic protein-7 inhibits progression of chronic renal fibrosis associated with two genetic mouse models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1060-1067.
57. Li Y, Yang J, Dai C *et al*. Role for integrin-linked kinase in mediating tubular epithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 503-516.
58. Wang SN, Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F554-F560.
59. Azuma H, Takahara S, Matsumoto K *et al*. Hepatocyte growth factor prevents the development of chronic allograft nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1280-1292.
60. Verrecchia F, Chu ML, Mauviel A. Identification of novel TGF-beta/Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach. *J Biol Chem* 2001; 276: 17058-17062.
61. Sato M, Muragaki Y, Saika S *et al*. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1486-1494.
62. Chung AC, Huang XR, Zhou L *et al*. Disruption of the Smad-7 gene promotes renal fibrosis and inflammation in unilateral ureteral obstruction (obstrução ureteral unilateral) in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1443-1454.
63. Wang W, Huang XR, Li AG *et al*. Signaling mechanism of TGF-beta1 in prevention of renal inflammation: role of Smad-7. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1371-1383.
64. Jarmi T, Agarwal A. Heme oxygenase and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 56-62.
65. Kie JH, Kapturczak MH, Traylor A *et al*. Heme oxygenase-1 deficiency promotes epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1681-1691.
66. Nakamura T, Takahashi T, Fukui M *et al*. Enalapril attenuates increased gene expression of extracellular matrix components in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1492-1497.
67. Remuzzi A, Fassi A, Bertani T *et al*. ACE inhibition induces regression of proteinuria and halts progression of renal damage in a genetic model of progressive nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 626-632.
68. Noris M, Mister M, Pezzotta A *et al*. ACE inhibition limits chronic injury of kidney transplant even with treatment started when lesions are established. *Kidney Int* 2003; 64: 2253-2261.
69. Garber SL, Mirochnik Y, Brecklin CS *et al*. Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 876-882.
70. Samuel CS, Hewitson TD. Relaxin and the progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 9-14.
71. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008.
72. Ohnishi S, Sumiyoshi H, Kitamura S, Nagaya N. Mesenchymal stem cells attenuate cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis through paracrine actions. *FEBS Lett* 2007; 581: 3961-3966.
73. Smedo P, Correa-Costa M, Cenedeze MA *et al*. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis through immune modulation and remodeling properties in a rat remnant kidney model. *Stem Cells* 2009; 27: 3063-3073.

## ADIPOCINAS NAS DOENÇAS RENAIIS

Pedro Manoel Mendes Moraes Vieira

Rafael Assumpção Larocca

Niels Olsen Saraiva Câmara



### INTRODUÇÃO

A obesidade, um dos problemas mais comuns da saúde pública nos dias atuais, é um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças, como arteriosclerose e diabetes. Além da associação entre obesidade e algumas doenças, importantes interações existem entre o metabolismo e o sistema imune, sendo essas interações orquestradas por uma complexa rede de fatores solúveis derivados tanto de células do sistema imune como por células do tecido adiposo.

Apesar de inicialmente considerado um tecido inerte com função de armazenamento de energia, o tecido adiposo tem-se mostrado importante na regulação de diversos processos patológicos e fisiológicos.

A obesidade está relacionada a um estado pró-inflamatório, com alguns marcadores de inflamação elevados em indivíduos obesos. Dentre esses fatores pró-inflamatórios encontram-se algumas adipocinas que contribuem para um estado de leve inflamação em indivíduos obesos. As adipocinas, além de serem produzidas pelos adipócitos, são moduladas e produzidas por diversas células pertencentes ao sistema imune, dentre as quais destacam-se os macrófagos infiltrantes. Os macrófagos são uma fonte adicional de mediadores solúveis que podem contribuir e perpetuar a inflamação no tecido adiposo.

### DOENÇAS, BALANÇO ENERGÉTICO E IMUNIDADE

Sabe-se que a composição corporal depende do equilíbrio entre a ingestão de alimentos e o gasto energético e de três componentes: 1. ingestão de alimentos; 2. gasto energético e termogênese; e 3. metabolismo do adipócito.

Uma interação mútua e multifatorial existe entre nutrição, função imune e alterações patológicas. A ingestão de alimentos e o estado nutricional podem influenciar a resposta fisiológica do sistema imune a doenças e infecções, resultando em rápida eliminação do patógeno ou em desenvolvimento de um processo inflamatório crônico. Entretanto, quebra da função imune pode desencadear efeitos deletérios relacionados à utilização de nutrientes que podem levar à imunodeficiência e à desnutrição<sup>1</sup>. Essa ligação entre o sistema imune e o estado nutricional indica que o monitoramento nutricional durante doenças é importante fator no auxílio para a cura da doença.

Dados clínicos e epidemiológicos indicam que a imunocompetência depende do estado nutricional, pois respostas imunes comprometidas são, na maior parte das vezes, associadas a estados de desnutrição que contribui para uma alta prevalência de alterações infecciosas<sup>2</sup>. Tem sido observado que uma rápida alteração nos tecidos linfóides é aparentemente afetado por desequilíbrios nutricionais, conectando, dessa forma, o sistema imune e as vias metabólicas. Além disso, infecções são relacionadas à diminuição na ingestão de alimentos, estresse metabólico intestinal e maior perda de nutrientes tanto pela urina como pelo suor. Esses fatores atuam em conjunto com menor síntese de proteínas, como a de imunoglobulinas, e proliferação celular reduzida. Essa síntese de proteínas diminuída e a menor proliferação celular podem levar a um certo grau de imunodeficiência, resultando em diversas doenças e em surgimento de respostas inflamatórias crônicas.

Diversos parâmetros imunológicos podem ser utilizados para inferir o estado nutricional, como a contagem de leucócitos, os ensaios de proliferação linfocitária in-

duzidos por determinados antígenos, a fagocitose e a migração leucocitária, as reações de hipersensibilidade do tipo tardio, a concentração plasmática de imunoglobulinas, a produção e atividade do sistema complemento, as citocinas, dentre outros. Apesar de que todos esses ensaios podem ser usados na clínica, a contagem de leucócitos é o teste mais empregado na rotina para a avaliação nutricional. É importante ter em mente que nem sempre a avaliação de apenas um parâmetro seja suficiente para a avaliação clínica de um paciente, pois determinado parâmetro imunológico investigado pode estar alterado em um grupo de pacientes, mas normal em outro grupo. Por exemplo, um paciente pode ter alteração na atividade do sistema complemento, mas possuir contagem leucocitária normal e, dessa forma, a análise de um conjunto de parâmetros imunológicos torna-se necessária.

### ADIPOCINAS: MEDIADORES INTERLIGANDO IMUNIDADE E NEUROENDOCRINOLOGIA

Ao contrário do que era pensado, o tecido adiposo deixou de ser apenas um depósito energético e recentemente se tornou clara a participação desse tecido em uma variedade de funções fisiológicas como o órgão endócrino. As proteínas produzidas pelo adipócito incluem leptinas, adiponectinas, resistinas, visfatinas, TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-alfa), adipisina, interleucina-6, entre outros (Fig. 5.1). Assim, os leucócitos parecem desempenhar um importante papel no metabolismo do tecido adiposo por possuir a capacidade de modular o depósito de ácidos graxos. Proteínas relacionadas à migração de macrófagos, como MIF (fator inibitório da migração de

macrófago), um mediador inflamatório relacionado com a migração dessas células, são expressas nos adipócitos, indicando que o macrófago e, possivelmente, a obesidade estão envolvidos em alguns processos biológicos, como reparo tecidual e dermatite atópica.

#### LEPTINA

Vários produtos secretados pelos adipócitos foram caracterizados, sendo alguns desses fatores conhecidos como adipocinas. Esse termo é usado para descrever uma citocina produzida principalmente por adipócitos. Dentre essas adipocinas, a leptina tem despertado grande interesse pela comunidade científica.

A leptina foi inicialmente descrita em 1994 por Zhang *et al*<sup>3</sup>. A leptina, o produto do gene *ob* de camundongos, é um hormônio peptídico, não glicosilado, pertencente à classe I da superfamília das citocinas, sintetizado principalmente por adipócitos e que, via sua ação no hipotálamo, regula o apetite e o gasto energético<sup>4</sup>. Níveis circulantes de leptina correlacionam-se diretamente com a quantidade de tecido adiposo. A leptina diminui o consumo de alimento e aumenta o gasto energético por meio da sua ação no hipotálamo. Além disso, os níveis de leptina são gênero-dependentes, sendo maiores em fêmeas. A leptina é uma citocina com características hormonais e funções pleitrópicas.

A leptina, devido a sua ação na regulação do metabolismo, é um mediador tanto de respostas neuroendócrinas como imunes. No sistema imune, a ausência da leptina ou a incapacidade de essa citocina desencadear uma resposta provocam diversas alterações. Animais *db/db* possuem atrofia do timo, e animais *ob/ob*, tendências a tornarem-se imunodeficientes. Algumas ações da leptina no sistema imune incluem a modulação de monó-

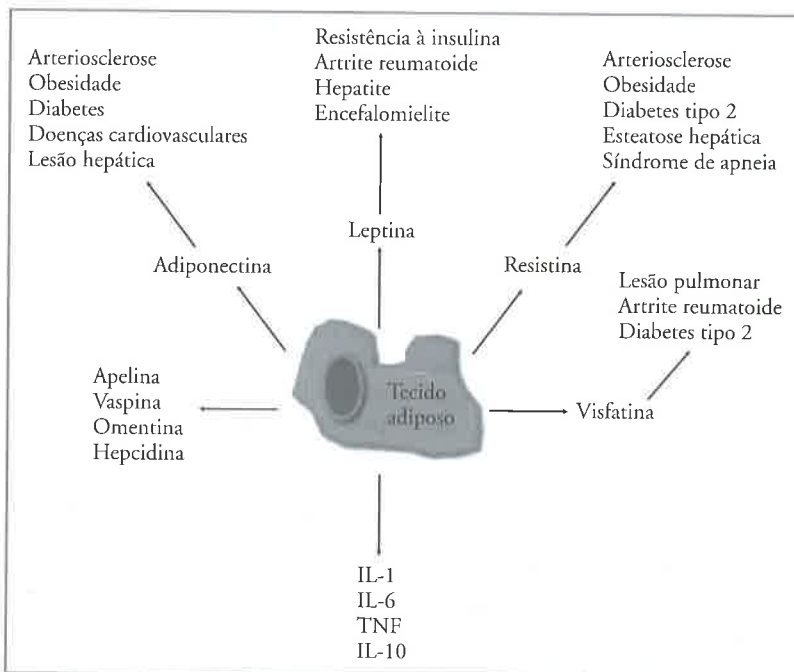


Figura 5.1 – Adipocinas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo.



citó/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células NK (do inglês; *natural killer*), células dendríticas e linfócitos. A leptina pode induzir à ativação de células T e modifica o equilíbrio entre células Th1 e Th2, favorecendo a produção de citocinas do padrão Th1, mostrando um papel pró-inflamatório da leptina. Um aspecto importante da leptina no sistema imune é sua ação como um fator pró-inflamatório. A leptina é produzida por células inflamatórias e sua transcrição e tradução do gene aumentados por estímulos inflamatórios como lipopolissacarídeo (interleucinas-1 e 6).

Outro papel da leptina foi observado em camundongos *ob/ob*. A ausência de leptina nesses animais está associada à imunossupressão e à atrofia tímica. A privação de energia causa diminuição da concentração sérica da leptina, que é acompanhada por redução nas reações de hipersensibilidade do tipo tardio e atrofia tímica, os quais são revertidos pela administração de leptina.

Animais *ob/ob* têm menor secreção de interleucina-2, IFN $\gamma$ , TNF e interleucina-18 e aumento de citocinas do tipo Th2 como interleucinas-4 e 10, após estímulo mitogênico, fator que pode levar esses animais a serem resistentes a algumas doenças autoimunes experimentais induzidas. O fato de a leptina favorecer um perfil Th1 tem sido associado a aumento no desenvolvimento de doenças autoimunes experimentais como a EAE (do inglês: *experimental autoimmune encephalomyelitis*), diabetes tipo 1 e artrite induzida por antígeno<sup>5</sup>.

No contexto do transplante de órgãos, o equilíbrio Th1/Th2 tem-se mostrado importante no desfecho do enxerto, seja em rejeição, seja em tolerância. As células do padrão Th2 são descritas, por diversos pesquisadores, como tendo um efeito protetor em relação a processos de rejeição do enxerto. Esses dados indicam possível papel das células Th2 no processo de homeostase do enxerto. Apesar disso, não há na literatura estudos de como a ausência da leptina e/ou sua modulação poderia agir no contexto do transplante. Uma polarização para um perfil Th2, na ausência da leptina ou por meio de sua neutralização, poderia auxiliar no estabelecimento de um estado de não agressão ao enxerto e fornecer subsídios que auxiliem no entendimento de como a resposta alo-gênica é regulada em indivíduos obesos.

## ADIPONECTINA

A adiponectina é uma citocina derivada do tecido adiposo com homologia ao colágeno VIII e X e ao fator C1q do sistema complemento. Essa adipocina é encontrada em algumas isoformas e em grandes quantidades no sangue periférico<sup>6</sup>. No fígado, a adiponectina age aumentando a oxidação de ácidos graxos e reduzindo a síntese hepática de glicose. Camundongos *knockouts* para adiponectina não apresentam nenhum efeito grave sob condições regulares, mas, sob dietas enriquecidas em lipídios, os camundongos apresentam grave resistência à insulina e acúmulo de lipídios no tecido muscular. Concentrações circulantes de adiponectina apresentam tendência a serem menores em indivíduos com obesidade

mórbida, tendo seus níveis aumentados sob perda de peso e uso de tiazolidinedionas, que aumentam a sensibilidade à insulina.

Apesar de ambas, a leptina e a adiponectina, terem sido descritas por volta da mesma época, comparativamente existem muito menos estudos sobre a adiponectina na obesidade e alterações associadas à obesidade. A participação da adiponectina em doenças relacionadas à obesidade foi apenas recentemente reconhecida. Alguns exemplos da participação de adiponectinas incluem algumas doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica.

## RESISTINA

A resistina tem sido associada como um mediador da resistência à insulina, mas aparentemente limitado a modelos animais, especialmente roedores. A resistina recebeu esse nome devido a seu ostensível papel na indução de resistência a insulina. Ela é uma proteína dimerica pertencente à família de proteínas FIZZ (do inglês: *found in inflammatory zones*). A resistina, também reconhecida como FIZZ3, é comumente encontrada em adipócitos e macrófagos<sup>7</sup>.

Como a resistina é secretada em quantidades consideráveis por células mononucleares, foi sugerido que essa adipocina está associada a processos inflamatórios. Em indivíduos com arteriosclerose, a resistina correlaciona-se com outras moléculas relacionadas à inflamação, como TNF-RII e lipoproteína fosfolipase A<sub>2</sub>. Nessa linha, o lipopolissacarídeo pode induzir à transcrição de resistina em macrófagos murinos por um mecanismo envolvendo a produção de algumas citocinas pró-inflamatórias. Em PBMC (células mononucleares do sangue periférico, do inglês: *peripheral blood mononuclear cells*), a resistina parece induzir e ser induzida por TNF- $\alpha$  e interleucina-6. Assim, apesar de poucas informações sobre o papel fisiológico da resistina, essa adipocina aparenta ser induzida por condições relacionadas à inflamação.

## VISFATINA

A visfatina foi identificada no fígado, músculo esquelético e medula óssea como sendo um fator de crescimento para precursores de células B, sendo também reconhecida como um fator intensificador de colônia pré-B (do inglês: *pre-B-colony enhancing factor*), o PBEF. Os níveis circulantes de visfatina estão intimamente relacionados aos depósitos de tecido adiposo e aumentados com a adipogênese. A transcrição dessa adipocina é regulada por TNF- $\alpha$ , interleucina-6 e glicocorticoides. A visfatina acumula-se durante lesões no pulmão e sepse e não é exclusivamente produzida pelo tecido adiposo<sup>8</sup>. Indivíduos com colite apresentam elevados níveis circulantes de visfatina e também agem aumentando respostas mediadas por monócitos em alorrespostas de linfócitos. Assim, mais uma adipocina, a visfatina, é considerada um mediador pró-inflamatório, podendo participar de uma variedade de condições inflamatórias.

## OUTRAS ADIPOCINAS

Diversas outras adipocinas têm sido identificadas e seus papéis em doenças imunomediadas são um importante foco atual de pesquisa científica. Algumas dessas adipocinas são a apelina, a vaspina, a hepcidina e a omentina.

A apelina foi identificada como um peptídeo e um ligante endógeno do receptor órfão acoplado à proteína G, o APJ. A secreção de apelina no tecido adiposo é induzida e aumentada por TNF- $\alpha$ . Em camundongos submetidos a dietas hipercalóricas para indução de obesidade, os níveis de fatores pró-inflamatórios e o número de macrófagos aumentam progressivamente no tecido adiposo e é possível que a apelina participe na gênese dessa condição. Existe atualmente falta de informação de como a apelina poderia participar em respostas imunes, apesar de existir alguns trabalhos relatando a participação dessa adipocina em neovascularização de tumores por induzir à proliferação de células endoteliais<sup>9</sup>.

A vaspina (inibidor de serina protease derivado de tecido adiposo visceral) foi inicialmente descrita em 2005 como sendo um inibidor de serinas proteases produzidas pelo tecido adiposo<sup>10</sup>. A administração de vaspina a animais obesos melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina<sup>10</sup>. A indução de vaspina pelo tecido adiposo pode constituir um mecanismo compensatório em resposta à obesidade. Ademais, a vaspina é modulada pelo estado energético da placenta, indicando que essa proteína pode estar envolvida na regulação de funções metabólicas da placenta.

A hepcidina, descrita em 2001 como um peptídeo urinário antimicrobiano, produzido pelo fígado, foi posteriormente caracterizada como sendo uma adipocina e parece ser um importante regulador da homeostasia de ferro<sup>11</sup>. A produção de hepcidina não depende exclusivamente do metabolismo de ferro, mas pode também ser estimulada por condições inflamatórias e também de hipóxia. Os níveis dessa adipocina são maiores em alterações envolvendo inflamação generalizada que resultam em hipoferremia, a qual é causada por menor absorção de ferro e maior sequestro de ferro pelos macrófagos. A hepcidina pode agir contra agentes microbianos invasores por diminuir os níveis extracelulares de ferro, limitando, assim, os níveis de ferro disponível para os micro-organismos. Devido à característica de ser induzida por interleucina-6/STAT3, a hepcidina poderia, também, ser induzida pela leptina e, caso fosse, maior índice de massa corporal e obesidade poderia levar à produção dessa adipocina.

A proteína de 40kDa omentina, produzida pelo tecido adiposo omental, foi previamente identificada como interlectina, uma lectina dependente de Ca<sup>2+</sup>, com alta afinidade por resíduos de galactofuranil encontrado em patógenos<sup>12</sup>. Uma possível função fisiológica da omentina é o reconhecimento de componentes de patógenos, como bactérias, mostrando um papel em respostas imunes inatas. Ademais, os níveis de omentina são modificados por inflamação e obesidade. Em pacientes com asma, os níveis de omentina são aumentados, apesar

de o mecanismo responsável por esse fator ainda não ser conhecido. Os níveis de omentina também aumentam em *diabetes mellitus* tipo 1. Outro aspecto da omentina é que seus níveis de RNA são diferencialmente expressos no tecido adiposo omental de pacientes com doença de Crohn, indicando que ela pode ser um novo fator envolvido em doenças inflamatórias crônicas e autoimunidade em humanos.

## FUNÇÃO IMUNE EM INDIVÍDUOS OBESOS

Alguns estudos existem analisando e comparando a resposta imune de indivíduos obesos e, praticamente, a totalidade de ensaios clínicos analisa um número limitado de sujeitos e parâmetros imunológicos.

Nesse sentido, apesar de não haver um número grande de estudos, algumas informações podem ser obtidas. Aproximadamente 38% de crianças com obesidade apresentam incapacidade em gerar respostas imunes mediadas por células, exemplificadas por hipersensibilidade cutânea reduzida, por respostas linfoproliferativas anormais diante de estímulos mitógenos e por menor capacidade de leucócitos polimorfonucleares combaterem infecções bacterianas<sup>13</sup>. Esses fatores podem ser o resultado de uma função alterada de macrófagos, como previamente descrito em modelos animais, como nos camundongos *Lep<sup>ob/ob</sup>*. Esses mesmos achados foram também relatados em indivíduos adultos com obesidade mórbida. Ainda, a obesidade aparentemente reduz as funções imunes de linfócitos e de células NK em indivíduos idosos. Assim, a obesidade, em conjunto com o envelhecimento, pode ser um fator de risco adicional, ao menos para as funções imunes.

Em relação à obesidade nos adultos, o sobrepeso é associado a maiores números de leucócitos e linfócitos, com exceção de células NK, células citotóxicas e células T supressoras (chamadas atualmente de células T reguladoras). O sobrepeso também está associado à menor capacidade proliferativa de linfócitos T e B diante de mitógenos, acompanhados por maior fagocitose por granulócitos e monócitos<sup>14</sup>. Também, em adultos, níveis sanguíneos de glicose, colesterol e triacilglicerídeos podem estar associados com alguns aspectos da imunidade, e correlação positiva entre índice de massa corporal e números totais de leucócitos foram descritos.

Em humanos, respostas inflamatórias moderadas podem estar implicadas com o desenvolvimento de resistência à insulina, com possível participação da melanocortina e TNF- $\alpha$ <sup>15</sup>. Dessa forma, *diabetes mellitus* tipo 2 está associado a aumento em um dos principais mediadores de respostas de fase aguda, como a citocina interleucina-6, que pode ser um importante contribuinte às características bioquímicas e clínicas encontradas na síndrome metabólica e obesidade no sistema nervoso central<sup>16</sup>.

Em mulheres obesas, restrição energética moderada afeta uma variedade de parâmetros tanto na imunidade inata como na adaptativa. Contudo, a perda de peso,



## OBESIDADE, ADIPOCINAS E DOENÇAS RENAIS

mesmo moderada, está associada a um decréscimo significativo de alguns parâmetros das funções de células B, células T, monócitos e granulócitos, quando comparado a mulheres não obesas, indicando que mesmo a obesidade moderada afeta alguns parâmetros da resposta imune. Assim, a perda de peso, mesmo branda, é ligada a uma modificação de alguns aspectos da função do sistema imune<sup>17</sup>. Baixos números de células NK e imunoglobulinas foram observados em mulheres com sobrepeso seguidas com protocolos de restrição alimentar. Mulheres que foram submetidas à restrição alimentar seguida de um programa supervisionado de atividade aeróbica foram capazes de melhorar do aparente decréscimo em citotoxicidade de células NK<sup>18</sup>. Além disso, a redução de peso por métodos cirúrgicos acarreta diminuição de interleucina-13, uma citocina do padrão Th2, e de TNF- $\alpha$ , o que poderia ser um dos fatores levando a uma função imune alterada<sup>19</sup>. Dessa forma, o tratamento nutricional da obesidade por meio da restrição alimentar, cirurgias ou por atividades físicas pode afetar e modificar alguns dos parâmetros alterados pela obesidade, promovendo, assim, melhora da função imune e sua capacidade em controlar doenças imunomediadas, como infecções persistentes e autoimunidades.

Interessantemente, a privação nutricional aguda frequentemente ocorre em indivíduos com obesidade mórbida, afetando a imunocompetência desse indivíduo<sup>20</sup>. A atividade bactericida de monócitos sanguíneos e a atividade citolítica de células NK encontram-se aumentadas durante períodos de privação energética. A fome, privação nutricional, também aumenta alguns parâmetros da imunidade humoral, como elevação na concentração sérica de IgG, IgA e IgM. A proliferação de linfócitos induzidos por mitógenos diminui de forma sutil, enquanto que os leucócitos sanguíneos parecem não ser afetados de forma significativa. Assim, a privação nutricional apresenta uma variedade de influências nas respostas imunes em vez de apenas um padrão deletério. Essas alterações do estado nutricional parecem ser de grande importância, uma vez que podem melhorar certas funções efetoras do sistema imune em indivíduos obesos, melhorando, dessa forma, a homeostasia do sistema como um todo.

Alguns estudos têm observado menor produção de anticorpos após vacinação para o vírus da hepatite em indivíduos obesos. A incidência e a gravidade de doenças infecciosas parecem ser maiores em pacientes obesos comparados a indivíduos magros. Consequentemente, a seps e a bacteriemia ocorrem de forma mais frequente em indivíduos obesos comparados a não obesos e esses pacientes com sobrepeso necessitam de terapias antibacterianas mais intensas do que indivíduos não obesos<sup>21</sup>. Esses exemplos descrevem apenas algumas das alterações que podem ser observadas em indivíduos obesos e a compreensão de como eles montam suas respostas imunológicas podem auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos e abordagens clínicas a doenças crônicas, como as nefropatias crônicas do enxerto.

A grande maioria das glomerulonefrites são imunomediadas. Um modelo experimental complexo de glomerulonefrite, a nefrite nefrotóxica acelerada, é caracterizado por uma resposta imune montada diante de anticorpos depositados na membrana glomerular. Isso leva à proliferação mesangial, marcada por albuminúria, infiltração leucocítica, trombose capilar glomerular e perda da função renal. Células T CD4+, especialmente células do padrão Th1, são importantes mediadores imunológicos nessas situações<sup>22,23</sup>. Os leucócitos, em particular os macrófagos, estão envolvidos na fase efetora dessa nefrite nefrotóxica. Como mencionado anteriormente, devido à ação da leptina em leucócitos e macrófagos, assim, é fácil imaginar que essa adipocina possa participar na fisiopatologia das glomerulonefrites. De fato, a leptina é necessária para a indução e manutenção da glomerulonefrite imunomediada, e o bloqueio de leptina parece ser uma possível possibilidade terapêutica. Animais deficientes em leptina são protegidos das lesões renais e da albuminúria durante a nefrite nefrotóxica acelerada, apresentando melhora na histologia<sup>24</sup>.

A obesidade é uma importante causa de disfunção renal. Uma das características clínicas de indivíduos obesos, sem alterações sistêmicas, mas com aparente alterações renais, é um achado chamado de glomerulopatia relacionada à obesidade. Essa doença é caracterizada como proteinúria progressiva e branda. Algumas mudanças estruturais, como glomerulomegalia, glomerulosclerose segmentar e focal e dano à membrana basal glomerular, podem ser observadas em seções renais biopsiadas<sup>25-27</sup>. Se a estimulação crônica das células glomerulares pela leptina contribui para o remodelamento glomerular e quais os mecanismos que poderiam participar nesse processo ainda são importantes questões a serem elucidadas. Aparentemente, células endoteliais glomerulares expressam o receptor para a leptina, o Ob-R. Uma ligação entre o sistema endócrino, controlando as reservas do tecido adiposo, e o tamanho e conteúdo da matriz mesangial parecem existir e implicam possível papel da leptina como fator causal da glomerulosclerose segmentar e focal<sup>28</sup>.

Em relação à seps, sabe-se que a falha renal aguda em pacientes com infecção generalizada aumenta a mortalidade em taxas que variam de 50 a 80%, e animais deficientes na forma longa do receptores de leptina (*db/db*) apresentam menor mortalidade após exposição à endotoxina, no caso o lipopolissacarídeo. Essa mesma proteção não é observada quando se administra em animais *ob/ob* leptina recombinante. Assim, é possível dizer que a leptina participe agravando os casos de doença renal aguda em indivíduos obesos, os quais apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina que pode ser um importante fator de risco em relação à gravidade da doença renal.

Macrófagos são mediadores-chave no reparo tecidual e inflamação, desempenhando um importante papel nas modulações de respostas inflamatórias nos rins. Como

mencionado, a leptina pode modular a atividade inflamatória de macrófagos e, conseqüentemente, a evolução de doenças renais. A deficiência da sinalização desencadeada pela leptina reduz o infiltrado inflamatório após obstrução unilateral renal, sendo essa atividade modulada pelo sistema nervoso central, uma vez que a administração direta da leptina na região hipotalâmica reverte o menor infiltrado inflamatório observado em animais *db/db*. Dessa forma, a administração central de leptina em modelos animais deficientes de leptina acelera o infiltrado macrófágico renal de forma dependente do sistema nervoso, indicando que a inflamação periférica é modulada pelo sistema nervoso central<sup>29</sup>.

O tratamento de células endoteliais com leptina induz a síntese de TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador- $\beta$ ). Apesar de o TGF- $\beta$  ser considerado um fator de crescimento supressor de respostas imunes, também participa no reparo tecidual e fibrose, podendo levar à perda da função renal, um fator que pode ser encontrado em diversas doenças crônicas renais, como a glomerulonefrite. A leptina estimula a proliferação de células do endotélio glomerular tanto *in vitro* como *in vivo* e sua administração em camundongos causa expansão da matriz mesangial e proteinúria.

A obesidade pode aumentar a disfunção renal em pacientes com nefropatia por IgA e, de fato, indivíduos obesos com nefropatia por IgA apresentam formas mais graves dessa doença, assim como maior proteinúria<sup>30</sup>. Em adição ao que foi previamente mencionado a respeito do TGF- $\beta$ , esse fator de crescimento pode promover uma mudança de classe em células B, fazendo com que essas células produzam IgA, um processo que provavelmente poderia ocorrer em indivíduos obesos. A obesidade piora alguns parâmetros renais, como os níveis urinários de proteínas e, adicionalmente, hipertensão, um achado comum. Assim, a obesidade é um fator agravante das doenças renais crônicas, levando à proteinúria e às mudanças estruturais do parênquima renal e promovendo a progressão de doenças renais crônicas.

Doenças renais terminais é um conhecido iniciador de complicações cardiovasculares com presença de disfunção endotelial e arteriosclerose. A adiponectina e a leptina são inversamente relacionadas ao grau de filtração glomerular. Ademais, a adiponectina e a leptina encontram-se aumentadas em pacientes com doença renal crônica<sup>31</sup>. A adiponectina plasmática é aparentemente maior em pacientes com síndrome nefrótica do que naqueles com proteinúria moderada. Um aumento nos níveis de adiponectina durante intensa proteinúria é provável resposta regulatória para atenuar os efeitos ateroscleróticos das alterações bioquímicas que estão associadas a essa condição.

Todas essas doenças renais possuem algo em comum: a perda da função renal, na qual o tratamento de escolha é a hemodiálise e/ou o transplante. Em relação ao transplante de rins e outros órgãos sólidos, a obesidade e as adipocinas podem influenciar tanto na sobrevida do enxerto como na do paciente, interligando a regulação metabólica e as respostas imunológicas.

Como a obesidade é um fator de risco adicional em relação a doenças renais, seu tratamento poderia melhorar o desfecho da lesão renal, diminuindo sua gravidade. Nesse sentido, sabe-se que ratos Zurcker obesos desenvolvem danos glomerulares e morrem de doença renal. A restrição alimentar nesses animais nas suas fases iniciais de vida previnem essa morte desencadeada pela doença renal. A restrição alimentar na fase inicial da vida do animal (6 a 12 semanas) previne a lesão glomerular e a hiperinsulinemia. Em 26 semanas, observa-se queda na proteinúria, enquanto em 50 semanas não há alteração na hipercolesterolemia, na hipertensão e na hiperinsulinemia. Assim, a restrição alimentar realizada precocemente promove uma série de vantagens renais e metabólicas. Pensando-se na clínica, torna-se importante protocolos de perda de peso em pacientes com doenças renais, buscando-se melhora na função renal a longo prazo.

### PAPEL DAS ADIPOCINAS NA TOLERÂNCIA E NA REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS

Diversos protocolos para a indução de tolerância a aloenxerto têm sido bem-sucedidos em modelos experimentais animais. Não obstante, os avanços do conhecimento celular e molecular sobre a imunobiologia da reposta ao alotransplante, tanto na rejeição como em estados de não rejeição e na tolerância, têm contribuído para a melhor compreensão sobre os mecanismos envolvidos na regulação da resposta inflamatória ao enxerto. Diversos protocolos para induzir tolerância no contexto do transplante já foram testados em modelos experimentais, como, por exemplo, transfusão doador-específica, injeção intratímica de aloantígeno, administração por via intravenosa e oral de aloantígeno, assim como o uso de diversos anticorpos monoclonais como anti-CD4, anti-CD8 e antimoléculas coestimuladoras.

No contexto do transplante de órgãos, existem poucos dados sobre a influência de produtos derivados de tecido adiposo na evolução do enxerto. Em transplante, o balanço entre respostas Th1 e Th2 apresenta importante papel no desfecho do órgão transplantado, levando tanto à tolerância como à rejeição. As células Th2 são descritas por possuir um efeito protetor em relação a respostas citotóxicas ao enxerto, participando do processo de homeostase do órgão transplantado. As células Th1, por outro lado, apresentam efeito deletério em relação à sobrevida do enxerto, regulando as respostas inflamatórias ao tecido e levando à ocorrência tanto de rejeição aguda como crônica. O papel fisiológico da leptina e a observação que sua falta favorece o desenvolvimento de respostas Th2 indicam que essas adipocinas poderiam desempenhar um papel importante no transplante de órgãos. Assim, indivíduos obesos que apresentam elevados níveis séricos de leptina poderiam ser mais suscetíveis à ocorrência de rejeição comparada aos indivíduos normais, uma vez que a leptina favorece a polarização para um perfil Th1. Contudo, apesar de que essa hipótese pode ser suportada, existem poucos

dados descrevendo se os níveis de leptina são, de fato, associados à maior incidência de rejeição, seja aguda, seja crônica.

Aparentemente, a obesidade por si só não está associada com pior evolução do enxerto, mas, contudo, parece sim a fatores que levam à perda tardia do enxerto e à sobrevivência do paciente. Estar com sobrepeso é relacionado com perda do enxerto, principalmente devido à nefropatia crônica secundária a problemas relacionados ao metabolismo<sup>32</sup>. O tecido adiposo correlaciona-se positivamente com a proteína C-reativa, sugerindo que a obesidade pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares e rejeição crônica em pacientes transplantados renais<sup>33</sup>.

A função do enxerto em recipientes com peso normal é aparentemente melhor do que a de indivíduos obesos, como os saudáveis vivem mais do que os transplantados obesos. A sobrevida do enxerto é significativamente inferior entre indivíduos obesos e com obesidade mórbida. Dessa forma, maior índice de massa corporal é associado com menor sobrevida do enxerto e do paciente<sup>34</sup>. Ao se analisar as taxas de sobrevida do enxerto, o índice de massa corporal pode ser considerado um fator de risco e o tratamento da obesidade é de grande importância para se buscar minimizar os efeitos adversos da obesidade no transplante de órgãos.

Adicionalmente, a disfunção endotelial é fortemente ligada a doenças cardiovasculares e com o desfecho do paciente com nefropatia crônica do enxerto. Parece que o aumento de respostas inflamatórias e níveis aumentados de adiponectina seguido do transplante podem ser um mecanismo importante, indicando melhor saúde endotelial. Contudo, em relação a esse aspecto, a função endotelial durante o primeiro mês pós-transplante e o grau de melhora dessa função são associados a reduções nos níveis circulantes de visfatina e adiponectina, duas adipocinas recentemente descritas<sup>35</sup>. Assim, os níveis séricos de adipocinas, como visfatina, adiponectina e a leptina, dentre outros, podem influenciar uma série de respostas e alterações imunes, podendo desempenhar importante papel na resposta alogênica ao transplante. Em adição, ao menos em relação ao desfecho do órgão transplantado, a adiponectina parece possuir um efeito deletério, apesar de poder melhorar a função endotelial.

No contexto do transplante de coração, a adiponectina parece participar impedindo a síndrome metabólica, uma vez que a perda da função renal é um fator comum nesses pacientes. Em contraste com a alta frequência de síndrome metabólica em pacientes transplantados cardíacos, os níveis de adiponectinas foram usualmente no intervalo entre a normalidade e os índices aumentados, provavelmente como consequência da perda da função renal. Dessa forma, a adiponectina não é um grande determinante da resistência à insulina nesses pacientes<sup>36</sup>. Dentre pacientes sem doença crônica renal, a resistina tem sido relatada como sendo um marcador inflamatório de doença coronária arterial e doenças cardiovasculares na síndrome metabólica. Ademais, a resistina regula

positivamente moléculas de adesão. Como a inflamação e o dano ou lesão a células endoteliais são invariavelmente associados a trombose, a arteriosclerose e suas consequências clínicas, a resistina pode desempenhar um papel ligando inflamação à doença crônica. Ademais, triglicérides, creatinina, interleucina-6, TNF- $\alpha$ , fator de von Willibrand, fragmentos da protrombina 1 + 2 e resistina são elevados nos indivíduos transplantados renais. Nos recipientes transplantados renais com doença arterial coronária, os níveis de resistina são elevados em comparação a indivíduos sem essa complicação. Os níveis de resistina nos indivíduos transplantados renais parecem ser relacionados a alguns parâmetros como: interleucina-6, trombosmodulina, contagem de hemácias, de leucócitos e de plaquetas, níveis de creatinina, ureia e de VCAM (molécula de adesão da célula vascular). Ademais, a resistina é apenas, independentemente, relacionada à creatinina e à contagem de leucócitos em recipientes transplantados renais. Dessa forma, a relação entre níveis elevados de resistina e marcadores de inflamação podem representar uma ligação entre essas condições e adipocinas. É importante mencionar que a função renal foi um grande determinante dos níveis elevados de resistina em indivíduos transplantados renais<sup>37</sup>.

A leptina, como mencionado anteriormente, é primariamente produzida pelos adipócitos e tem seu receptor expresso em diversos tecidos, incluindo o coração. Níveis aumentados de leptina podem predizer o infarto agudo do miocárdio e maior risco de doença coronária. Uma importante questão é se existe correlação entre níveis sanguíneos de leptina e grau de rejeição celular aguda. Em relação a isso, existe correlação positiva entre os níveis de leptina sérica e o índice de massa corporal, pressão sanguínea diastólica, colesterol total e níveis de lipoproteínas de baixa densidade.

Esses estudos na área de transplante parecem apresentar importante implicação. Como a leptina e outras adipocinas possuem importante função metabólica, quaisquer alterações nos seus níveis poderiam resultar em modificações fisiopatológicas sistêmicas. Assim, é difícil se conseguir alcançar uma conclusão a respeito de se as adipocinas agiriam secundárias às modificações metabólicas ou primárias, agindo diretamente modulando a resposta do sistema imune e a função do enxerto. Assim, é possível entender-se o porquê de quase a totalidade dos indivíduos transplantados apresenta alguma forma de alteração metabólica.

A resistência à insulina e os parâmetros séricos da leptina após o transplante renal demonstram que os níveis circulantes dessa adipocina diminuem dramaticamente após a realização do transplante e correlaciona-se com os níveis de insulina. Um aumento da leptina sérica seis meses após o transplante é provavelmente o resultado do aumento do tecido adiposo, resistência à insulina e uso de esteroides em indivíduos transplantados renais<sup>38</sup>. Esse aspecto reforça o que foi descrito anteriormente, em que o efeito da leptina pode ser secundário às modificações metabólicas observadas nos indivíduos transplantados.



Como mencionado, a perda de peso parece possuir um efeito benéfico na sobrevivência do enxerto nos indivíduos transplantados. Uma variedade de imunossuppressores existe para se prevenir a ocorrência de rejeição aguda e crônica. Um desses agentes é a rapamicina, uma droga imunossupressora usada largamente para a prevenção de rejeição ao órgão transplantado. Essa droga parece desempenhar importante papel por possuir efeitos antiobesidade, observados em camundongos com dietas hipercalóricas. Animais tratados com rapamicina apresentam menor peso corporal e menor gordura epididimal, além de menores níveis de leptina e insulina sérica. A rapamicina pode prevenir alguns dos efeitos da obesidade por alterar a taxa de ganho de peso por reduzir o depósito de ácidos graxos e o consequente aumento do tecido adiposo, tornando-se, assim, um potencial agente terapêutico para se controlar o peso corporal e a obesidade em indivíduos transplantados<sup>39</sup>.

## CONCLUSÃO

Adipocinas e obesidade desempenham uma variedade de funções fisiológicas e imunes. A interligação entre a imunidade e o sistema neuroendócrino por meio de fatores solúveis, como as adipocinas, modulam diversos aspectos do sistema imune, como autoimunidades, respostas a tumores, transplantes, doenças infecciosas, tolerância, dentre vários. Assim, a compreensão dos mecanismos responsáveis por modular esses hormônios secretados pelo tecido adiposo pode fornecer importantes ferramentas que auxiliem no tratamento de diversas doenças imunes e metabólicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chandra RK. 1990 McCollum Award lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1087-1101.
- Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460S-463S.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M *et al*. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M *et al*. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
- Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686-3695.
- Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-289.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
- Jia SH, Li Y, Parodo J *et al*. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318-1327.
- Masri B, van den Berghe L, Sorli C *et al*. [Apelin signalisation and vascular physiopathology]. *J Soc Biol* 2009; 203: 171-179.
- Hida K, Wada J, Eguchi J *et al*. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10610-10615.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-7810.
- Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H *et al*. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732: 96-102.
- Chandra RK, Kutty KM. Immunocompetence in obesity. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 25-30.
- Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL *et al*. Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 294-299.
- Mountjoy KG, Wong J. Obesity, diabetes and functions for proopiomelanocortin-derived peptides. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128: 171-177.
- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-1248.
- Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SI, Henson DA *et al*. Immune response to obesity and moderate weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 353-360.
- Scanga CB, Verde TJ, Paolone AM *et al*. Effects of weight loss and exercise training on natural killer cell activity in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1666-1671.
- Kyzer S, Binyamini J, Chaimoff C, Fishman P. The effect of surgically induced weight reduction on the serum levels of the cytokines: interleukin-3 and tumor necrosis factor. *Obes Surg* 1999; 9: 229-234.
- Wing EJ, Stanko RT, Winkelstein A, Adibi SA. Fasting-enhanced immune effector mechanisms in obese subjects. *Am J Med* 1983; 75: 91-96.
- Gottschlich MM, Mayes T, Khoury JC, Warden GD. Significance of obesity on nutritional, immunologic, hormonal, and clinical outcome parameters in burns. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 1261-1268.
- Huang XR, Tipping PG, Shuo L, Holdsworth SR. Th1 responsiveness to nephritogenic antigens determines susceptibility to crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1997; 51: 94-103.
- Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. IFN-gamma mediates crescent formation and cell-mediated immune injury in murine glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 752-759.
- Tarzi RM, Cook HT, Jackson I *et al*. Leptin-deficient mice are protected from accelerated nephrotoxic nephritis. *Am J Pathol* 2004; 164: 385-390.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al*. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
- Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 481-486.
- 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.
- Wolf G, Hamann A, Han DC *et al*. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [see comments]. *Kidney Int* 1999; 56: 860-872.
- Tanaka M, Suganami T, Sugita S *et al*. Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration. *Endocr J* 2010; 57: 61-72.
- Ross WR, McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 325-335.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G *et al*. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-141.
- Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 981-987.
- Ewers B, Gasbjerg A, Zerahn B, Marckmann P. Impact of vitamin D status and obesity on C-reactive protein in kidney-transplant patients. *J Ren Nutr* 2008; 18: 294-300.

34. Ghahramani N, Reeves WB, Hollenbeak C. Association between increased body mass index, calcineurin inhibitor use, and renal graft survival. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 199-202.
35. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ *et al*. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009; 23: 241-248.
36. Ambrosi P, Oddeze C, Nicolay A *et al*. Plasma adiponectin in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23: 83-88.
37. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 3434-3436.
38. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R *et al*. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 63-68.
39. Chang GR, Chiu YS, Wu YY *et al*. Rapamycin protects against high fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *J Pharmacol Sci* 2009; 109: 496-503.



# 6

## CÉLULAS RENAI PROGENITORAS: DA EMBRIOGÊNESE À APLICABILIDADE TERAPÊUTICA

Érika Bevilaqua Rangel  
Nadia K. Guimarães Souza  
Samirah Abreu Gomes



### INTRODUÇÃO

O número de pacientes com diagnóstico de insuficiência renal vem aumentando ao longo dos anos e suas possibilidades terapêuticas são limitadas a longo prazo. As células-tronco renais ou progenitoras renais podem ser uma esperança terapêutica para a regeneração tanto nas enfermidades renais agudas quanto crônicas, especialmente quando há ainda parênquima renal viável. As células-tronco são células não especializadas, clonogênicas ou com capacidade de autorrenovação e podem ser unipotentes (origem a um único tipo celular) ou pluripotentes (origem a mais de um tipo celular).

Embora a tradução clínica dos resultados de estudos em animais para os seres humanos não seja ainda uma realidade, estudos importantes em modelos animais vêm sendo realizados para estabelecer as bases celulares e bioquímicas da regeneração renal. Há quatro possibilidades de utilização das células-tronco para o reparo das lesões renais<sup>1</sup>:

- a) células-tronco derivadas da medula óssea (especialmente as células-tronco mesenquimais);
- b) células-tronco do rim embrionário;
- c) células-tronco do rim fetal; e
- d) células-tronco do rim adulto.

As células epiteliais tubulares acometidas por danos isquêmicos e tóxicos podem regenerar-se a partir de três possibilidades: células tubulares adjacentes não lesadas, células provenientes da medula óssea e células-tronco renais residentes. De acordo com Lin *et al*, após a lesão renal isquêmica em camundongos, cerca de 89% das

células epiteliais que proliferam são derivadas do próprio animal, enquanto apenas 11% são derivadas das células da medula óssea de doadores<sup>2</sup>. Após 28 dias, apenas 8% das células renais são provenientes dos doadores, sendo que 8,4% destas são células epiteliais tubulares; 10,6%, glomerulares; e 81%, intersticiais, de modo que as células intrarrenais apresentam um papel mais importante do que as células mesenquimais provenientes da medula óssea para a regeneração tubular após a lesão isquêmica<sup>2</sup>. Neste capítulo, o enfoque será principalmente nas células-tronco dos rins embrionário, fetal e adulto (Quadro 6.1).

### EMBRIOGÊNESE RENAL

A embriogênese renal é um processo dependente de interações celulares que dependem da coordenação entre a expressão gênica e a produção de fatores de crescimento e expressão de receptores específicos. Neste contexto, a cronologia e a concentração destes elementos são decisivas para a formação do rim, além de exercer impacto na sua função.

O rim é um excelente modelo para a compreensão das interações epiteliomesenquimal, da polarização celular epitelial e da morfogênese por brotamento. O rim embrionário dos mamíferos apresenta três estágios de desenvolvimento: a) pró-néfrons transitórios; b) mesonéfrons; e c) metanéfrons que formam o rim adulto<sup>3</sup>. Todos estes três estágios de desenvolvimento se originam do mesoderma intermediário, que é uma faixa de células que conecta os sômitos (mesoderma dorsal) à placa lateral do mesoderma. Os metanéfrons adultos originam-se

Quadro 6.1 – Métodos de isolamento, caracterização, potencialidade e diferenciação das células-tronco do rim adulto, feto e embrionário em diferentes espécies.

Espécie	Idade	Método de isolamento	Marcadores	Localização	Potencial	Diferenciação tubular renal	Modelos avaliados	Referências
Humano	Embrão e feto	Marcador molecular CD24 e CD133	CD24, CD133, CD106, CD44, CD54 e CD29	Vesículas renais e corpos em forma de S	Multipotente	Sim	Rabdomiólise induzida por glicerol	Lazzeri et al, 2007 <sup>4</sup>
Rato	Adulto	Incorporação de marcador	BrdU, HIF1 $\alpha$	Papila	Multipotente	Sim	Isquemia-reperusão	Oliver et al, 2004 <sup>16</sup>
Rato	Adulto	Incorporação de marcador	BrdU	Túbulo proximal	Unipotente	Sim	Isquemia-reperusão	Maeshima et al, 2003 <sup>17</sup>
Camundongo	Adulto	Seleção por linhagem celular	BrdU, Six2, Ki-67	Células epiteliais tubulares	Multipotente	Não testado	–	Humphreys et al, 2008 <sup>18</sup>
Rato Humano	Adulto	Marcador molecular e incorporação de marcador	BrdU, ciclina D1, Ki-67	Túbulo proximal	Nenhum	Não testado	–	Vogetseder et al, 2008 <sup>19</sup>
Rato	Adulto	<i>Side population</i>	Sca-1, c-kit, CD45	Túbulo proximal	Nenhum	Não	IRA por gentamicina	Iwatani et al, 2006 <sup>20</sup>
Camundongo	Adulto	<i>Side population</i>	Sca-1, Musculina/ MyoR	Interstício	Multipotente	Não testado	–	Hishikawa et al, 2005 <sup>21</sup>
Camundongo	Adulto e embrião (E15.5)	<i>Side population</i>	Sca-1, c-kit, CD24, Ki-67, CD105	Túbulo proximal	Multipotente	Não	IRA por adriamicina	Challen et al, 2006 <sup>22</sup>
Humanos	Adulto	Marcador molecular (CD133)	CD133, Pax-2, CD44	Interstício e túbulo proximal	Pluripotente	Sim	Rabdomiólise por glicerol	Bussolati et al, 2005 <sup>23</sup>
Humanos	Adulto	Marcadores moleculares (CD24 e CD133)	CD133, Oct4, CD24, BML1, CD44, CD105, CD106	Cápsula de Bowman (polo urinário)	Multipotente	Sim	Rabdomiólise por glicerol	Sagrinati et al, 2006 <sup>24</sup>
Camundongo	Adulto	Marcador molecular (Sca-1)	Sca-1	Interstício da papila	Multipotente	Sim	Isquemia-reperusão	Dekel et al, 2006 <sup>25</sup>

Espécie	Idade	Método de isolamento	Marcadores	Localização	Potencial	Diferenciação tubular renal	Modelos avaliados	Referências
Camundongo	Adulto	Marcador molecular	CD29, CD44, CD73, CD90	Glomérulo	Multipotente	Não testado	-	Da Silva Meirelles <i>et al</i> , 2006 <sup>26</sup>
Camundongo	Adulto	Implante subcapsular, marcador molecular	Sca-1, prominin-1, aquaporina-2	Papila e medula externa	Multipotente	Sim	Isquemia-reperusão	Curtis <i>et al</i> , 2008 <sup>27</sup>
Camundongo Humano	Adulto	Marcador molecular	SDF-1, CXCR4, CXCR7	Cápsula de Bowman	Multipotente	Sim	Rabdomiólise por glicérol	Mazzeinghi <i>et al</i> , 2008 <sup>28</sup>
Humano	Adulto	Marcador molecular	CD133, CD146, CD24, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 e CD166	Glomérulo	Multipotente	Não testado	-	Bruno <i>et al</i> , 2009 <sup>29</sup>
Humano	Adulto	Marcadores moleculares	Três clones diferentes: CD133+CD24+PDX- CD133+CD24+PDX+ CD133-CD24-PDX+	Cápsula de Bowman: polo urinário e clone CD133+CD24+PDX-	Multipotente	Sim	Nefropatia por adriamicina	Ronconi <i>et al</i> , 2009 <sup>30</sup>
Rato	Adulto	Cultura celular	Pax2, Sca-1, c-kit, musashi-1, Wt-1, Wnt4, vimentina e marcadores mesenquimais	Segmento S3 do túbulo proximal	Multipotente	Sim	Isquemia-reperusão	Kiramura <i>et al</i> , 2005 <sup>31</sup>
Rato	Adulto	Cultura celular	Oct4, Rex-1, Pax2, CD44, CD90, vimentina	Túbulo proximal	Multipotente	Sim	Isquemia-reperusão	Gupta <i>et al</i> , 2006 <sup>32</sup>

IRA = insuficiência renal aguda.

de duas fontes que apresentam indução mútua: o broto ureteral e o mesoderma metanéfrico. Há três processos cruciais para a embriogênese renal<sup>3,4</sup>:

- O broto ureteral, que é um tecido epitelial, invade o mesoderma metanéfrico adjacente e induz às células do mesênquima condensado ao redor a sofrer a transição epiteliomesenquimal.
- As células do mesênquima condensado induzem, então, o broto ureteral a formar novas ramificações ureterais.
- As células mesenquimais, por sua vez, agregam-se nas extremidades do broto ureteral para formar novos túbulos epiteliais, os quais passam por vários estágios morfológicos, como a vesicular renal, os corpos em forma de vírgula e de S e, finalmente, os néfrons. A parte proximal do corpo em forma de S é invadida pelos vasos sanguíneos, diferencia-se em podócitos e em células parietais epiteliais e depois origina os glomérulos. Simultaneamente, os segmentos médios e distais do corpo em forma de S começam a expressar proteínas que são características do epitélio tubular.

Sumariamente, o broto ureteral origina os túbulos coletores, cálices, pelves e ureteres; o mesoderma metanéfrico origina a cápsula de Bowman, glomérulos, túbulos contornados proximais e distais e a alça de Henle.

Os genes e as vias de sinalização envolvidas na morfogênese renal incluem: Lim-1, Pax-2, OP-1, Wt-1, Wt-4, Sall1, Six1, Six2, GDNF, c-Ret, Wnt4, Osr-1, Osr-2, NPHS1 (nefrina), BMP-4, FGF (fator de crescimento do fibroblasto), Notch e JNK<sup>3,5</sup>. Além disso, o Wnt9b é secretado pelo broto ureteral, o que leva à indução do Wnt4 pelo mesênquima, estimulando os progenitores multipotentes renais a formarem colônias (Fig. 6.1)<sup>5</sup>. Estes progenitores expressam fortemente o Sall1 existente do mesênquima metanéfrico, sendo que o Six2 mantém indiferenciada a população de progenitores mesenquimais, opondo-se aos efeitos da epitelização do Wnt4<sup>5</sup>. Após a formação do tubo epitelial, o Notch2 é necessário para a diferenciação das estruturas do néfron proximal (podócitos e túbulo proximal). Os fatores de transcrição Pax-2 e Pax-8 controlam a diferenciação inicial do mesoderma intermediário aos ductos wolffianos, de modo que quando ocorre este

processo há desaparecimento do Osr-1 do mesoderma intermediário, que é o marcador mais precoce dessa estrutura<sup>5</sup>.

Dentre os marcadores renais, o CD24 é encontrado tanto no mesoderma metanéfrico quanto no broto ureteral, enquanto o CD133 tem colocação numa subpopulação de células CD24+, sendo expresso apenas nas estruturas primordiais derivadas do mesênquima condensado, como as vesículas renais e os corpos em forma de vírgula e em forma de S<sup>4</sup>. Após as células adquirirem marcadores de diferenciação tubular, a marcação do CD133 desaparece.

Nos corpos em forma de S, a marcação do CD133 é observada tanto na alça proximal, a qual dá origem aos podócitos e à cápsula de Bowman do glomérulo primitivo, identificado pela expressão do Wt-1, como na alça distal<sup>4</sup>. No entanto, o glomérulo maduro expressa apenas CD133 no polo urinário da cápsula de Bowman<sup>4</sup>.

## CÉLULAS-TRONCO DO RIM EMBRIONÁRIO

As células-tronco embrionárias podem ser obtidas da massa celular interna do blastocisto e apresentam capacidade ilimitada em relação à proliferação e à diferenciação em todos os tipos celulares. No entanto, várias questões éticas envolvem o uso rotineiro destas células.

Antes de serem utilizadas para transplante, as células-tronco embrionárias precisam ser diferenciadas *in vitro* em linhagem específica celular, embora este processo não garanta que células indiferenciadas com potencial tumorigênico também sejam transplantadas.

As células-tronco embrionárias, apesar de expressarem antígenos do complexo maior de histocompatibilidade classe I (MHC, *major histocompatibility complex*), apresentam baixo potencial imunogênico, o que possibilitaria a utilização de um esquema imunossupressor menos agressivo em relação ao transplante tradicional<sup>6</sup>.

A utilização do ácido retinoico, da ativina A e da proteína morfogênica óssea 7 (*bone morphogenic protein 7*) em cultura de corpos embrioides de camundongos permite o direcionamento da diferenciação das células-tronco embrionárias<sup>7</sup>. Os corpos embriônicos condicionados, quando injetados em culturas de rim embrionário,

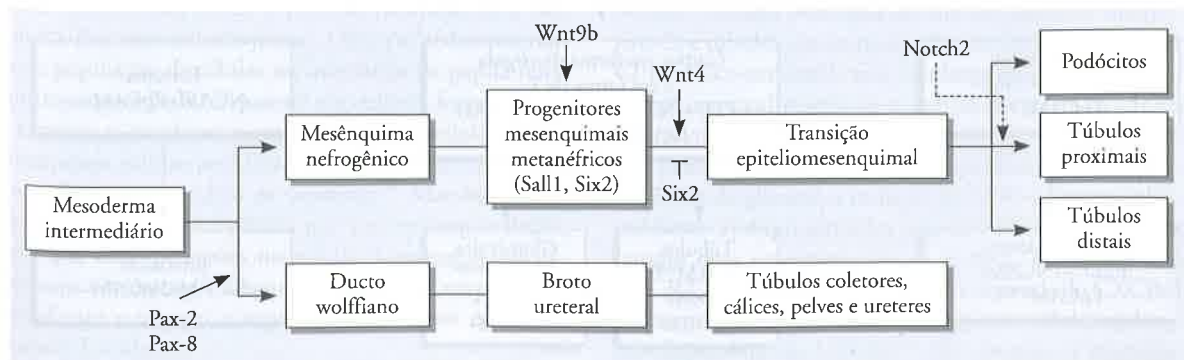


Figura 6.1 – Desenvolvimento do rim humano.

podem apresentar 100% de incorporação aos túbulos renais em desenvolvimento, assim como marcadores do mesoderma intermediário e do rim em desenvolvimento<sup>7</sup>. Da mesma forma, as células-tronco embrionárias de camundongos cultivadas com ativina A ou BMP-4 (*bone morphogenic protein 4*) isoladamente podem diferenciar-se em células que expressam marcadores do mesoderma intermediário, além de marcadores do rim em desenvolvimento e tubulares renais específicos<sup>8,9</sup>.

No entanto, teratomas que contêm estruturas relacionadas ao mesênquima metanéfrico podem ser desenvolvidos após a injeção das células-tronco embrionárias indiferenciadas no peritônio de camundongos *nude*<sup>10</sup>.

Lazzeri *et al* descreveram células renais embrionárias humanas progenitoras multipotentes que apresentam marcadores de superfície CD24+CD133+ e sem potencial tumorigênico<sup>4</sup>. No período embrionário, foram descritas nos estágios iniciais de diferenciação do mesênquima metanéfrico e constituem um progenitor comum das células tubulares e dos podócitos. Cerca de 35-50% das células na idade gestacional de 8,5-9 semanas expressam CD24+CD133+, reduzindo para 10-20% nos rins embrionários com 12 a 17 semanas. Posteriormente, passam a se localizar no polo urinário da cápsula de Bowman e correspondem de 0,5 a 3% das células do rim adulto. Dessa forma, as células CD24+CD133+ representam uma subpopulação de células progenitoras embrionárias/fetais presentes na fase adulta.

Além disso, o transplante das células fetais CD24+CD133+ apresentam incorporação tubular superior às células adultas CD24+CD133+ (~15% *vs.* ~6%)<sup>4</sup>. Vários marcadores de diferenciação foram descritos para as células CD24+CD133+, tais como marcadores tubulares (cotransportador Na/Gluc-1 (cotransportador sódio-glicose), aminopeptidase A, aquaporinas-1 e 3,  $\gamma$ -glutamyltransferase, transportador Na/Cl, calbin-

dina-D-28k, ENaC- $\beta$  e trocador Na/H), de osteogênese (Runx-2, osteopontina e fosfatase alcalina), de adipogênese (adiponectina e PPAR- $\gamma$ ), endotelial (KDR, Tie-2, caderina-VE e fator de von Willebrand) e estromal (elastina, calponina e  $\alpha$ -actina do músculo liso)<sup>4</sup>. Após três meses de observação em camundongos NOD-SCID, não houve formação de tumores após a injeção das células CD24+CD133+.

## CÉLULAS-TRONCO DO RIM FETAL

As células progenitoras fetais podem ser uma alternativa mais favorável para o transplante do que as células embrionárias, uma vez que não é necessária sua diferenciação *in vitro* previamente ao transplante, pois apresentam identidade orgão-específica.

Os estudos de imunocitologia e a análise da citometria de fluxo das células do rim fetal humano mostraram que a combinação de antígenos de superfície é importante para a identificação das etapas da morfogênese renal (Fig. 6.2), embora a frequência destes marcadores reduza do período embrionário até o período fetal e, posteriormente, na fase adulta<sup>11</sup>. Tais células apresentam também marcadores CD24+CD133+, o que confere um padrão similar às células APEMPs (*adult parietal epithelial multipotent progenitors*).

As células CD24+CD133+ fetais apresentam clonogenicidade, multipotencialidade (endotelial, epitelial, osteogênese e adipogênese) e marcadores como o Bmi-1 (fator de transcrição importante na manutenção da autorrenovação das células-tronco), Oct4 e Nanog<sup>4</sup>. No entanto, estes marcadores desaparecem quando ocorre diferenciação.

Outros marcadores precoces das células progenitoras renais também descritos incluem Six2, Wt-1, Pax-2, Cited1 e Sall1<sup>11</sup>. O NCAM (*neural cell adhesion molecu-*

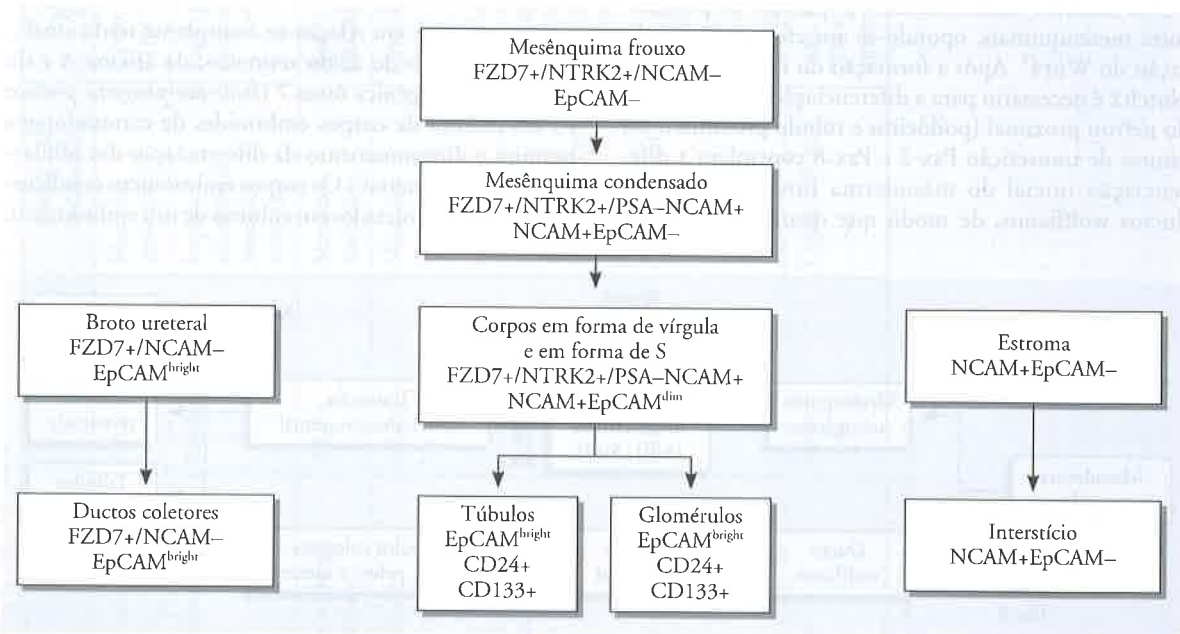


Figura 6.2 – Principais marcadores do rim fetal humano.



le) é extremamente útil para a seleção positiva do mesênquima mesodérmico, uma vez que não é expresso no broto ureteral ou no epitélio diferenciado, além de ser descrito como um candidato entre a população progenitora renal com potencial maligno<sup>11</sup>.

O transplante de tecido renal fetal suíno em roedores está associado à vascularização e ao desenvolvimento em néfrons funcionais e, surpreendentemente, não está associado à rejeição<sup>12,13</sup>. A proteção imunológica pode ser atribuída à ausência de células dendríticas nas estruturas renais primitivas e à menor indução de quimocinas e citocinas pró-inflamatórias em comparação ao tecido adulto<sup>1</sup>. No entanto, quando barreiras imunológicas importantes, como o transplante porcino para humanos, estão envolvidas, há necessidade do uso de imunossuppressores<sup>14</sup>. Uma outra grande preocupação é a transmissão de retrovírus a partir do tecido fetal porcino.

Recentemente, o transplante de aloenxertos metanéfricos singênicos em ratos adultos com incompatibilidade no complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC, *major histocompatibility complex*) está associado à rejeição aguda, apesar de ocorrer desenvolvimento renal, vascularização dos enxertos e melhora da função renal<sup>15</sup>. No entanto, a utilização de imunossuppressores, como o tacrolimus e o FTY720, pôde reverter a rejeição. Interessantemente, os enxertos metanéfricos mostraram também toxicidade *in vivo* pelo uso da ciclosporina<sup>15</sup>.

## CÉLULAS-TRONCO DO RIM ADULTO

Os candidatos a células-tronco no rim adulto podem ser isolados por meio de quatro métodos: a) incorporação da 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU): leva em conta o fato de as células-tronco apresentarem ciclo celular lento, de modo que o DNA marcado com o BrdU é retido por um longo período de tempo<sup>16-19</sup>; b) isolamento das células *side population*: leva em conta a extrusão do contraste Hoechst<sup>20-22</sup>; c) isolamento das células a partir de marcadores de superfície utilizados em outros órgãos ou no rim metanéfrico, tais como CD133, CD24, *stem cell antigen-1* (Sca-1) e marcadores mesenquimais<sup>23,30</sup>; d) cultura celular em condições semelhantes a outros órgãos<sup>31,32</sup>.

A incorporação da 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU), que é um nucleotídeo incorporado pelas células em divisão, é observada desde o período neonatal até a fase adulta. Em ratos adultos jovens, Oliver *et al* descreveram uma população de células no interstício da papila renal que incorpora BrdU e, quando em cultura, forma esferas e expressa marcadores mesenquimais e epiteliais<sup>16</sup>. Além disso, essas células proliferam e migram para o sítio de lesão durante o modelo de isquemia<sup>16</sup>. Maeshima *et al* também descreveram células que incorporam o BrdU, mas que estão presentes no túbulo proximal e que expressam vimentina<sup>17</sup>. Durante a isquemia, essas células proliferam e passam a expressar marcadores epiteliais, como a E-caderina<sup>17</sup>.

Três grupos diferentes isolaram e caracterizaram as células *side population*, que são células residentes renais

e não hematopoiéticas. Iwatani *et al* relataram que essas células correspondem a 0,03-0,1% do rim adulto, mas não participam da regeneração tubular<sup>20</sup>. Hishikawa *et al* também isolaram as células *side population* e demonstraram que elas apresentam um fator de transcrição encontrado nas células progenitoras do músculo esquelético (*Musculin/MyoR*)<sup>21</sup>. Apesar de não terem avaliado a diferenciação tubular, tais células contribuíram para a melhora da função renal no modelo de insuficiência renal aguda por cisplatina por meio da indução do HGF (*hepatocyte growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e BMP-7 (*bone morphogenic protein 7*) mediadas pelo LIF (*leukemia inhibitory factor*). Challen *et al* reportaram as células *side population* não só no rim adulto, mas também no rim embrionário (E15.5) de camundongos, em que correspondem a 0,1-0,2% das células renais viáveis e estão envolvidas na via de sinalização Notch<sup>22</sup>. As células *side population* do rim adulto apresentam diferenciação em várias linhagens *in vitro* e quando injetadas no metanéfron de camundongos apresentam potencial de 3,5-13 vezes maior no desenvolvimento renal do que as células não *side population*<sup>22</sup>. Interessantemente, a melhora da proteinúria no modelo de nefropatia por adriamicina não se deve à integração tubular, mas sim a um provável mecanismo humoral<sup>22</sup>.

A terceira técnica de identificação de células-tronco inclui a seleção a partir de marcadores específicos. Busolati *et al* utilizaram células com o marcador CD133 com capacidade de diferenciação tanto endotelial quanto epitelial, podendo formar vasos e túbulos, bem como marcadores precoces e tardios dos néfrons e antígenos do complexo maior de histocompatibilidade classe I (MHC, *major histocompatibility complex*)<sup>23</sup>.

Sagrinati *et al* utilizaram os marcadores CD24 e CD133 para isolar células progenitoras localizadas no epitélio glomerular parietal, conhecidas como APMPs (*adult parietal epithelial multipotent progenitors*)<sup>24</sup>. As APMPs apresentam capacidade de diferenciação não só em túbulos renais (túbulos proximais: cotransportador Na/Gluc-1 e aminopeptidase A; túbulos contornados proximais:  $\gamma$ -glutamilttransferase; túbulos proximais e membrana apical dos segmentos delgado e espesso da alça de Henle: trocador Na/H; túbulos proximais e células epiteliais da alça delgada descendente: aquaporina-1; células principais dos ductos coletores: aquaporina-3; e túbulos contornados distais: transportador Na/Cl tiazídico-sensível), mas também diferenciações osteogênica e adipogênica e expressão de marcadores neuronais<sup>24</sup>.

Nas áreas necróticas tubulares induzidas pela administração do glicerol, a indução do SDF-1 (*stromal derived factor-1*) é quimiotática para as APMPs, que apresentam dois receptores para o SDF-1, o CXCR4 e o CXCR7.<sup>28</sup> A migração das APMPs depende do CXCR4, enquanto sua sobrevivência e a adesão às células endoteliais dependem do CXCR7<sup>28</sup>. No entanto, a migração transendotelial depende dos dois receptores e permite a incorporação aos túbulos renais lesados<sup>28</sup>.

Mais recentemente, Ronconi *et al* relataram que o clone de células CD133+CD24+PDX-, com marcadores podocitários negativos (PDX: podocalixina; nestina e CR-1: *complement receptor-1*), e localizadas no polo urinário da cápsula de Bowman pode regenerar tanto túbulos quanto podócitos, enquanto as células localizadas entre os polos urinário e vascular que expressam marcadores de progenitores e de podócitos (CD133+CD24+PDX+) podem regenerar apenas os podócitos<sup>30</sup>. Por outro lado, as células localizadas no polo vascular que não apresentam marcadores de progenitores, mas sim marcadores de podócitos diferenciados (CD133-CD24-PDX+), não reduzem a proteinúria e a lesão glomerular crônica induzidas pela adriamicina<sup>30</sup>.

Dekel *et al* selecionaram células Sca-1 com depleção da linhagem hematopoiética, de modo que a análise pelo método de *microarray* demonstrou que há indução de genes relacionados a desenvolvimento, diferenciação, ciclo celular, adesão, matriz extracelular, organização do citoesqueleto, motilidade, morte celular, metabolismo, transporte iônico, defesa e estresse celular<sup>25</sup>.

A quarta técnica de identificação de células-tronco inclui a cultura celular. Kitamura *et al* realizaram a microdissecção do segmento S3 dos túbulos proximais que expressam Sca-1 e musashi-1 e demonstraram a diferenciação tubular<sup>31</sup>. Interessantemente, a musashi-1 é uma proteína frequentemente encontrada nas células-tronco neurais e responsável pela divisão assimétrica das células precursoras sensoriais, mas também é encontrada nas células-tronco intestinais de camundongos e células-tronco humanas do epitélio da mama.

Gupta *et al* descreveram também células progenitoras renais multipotentes, que apresentam morfologia *spindle-like*, clonogenicidade, DNA e cariótipos normais, além de marcadores de células indiferenciadas<sup>32</sup>. As células progenitoras renais multipotentes apresentam plasticidade demonstrada pela capacidade de diferenciação nas linhagens endotelial, hepatocítica e neural.

Resumindo, os marcadores das células-tronco no rim adulto incluem: CD133+, PAX2+, CD45-, CD24a+, Ki-67+ e Sca-1+<sup>22</sup>. A detecção do receptor c-kit (CD117 ou *stem cell factor receptor*) é controversa, podendo ser negativa<sup>22</sup> ou positiva<sup>31</sup>. Sca-1+ e CD24a+ refletem a população renal *side population*, enquanto vimentina, CD90, Pax-2 e Oct4 identificam células renais progenitoras multipotentes<sup>20-22,32</sup>.

Recentemente, Bruno *et al* descreveram células-tronco mesenquimais residentes nos glomérulos humanos de adultos, nos quais as cápsulas de Bowman foram removidas mecânica e enzimaticamente<sup>29</sup>. Essas células são multipotentes, apresentam tanto marcadores de células-tronco renais (Pax-2 e CD24) quanto de células mesenquimais e caracterizam-se por dois tipos de população, as células CD133+CD146+ e CD133-CD146+. As células CD133+CD146+ são diferentes das células previamente descritas por apresentarem marcadores endoteliais, como CD31 e von Willebrand, além de serem CD24 negativas, mas não são clonogênicas. Por outro

lado, as células CD133-CD146+ apresentam capacidade de autorrenovação, clonogenicidade e multipotencialidade, que inclui não somente osteogênese, condrogênese e adipogênese, mas também as diferenciações endotelial e epitelial, incluindo a presença de marcadores podocitários (nefrina, podocina e sinaptopodina). Além disso, podem adquirir marcadores mesangiais, tais como alfa-actina do músculo liso ( $\alpha$ -SMA) e receptor I da angiotensina II.

No entanto, após a lesão de isquemia, os túbulos renais podem ser regenerados e reparados à custa de fatores de crescimento, os quais apresentam liberação parácrina e são produzidos pelas células endoteliais e intersticiais. Dentre esses fatores de crescimento, destacam-se o EGF (*epidermal growth factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*), TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) e IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*)<sup>33</sup>. Além disso, o BMP-7 (*bone morphogenic protein-7*) reduz a transição epitelio-mesenquimal dependente da via Smad, contribuindo, dessa forma, para a reversão do dano renal crônico<sup>34</sup>.

## CONCLUSÕES

As diferenças nas células-tronco descritas na literatura são atribuídas aos vários marcadores selecionados, espécies, idades dos rins e condições da cultura celular. Várias também são as localizações das células-tronco descritas, tais como interstício e túbulos da papila renal, túbulo proximal, interstício cortical e células parietais epiteliais dos glomérulos. No entanto, continua um desafio saber se as células isoladas no rim adulto reproduzem os achados *in vivo*, uma vez que podem ser utilizados diferentes marcadores para a seleção. Além disso, as condições de cultura celular *in vitro* podem influenciar o fenótipo das células estudadas. Apesar disso, o túbulo proximal parece ser um nicho importante das células-tronco renais, descrito por vários autores, e que tem grande impacto na abordagem da insuficiência renal aguda, já que os túbulos proximais são frequentemente comprometidos nessa situação. Contudo, mais estudos experimentais focando as vias de sinalização e o funcionamento *in vivo* das células-tronco, incluindo outros compartimentos além dos túbulos proximais, são necessários a fim de que o melhor conhecimento das propriedades dos progenitores renais permita adequá-los às possibilidades terapêuticas eficazes. Uma vez que se estabeleça a segurança do uso desses progenitores renais em modelos animais, podemos testá-los posteriormente em modelos translacionais e, finalmente, em seres humanos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns aspectos importantes sobre o isolamento das células renais progenitoras devem ser enfatizados<sup>35,36</sup>. Primeiro, sugere-se a localização dos nichos de células renais progenitoras próxima à vasculatura, já que o rim recebe cerca de 20% do débito cardíaco e permite que as células tubulares e intersticiais sejam regeneradas

localmente. Dessa forma, os locais promissores para o isolamento das células renais progenitoras parecem ser o leito vascular da alça de Henle e as regiões próximas à *vasa recta* e à junção dos segmentos delgados e espessos da alça de Henle. Segundo, o efeito da hipóxia na progressão da doença renal crônica já é bem conhecido e, interessantemente, a disponibilidade de oxigênio controla as vias de sinalização Notch e Wnt, que são vias importantes para a manutenção dos nichos de células-tronco em outros órgãos e também para o desenvolvimento normal dos néfrons. Dessa forma, a diferença na PO<sub>2</sub> ao longo do rim sugere que a oxigenação pode ser um mecanismo para mobilizar as células-tronco da medula renal, em que os valores da PO<sub>2</sub> são sabidamente menores do que o córtex renal. Finalmente, de acordo com Vogetseder *et al*, o reparo dos túbulos renais proximais não requer a presença de células-tronco, mas sim envolveria a resposta proliferativa das células epiteliais tubulares existentes, uma vez que estas células não estão quiescentes, mas encontram-se no ciclo celular G1, o que as possibilitaria dividir rapidamente na vigência de alguma lesão<sup>19</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sagrinati C, Ronconi E, Lazzeri E *et al*. Stem-cell approaches for kidney repair: choosing the right cells. *Trends Mol Med* 2008; 14: 277-285.
- 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.
- Singh SR, Hou SX. Lessons learned about adult kidney stem cells from the malpighian tubules of *Drosophila*. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 660-666.
- Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E *et al*. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3128-3138.
- Nishinakamura R. Stem cells in the embryonic kidney. *Kidney Int* 2008; 73: 913-917.
- Drukker M, Katchman H, Katz G *et al*. Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells. *Stem Cells* 2006; 24: 221-229.
- Kim D, Dressler GR. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3527-3534.
- Vigneau C, Polgar K, Striker G *et al*. Mouse embryonic stem cell-derived embryoid bodies generate progenitors that integrate long term into renal proximal tubules in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1709-1720.
- Bruce SJ, Rea RW, Steptoe AL *et al*. In vitro differentiation of murine embryonic stem cells toward a renal lineage. *Differentiation* 2007; 75: 337-349.
- Yamamoto M, Cui L, Johkura K *et al*. Branching ducts similar to mesonephric ducts or ureteric buds in teratomas originating from mouse embryonic stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F52-F60.
- Metsuyanim S, Harari-Steinberg O, Buzhor E *et al*. Expression of stem cell markers in the human fetal kidney. *PLoS One* 2009; 4: e6709-e6715.
- Dekel B, Burakova T, Arditti FD *et al*. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation. *Nat Med* 2003; 9: 53-60.
- Hammerman MR. Organogenesis of kidneys following transplantation of renal progenitor cells. *Transpl Immunol* 2004; 12: 229-239.
- Dekel B, Reisner Y. Embryonic committed stem cells as a solution to kidney donor shortage. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 443-454.
- Clancy MJ, Marshall D, Dilworth M *et al*. Immunosuppression is essential for successful allogeneic transplantation of the metanephros. *Transplantation* 2009; 88: 151-159.
- 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.
- Maeshima A, Sakurai H, Nigam SK. Adult kidney tubular cell population showing phenotypic plasticity, tubulogenic capacity, and integration capability into developing kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 188-198.
- Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A *et al*. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 284-291.
- Vogetseder A, Picard N, Gaspert A *et al*. Proliferation capacity of the renal proximal tubule involves the bulk of differentiated epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C22-C28.
- Iwatani H, Ito T, Imai E *et al*. Hematopoietic and nonhematopoietic potentials of Hoechst (low)/side population cells isolated from adult rat kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 1604-1614.
- Hishikawa K, Marumo T, Miura S *et al*. Musculin/MyoR is expressed in kidney side population cells and can regulate their function. *J Cell Biol* 2005; 169: 921-928.
- Challen GA, Bertonecello I, Deane JA *et al*. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1896-1912.
- Bussolati B, Bruno S, Grange C *et al*. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005; 166: 545-555.
- 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.
- Dekel B, Zangi L, Shezen E *et al*. Isolation and characterization of nontubular sca-1+lin- multipotent stem/progenitor cells from adult mouse kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3300-3314.
- 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.
- Curtis LM, Chen S, Chen B *et al*. Contribution of intrarenal cells to cellular repair after acute kidney injury: subcapsular implantation technique. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F310-F314.
- Mazzinghi B, Ronconi E, Lazzeri E *et al*. Essential but differential role for CXCR4 and CXCR7 in the therapeutic homing of human renal progenitor cells. *J Exp Med* 2008; 205: 479-490.
- Bruno S, Bussolati B, Grange C *et al*. Isolation and characterization of resident mesenchymal stem cells in human glomeruli. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 867-880.
- Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML *et al*. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 322-332.
- Kitamura S, Yamasaki Y, Kinomura M *et al*. Establishment and characterization of renal progenitor like cells from S3 segment of nephron in rat adult kidney. *FASEB J* 2005; 19: 1789-1797.
- Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D *et al*. Isolation and characterization of kidney-derived stem cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3028-3040.
- Imberti B, Morigi M, Tomasoni S *et al*. Insulin-like growth factor-1 sustains stem cell mediated renal repair. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2921-2928.
- Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H *et al*. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; 9: 964-968.
- Little MH, Bertram JF. Is there such a thing as a renal stem cell? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2112-2117.
- Hopkins C, Li J, Rae F, Little MH. Stem cell options for kidney disease. *J Pathol* 2009; 217: 265-281.

# PERSPECTIVAS DO USO DA TERAPIA CELULAR NO TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Heloisa Cristina Caldas  
Mario Abbud Filho



## INTRODUÇÃO

Embora a nefrologia seja uma especialidade que ofereça duas alternativas terapêuticas para a manutenção e tratamento da fase terminal da doença renal crônica, essas terapias têm limitações significativas: a diálise é um tratamento temporário, de elevado custo e que permite a reposição parcial, mas não restaura a função renal, enquanto o transplante é limitado pela escassez de doadores de órgãos, complicações da terapia imunossupressora e pela ausência de tratamento da disfunção crônica do transplante.

Nos últimos anos, o uso de células derivadas da medula óssea (células-tronco, células estromais) abriu perspectivas para a possibilidade da utilização da medicina regenerativa no tratamento de várias doenças crônicas, substituindo células mortas ou não funcionais por células saudáveis.

O rim é um órgão complexo e ainda pouco estudado com relação aos efeitos da terapia celular para a reparação do tecido renal lesado e, embora recentemente, vários estudos tenham mostrado os efeitos positivos dessa terapia no modelo de insuficiência renal aguda, pouco ainda se conhece ou foi publicado em modelos de lesão crônica.

Este capítulo tem como objetivo revisar esses trabalhos e apresentar alternativas da medicina regenerativa com probabilidade de serem aplicadas no tratamento da doença renal crônica.

## CÉLULAS-TRONCO ADULTAS

As células-tronco são células com capacidade de autorreplicação e diferenciação em outras linhagens celulares especializadas. Podem ser divididas em dois grupos: embrionárias e adultas<sup>1</sup>.

As células-tronco adultas caracterizam-se por apresentarem ciclo celular lento, capacidade de proliferação *in vitro* e localização em tecidos específicos. Essas células são isoladas em grande parte da medula óssea e podem diferenciar-se distintamente: a linhagem *hematopoiética* originará as células do sangue, enquanto a linhagem *mesenquimal*, derivada do estroma da medula óssea, poderá originar outros tipos celulares<sup>2</sup>.

As células-tronco mesenquimais caracterizam-se por serem uma população celular multipotente capaz de se diferenciar e produzir tipos celulares indispensáveis para a reparação e manutenção tecidual<sup>3,4</sup>. *In vitro*, as células-tronco mesenquimais exibem morfologia fibroblastoide, adesão em substrato plástico, autorrenovação e diferenciação em osteócitos, condrócitos e adipócitos<sup>5</sup>.

Recentes estudos demonstraram que as células-tronco mesenquimais estão presentes na parede vascular de arteríolas pré-capilares e nas pequenas artérias e veias (pericitos) e a associação dessas células com a vasculatura permite que funcionem como fonte de reposição celular e estejam disponíveis para a reparação ou regeneração de lesões locais<sup>6</sup>.

Os mecanismos de regeneração empregados pelas células-tronco, não só do tecido renal, mas também dos diferentes órgãos são desconhecidos. Algumas hipóteses têm sido formuladas sobre esses mecanismos: a *transdiferenciação*, o processo pelo qual uma célula-tronco se diferencia em uma célula adulta de outro tecido; a *fusão celular* entre as células-tronco da medula óssea com as células do órgão afetado, gerando uma célula híbrida que assumiria o fenótipo do órgão lesado, com consequente regeneração tecidual e *ação parácrina* modulatória das células-tronco sobre o tecido remanescente, no qual as células-tronco secretam uma grande variedade de



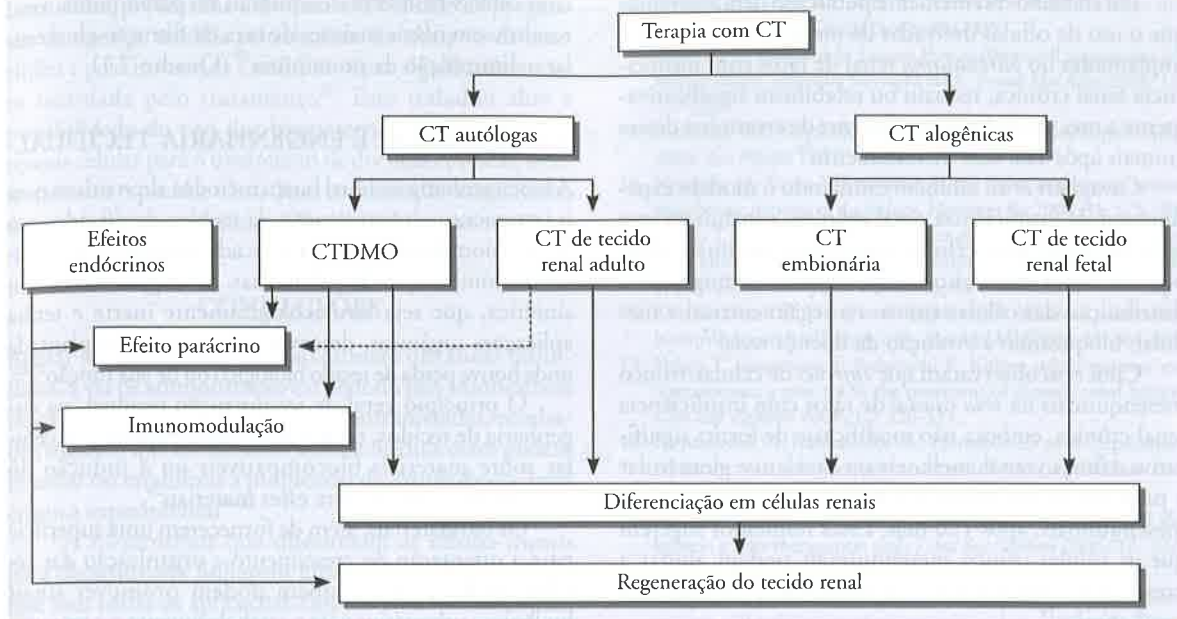


Figura 7.1 – Representação esquemática de diferentes abordagens terapêuticas para o tratamento dos mecanismos múltiplos que representam o potencial regenerativo dos diferentes tipos de células-tronco em lesões do tecido renal (adaptado de Sagrinati<sup>8</sup>). CT = células-tronco; CTDMO = células-tronco derivadas da medula óssea.

quimiocinas, além de expressarem receptores para citocinas e fatores de crescimento. Dessa forma, as células-tronco interagem com as células residentes (nicho) e podem induzi-las a se diferenciar em linhagens celulares distintas, de acordo com esta sinalização, promovendo a restauração do tecido renal.

Na verdade, não há uma explicação definitiva sobre o processo de atuação das células-tronco na regeneração tecidual renal e certamente deve ocorrer ainda ação concomitante de dois ou mais desses e/ou de outros processos<sup>7</sup> (Fig. 7.1).

### TERAPIA CELULAR NO MODELO EXPERIMENTAL DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

A maioria das doenças renais crônicas caracteriza-se pela lesão inicial seguida da progressão dessas lesões para a destruição completa do parênquima renal e formação de fibrose tecidual.

Os mecanismos envolvidos nesse processo são pouco conhecidos, e modelos experimentais mostram que a redução da quantidade de néfrons serve como estímulo inicial para promover vários eventos moleculares e celulares para compensar a redução de massa renal remanescente. Esse processo compensatório leva a esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial<sup>9</sup>.

Insuficiência renal crônica terminal pode ser induzida pelo modelo de redução de 5/6 da massa renal. Nesse modelo, autores sugerem que os mecanismos compensatórios se tornam patológicos e contribuem para o desenvolvimento da progressão da lesão renal, resultando na síndrome urêmica característica observada em pacientes<sup>9,10</sup>.

Devido às observações da melhoria da função renal após o transplante de medula óssea, Drewa *et al* investigaram o efeito de células derivadas da medula óssea retiradas de ratos com insuficiência renal crônica e concluíram que a população da medula óssea com marcador CD34– mostrou uma capacidade reduzida para a proliferação *in vitro*. Esse estudo sugeriu que células da medula óssea obtidas de pacientes com insuficiência renal crônica poderiam não ser úteis para o transplante autólogo de células-tronco<sup>11</sup>.

Kim *et al* investigaram se o transplante de células precursoras de rim fetal de rato, isoladas por meio da desagregação de metanéfrons de fetos e injetadas sob a cápsula renal dos animais com redução da massa renal de 5/6, poderia reconstituir o tecido renal. Após cinco semanas, o transplante de células de rim fetal mostrou o potencial para o aumento parcial da estrutura e da função renal no tratamento da insuficiência renal, reduzindo os sintomas urêmicos e promovendo a reconstituição do tecido renal<sup>12</sup>.

Yokoo *et al* transplantaram células-tronco mesenquimais na região onde se forma o rim do embrião de rato em desenvolvimento e os rins embrionários resultantes foram então recolhidos após vários dias em cultura e injetados em ratos uninefrectomizados. O neo-órgão quimérico resultante apresentava parênquima renal, vascularização e produção de urina<sup>13</sup>.

O primeiro relato da terapia celular em modelo de insuficiência renal crônica experimental demonstrou o efeito terapêutico das células-tronco mesenquimais da medula óssea fetal humana, com melhora e normalização da função renal em ratos<sup>14</sup>, enquanto Zerbine *et al* não obtiveram sucesso em retardar a progressão da doença renal utilizando células da medula óssea<sup>15</sup>.

Em trabalho recentemente publicado demonstramos que o uso de células derivadas da medula óssea, quando implantadas no *parênquima* renal de ratos com insuficiência renal crônica, reduziu ou estabilizou significativamente a taxa de declínio do *clearance* de creatinina desses animais após 120 dias de tratamento<sup>16</sup>.

Cavaglieri *et al*, também estudando o modelo experimental de insuficiência renal crônica, concluíram que após a inoculação de células-tronco mesenquimais *intra-capsular* havia um efeito renoprotetor com migração e distribuição das células-tronco na região cortical e medular, bloqueando a evolução da doença renal<sup>17</sup>.

Choi *et al* observaram que *injeções* de células-tronco mesenquimais na *veia caudal* de ratos com insuficiência renal crônica, embora não modificasse de forma significativa a função renal, melhoravam a esclerose glomerular e proteinúria nos animais tratados com células-tronco mesenquimais, após 120 dias. Esses resultados sugerem que as células-tronco mesenquimais podem ajudar a preservar a estrutura renal e a estabilizar a insuficiência renal crônica<sup>18</sup>.

Em modelo semelhante, Alexandre *et al* infundiram células derivadas da medula óssea na veia caudal de ratos no 15º, 30º e 45º dias de pós-operatório e observaram que após 60 dias houve redução da proteinúria, de diferentes parâmetros histológicos, da infiltração do tecido renal por células imunes e da expressão tecidual de MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos-1), P21 (proteína oncogênica - P21) e fator de crescimento do endotélio vascular. Esses dados corroboraram com os trabalhos anteriores e reforça a ideia de que o uso dessas células pode retardar a progressão da insuficiência renal crônica<sup>19</sup>.

Semedo *et al* demonstraram melhora funcional e estrutural no tratamento com células-tronco mesenquimais e células de linhagem negativa (Lin-) terapêuticamente em modelo de nefrectomia 5/6. O tratamento

com células-tronco mesenquimais no *parênquima* renal resultou em níveis maiores de taxa de filtração glomerular e diminuição da proteinúria<sup>20</sup> (Quadro 7.1).

## BIOMATERIAL E ENGENHARIA TECIDUAL

A bioengenharia tecidual busca métodos alternativos para o tratamento e reconstrução de tecidos danificados e o termo biomaterial pode ser aplicado a qualquer substância ou combinação de substâncias, de origem natural ou sintética, que seja farmacologicamente inerte e tenha aplicações orgânicas, desenvolvidas para ser implantada onde houve perda de tecido biológico ou de sua função<sup>21,22</sup>.

O princípio geral de reconstrução tecidual, na engenharia de tecidos, corresponde ao transplante de células sobre materiais biocompatíveis ou à indução do crescimento celular sobre esses materiais<sup>23</sup>.

Os biomateriais, além de fornecerem uma superfície para a orientação do crescimento e organização das células implantadas, também podem promover sinais biológicos necessários para o estabelecimento e a retenção daquele tecido em formação. A infusão direta de suspensão celular no órgão lesado, sem contar com uma estrutura de apoio, é de difícil controle para a localização e organização das células transplantadas<sup>23,24</sup>.

Roessger *et al* foram os pioneiros na utilização de biomaterial associado às células-tronco visando à criação de um interstício artificial de apoio ao desenvolvimento dos túbulos renais<sup>25</sup>. Recentemente, em nosso laboratório, avaliamos o efeito das células-tronco derivadas da medula óssea semeadas sobre um biomaterial (pericárdio bovino) na progressão da insuficiência renal crônica em ratos. Após um período de observação de 90 dias, observamos que os animais com insuficiência renal crônica que receberam o biomaterial semeado com células da medula óssea apresentaram menores aumentos da creati-

Quadro 7.1 – Resumo dos estudos com terapia celular em doença renal crônica.

Referência	Tipo celular	Efeitos terapêuticos	Via de administração	Efeitos histológicos
Cavaglieri <i>et al</i> <sup>17</sup>	CTM	↓ Albuminúria ↓ Creatinina	Subcapsular renal	↓ Glomerulosclerose
Alexandre <i>et al</i> <sup>19</sup>	Lin-	↓ Proteinúria	Veia caudal	↓ Glomerulosclerose ↓ Fibrose intersticial ↓ Infiltração
Choi <i>et al</i> <sup>18</sup>	CTM	↓ Proteinúria	Veia caudal	↓ Glomerulosclerose
Kirpatovskii <i>et al</i> <sup>14</sup>	CT fetal	↓ Creatinina ↓ <i>Clearance</i>	Intraparênquima renal	Não reportado
Semedo <i>et al</i> <sup>20</sup>	CTM	↓ Creatinina ↓ Ureia	Veia caudal	↓ Regeneração tubular
Zerbine <i>et al</i> <sup>15</sup>	CTM	↑ Creatinina	Veia cava	↑ Regeneração tubular
Caldas <i>et al</i> <sup>16</sup>	CTM e CMO	↓ Creatinina ↓ Proteinúria	Intraparênquima renal	↓ Glomerulosclerose
Caldas <i>et al</i> <sup>26</sup>	CTM e CMO	↓ Creatinina ↓ Proteinúria	Células-tronco + biomaterial no parênquima renal	↓ Glomerulosclerose

CTM = célula-tronco mesenquimal; CMO = célula mononuclear; CT = célula-tronco.

nina sérica, proteinúria e tiveram a velocidade de progressão da doença, medida pelo declínio do *clearance* de creatinina e pelo inverso da creatinina sérica significativamente retardada pelo tratamento<sup>26</sup>. Esse trabalho abre a possibilidade do uso dos biomateriais associado com a terapia celular para o tratamento de doenças crônicas, além de permitir especular o uso dessa combinação com a forma alternativa para a administração das células-tronco.

## CONCLUSÕES

Apesar das variações quanto ao número de células infundidas, a via de administração e o período pós-insuficiência renal crônica em que as células foram injetadas, resultados sugerem que células derivadas da medula óssea podem retardar ou estabilizar a progressão da insuficiência renal crônica experimental<sup>16-20</sup>.

Os mecanismos que direcionam as células-tronco para determinada linhagem ainda são desconhecidos e esse fato torna as aplicações clínicas e terapêuticas para tratamento da insuficiência renal crônica ainda incertas. As pesquisas com células-tronco abrem novas perspectivas e estimulam a continuidade dos estudos para o entendimento correto de como essas células agem e diferenciam, podendo, no futuro, tratar doenças hoje incuráveis por meio dessa terapia. O uso de biomateriais como suporte (*scaffolds*) para a terapia celular permite expandir as aplicações da medicina regenerativa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.
2. Wagers A, Weissman I. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 2004; 116: 639-648.
3. Fodor WL. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: the potential to replace, repair and regenerate. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 102.
4. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *J Pathol* 2009; 217: 318-324.
5. Pittenger ME, Mackay AM, Beck SC *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
6. da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2008; 26: 2287-2299.
7. Mollura DJ, Hare JM, Rabb H. Stem-cell therapy for renal diseases. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 891-905.
8. Sagrinati C, Ronconi E, Lazzeri E *et al.* Stem-cell approaches for kidney repair: choosing the right cells. *Trends Mol Med* 2008; 14: 277-285.
9. Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 263-278.
10. Nangaku M, Fujita T. Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertens Res* 2008; 31: 175-184.
11. Drewa T, Joachimiak R, Kaznica A *et al.* Bone marrow progenitors from animals with chronic renal failure lack capacity of in vitro proliferation. *Transplant Proc* 2008; 40: 1668-1673.
12. Kim SS, Gwak SJ, Han J *et al.* Regeneration of kidney tissue using in vitro cultured fetal kidney cells. *Exp Mol Med* 2008; 31: 361-369.
13. Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure? *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 326-331.
14. Kirpatovskii VI, Kazachenko AV, Plotnikov EY *et al.* Experimental intravenous cell therapy of acute and chronic renal failure. *Bull Exp Biol Med* 2007; 43: 160-165.
15. Zerbini G, Piemonti L, Maestroni A *et al.* Stem cells and the kidney: a new therapeutic tool. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 123-126.
16. Caldas HC, Fernandes IMM, Gerbi F *et al.* Effect of whole bone marrow cell infusion in the progression of experimental chronic renal failure. *Transplant Proc* 2008; 40: 853-855.
17. Cavaglieri RC, Martini D, Sogayar MC *et al.* Mesenchymal stem cells delivered at the subcapsule of the kidney ameliorates renal disease in the rat remnant kidney model. *Transplant Proc* 2009; 41: 947-951.
18. Choi S, Park M, Kim J *et al.* The role of mesenchymal stem cells in the functional improvement of chronic renal failure. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 521-529.
19. Alexandre CS, Volpini RA, Shimizu MH *et al.* Lineage-negative bone marrow cells protect against chronic renal failure. *Stem Cells* 2009; 27: 682-692.
20. Smedo B, Correa-Costa M, Cenedeze MA *et al.* Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis through immune modulation and remodeling properties in a rat remnant kidney model. *Stem Cells* 2009; 27: 3063-3073.
21. Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A *et al.* Engineering growing tissues. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 12025-12030.
22. Tessmar JK, Gopferich AM. Matrices and scaffolds for protein delivery in tissue engineering. *Adv Drug Deliv* 2007; 59: 274-291.
23. Kim BS, Baez CE, Atala A. Biomaterials for tissue engineering. *World J Urol* 2000; 18: 2-9.
24. Pachence JM. Collagen-based devices for soft tissue repair. *J Biomed Mater Res* 1996; 33: 35-40.
25. Roessger A, Denk L, Minuth WW. Potential of stem/progenitor cell cultures within polyester fleeces to regenerate renal tubules. *Biomaterials* 2009; 30: 3723-3732.
26. Caldas HC, Ida MMF, Abbud-Filho M *et al.* Biomaterial seeded with bone marrow derived cells did retard progression and impact differently distinct stages of chronic kidney disease 2009 (submitted).

## CÉLULAS-TRONCO E DOENÇAS RENAIIS

Irene de Lourdes Noronha  
Rita de Cássia Cavaglieri  
Rodrigo José Ramalho



### INTRODUÇÃO BÁSICA SOBRE CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são células que apresentam um potencial fantástico de agir como células-mãe ou células-mestras, com plena capacidade de se diferenciar em qualquer outro tipo celular que formam os diversos tecidos e órgãos humanos.

Existe uma expectativa muito grande pelo potencial revolucionário das células-tronco, que são candidatas ideais para sua utilização em medicina regenerativa, visando abordagens de tratamento para reparar ou substituir tecidos lesados. Por esse motivo terapia celular e engenharia de tecidos são consideradas alternativas promissoras.

### DEFINIÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO

Células-tronco são células primordiais indiferenciadas encontradas no tecido embrionário e adulto. Estas células são responsáveis pela formação do embrião e pela manutenção dos tecidos na vida adulta.

Conceitualmente, as células-tronco apresentam três características fundamentais: 1. autorrenovação ilimitada, que é a capacidade de multiplicar-se e gerar cópias idênticas à célula original ao longo da vida; 2. capacidade de se diferenciar em diferentes linhagens celulares, incluindo células maduras funcionais; 3. capacidade de reconstituir funcionalmente, *in vivo*, um tecido lesado<sup>1,2</sup>.

### PLASTICIDADE DAS CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco têm a habilidade de atravessar as barreiras das linhagens celulares e adotar um perfil de expressão gênica, funcional e fenotípico de outros tipos celulares, fenômeno conhecido como plasticidade. Assim, células-tronco derivadas da medula óssea podem, por

exemplo, dar origem a células musculares, hepatócitos<sup>3</sup>, células musculares<sup>4</sup>, cardiomiócitos<sup>5</sup>, células neuronais<sup>6</sup>, células tubulares renais, ilhotas pancreáticas, entre outras.

### NICHO DE CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco adultas vivem em um microambiente altamente especializado e complexo, conhecido como nicho. Os nichos são compostos por células-tronco e também por outros componentes celulares (que estão em contato direto com as células-tronco), componentes de matriz extracelular e moléculas solúveis. Assim, o nicho engloba um espaço anatomicamente definido no qual interações moleculares entre os elementos que rodeiam as células-tronco agem em conjunto para mantê-las no seu estado indiferenciado. O nicho de células-tronco é possivelmente responsável por controlar muitas facetas do comportamento das células-tronco, incluindo a taxa de divisão celular e o tipo de divisão (simétrico *versus* assimétrico).

Dessa forma, o nicho proporciona um ambiente que protege as células-tronco contra diversos estímulos para a diferenciação inadequada que poderiam levar ao câncer, assim como contra estímulos apoptóticos e outros estímulos que colocariam em risco sua reserva. Por outro lado, em resposta a sinais específicos para a necessidade da diferenciação de células-tronco, o nicho pode desempenhar função importante na regeneração ou repopulação do tecido.

Alguns estudos identificaram a presença de nicho de células-tronco em tecido renal. Em 2004, Oliver *et al*, assumindo que estas células-tronco apresentam ciclo celular lento, administraram nucleosídeo bromodeoxiuridina em filhotes de ratos e localizaram as células incorporadas com este na papila renal. Estes autores observa-



ram que nestes animais, ao serem submetidos à isquemia-reperusão, as células localizadas na região papilar migraram em direção à região isquêmica, sugerindo que o nicho de células-tronco renal se situa na região da papila renal<sup>7</sup>.

Outros autores observaram a presença de células-tronco em sítios peritubulares e na região S3 do túbulo proximal, sendo esta região possivelmente outra fonte de células-tronco residentes<sup>8</sup>.

Recentemente, Bussolati *et al* isolaram do córtex do rim humano uma subpopulação de células progenitoras renais reconhecidas como células CD133<sup>+</sup>. Estas células, que não apresentam marcadores hematopoiéticos, mas expressam Pax-2 (marcador renal embrionário), são capazes de autorrenovação em cultura e diferenciam-se em células epiteliais e endoteliais. Curiosamente, o implante destas células no subcutâneo de camundongos SCID levou à formação de estruturas tubulares, que expressam marcadores de células epiteliais renais. A infusão por via intravenosa destas células em camundongos SCID com necrose tubular induzido por glicerol resultou em sua incorporação em túbulos em regeneração. Estudos mais recentes reconheceram células CD24+CD133+ isoladas de células do folheto parietal da cápsula de Bowmann. Estas células também apresentam autorrenovação, alta eficiência de clonagem, expressão de marcadores de células-tronco, tais como CD24, Oct-4, e Bml-1. Clones de células CD133+CD24+ derivadas do epitélio parietal glomerular diferenciam-se em células tubulares proximais e distais, assim como em células osteogênicas, adipócitos e neurônios<sup>10</sup>.

#### CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO BASEADA NA CAPACIDADE DE DIFERENCIAÇÃO

As células-tronco apresentam vários potenciais de diferenciação e são classificadas de acordo com esta capacidade de diferenciação em células totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes.

No topo da lista da habilidade de diferenciação encontra-se o óvulo fertilizado (zigoto) e os descendentes das duas primeiras divisões. São as chamadas células **totipotentes**, consideradas células mestras do corpo, capazes de formar o embrião, a placenta e os anexos embrionários, capazes de gerar um novo indivíduo.

Após cerca de quatro a cinco dias, estas células totipotentes começam a especializar-se, formando o blastocisto, que contém uma camada externa e uma "massa celular interna", a partir do qual o embrião se desenvolve e vai dar origem ao feto (Fig. 8.1). Estas células da "massa celular interna" são consideradas as células-tronco embrionárias: são células **pluripotentes**, capazes de se diferenciar nos três folhetos embrionários (ectoderma, endoderma e mesoderma), mas são incapazes de dar origem a um embrião ou à placenta e, portanto, incapazes de originar um novo indivíduo.

A maioria dos tecidos adultos apresenta células-tronco **multipotentes**, células capazes de produzir uma limitada variedade/espectro/faixa de linhagens de células

diferenciadas adequadas a sua localização. Finalmente, as células-tronco **unipotentes** são capazes de gerar um único tipo celular.

#### CLASSIFICAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO BASEADA NA SUA ORIGEM

As células-tronco são também classificadas conforme sua origem: em embrionárias e adultas.

##### Células-tronco embrionárias

As células-tronco embrionárias são derivadas de embriões no estágio de blastocisto. São pluripotentes, ou seja, têm a capacidade de diferenciar-se nos diversos tecidos do adulto.

Elas expressam marcadores celulares específicos, tais como SSEA-3 e 4 (*stage specific embryonic antigen*) e TRA-1-60 (*tumor rejection antigen*), TRA-1-81 e fosfatase alcalina, que são marcadores característicos de células pluripotentes e células indiferenciadas. As células-tronco embrionárias expressam também marcadores intracelulares (fatores de transcrição) tais como OCT-4 (*octamer-binding transcription factor*), Nanog, SOX-2 e Rex-1.

Existem duas características que tornam essas células mais atrativas. Primeiro, é a característica de poder gerar quase todos os tipos celulares, e segundo, o fato de estas células poderem ser expandidas indefinidamente devido a seu alto nível de expressão da telomerase, o que explica sua capacidade de manter ilimitada autorrenovação<sup>11</sup>.

Apesar do potencial promissor das células-tronco para o tratamento de várias doenças, existem restrições no uso terapêutico, devido ao risco de rejeição imunológica e sobre conceitos éticos quanto à coleta e ao uso<sup>12-14</sup>. Estes fatores têm proporcionado maior pesquisa para identificar as células-tronco adultas em órgãos semelhantes à medula óssea.

##### Células-tronco adultas

Quase todos os órgãos e tecidos pós-natal contêm populações de células-tronco, que têm a capacidade de renovação após traumatismo, doença ou envelhecimento. Em adultos, há grande espectro de células-tronco que apresentam diferentes níveis de potencialidade. Uma das principais fontes de células-tronco adultas é a medula óssea, um tecido derivado do mesoderma, suportado por um microambiente de células do estroma encaixadas na matriz extracelular, e formado por um componente celular hematopoiético complexo<sup>15</sup>. Estas células-tronco adulta são multipotentes, capazes de gerar tipos celulares que compõem o tecido ou órgão específico onde estão situadas<sup>16</sup>.

As células-tronco adultas são divididas em hematopoiéticas e estromais ou mesenquimais.

**Células-tronco hematopoiéticas** – são células capazes de originar todos os tipos de células sanguíneas e são encontradas na medula óssea, onde correspondem de 0,05 a 0,5% do total. Foram também encontradas no sangue periférico e no sangue de funículo umbilical. Apresentam baixa taxa de proliferação.

*Isolamento e caracterização* – as células-tronco hematopoiéticas são facilmente isoladas de aspirado de medula

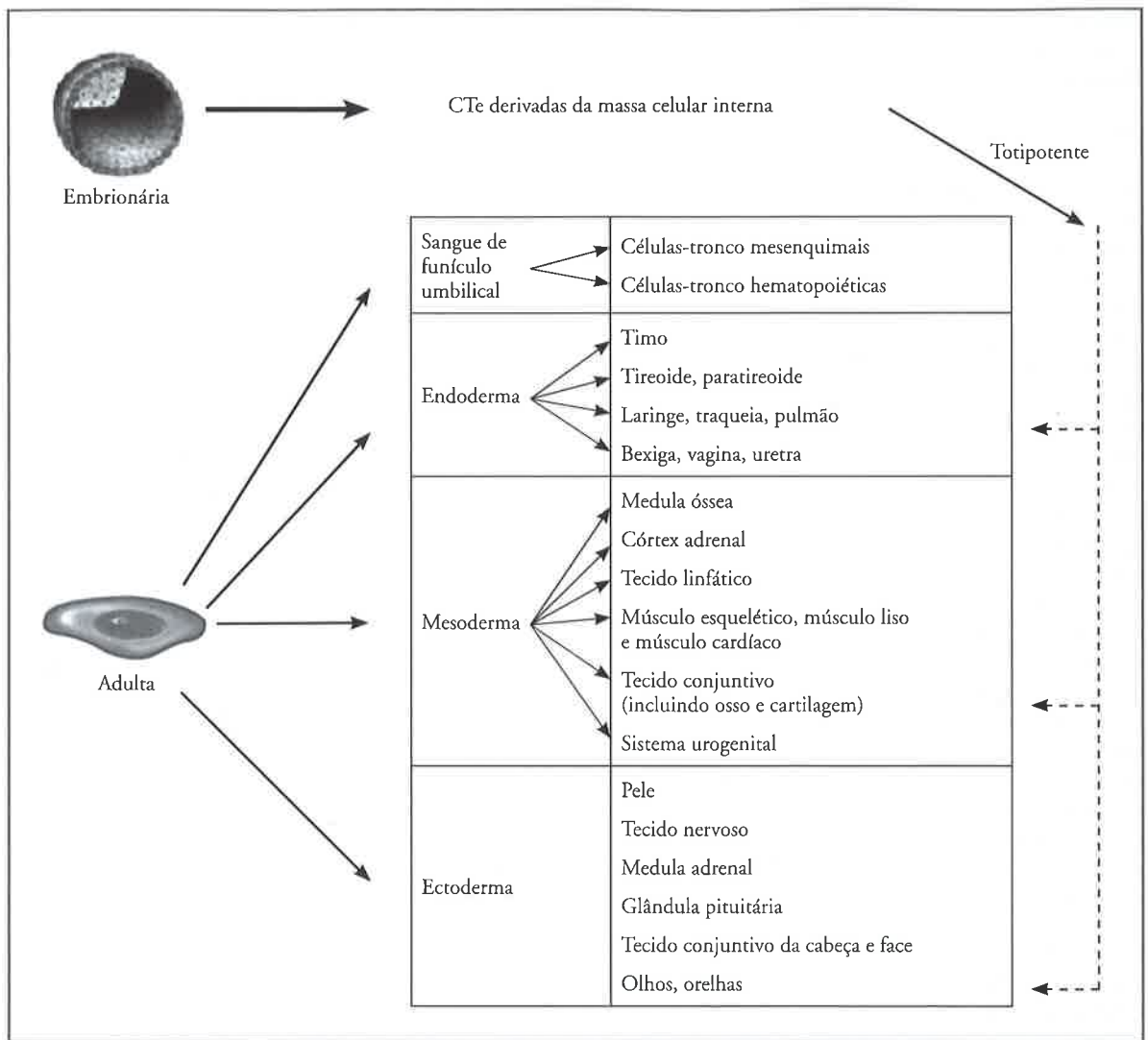


Figura 8.1 – Diagrama esquematizando as principais categorias das células-tronco progenitoras.

óssea obtido da crista ilíaca superior, tíbia e fêmur e da coluna vertebral torácica e lombar de humanos, e em roedores geralmente são colhidos da diáfise meados da tíbia ou fêmur. A caracterização das células-tronco hematopoiéticas é feita utilizando-se marcadores de superfície.

**Marcadores de superfície** – a presença do antígeno CD34 é o principal marcador da população de células-tronco hematopoiéticas. Além do CD34, outras proteínas de superfície de membrana que lhes conferem características fenotípicas específicas têm sido utilizadas para caracterizar e purificar as células-tronco hematopoiéticas.

Atualmente, células-tronco hematopoiéticas podem ser definidas como CD34+, CD11b+, CD27+, CD45, CD45RA<sup>low</sup>, CD41+, CD14+, c-kit+ (CD117), Sca-1+, CD133+, Rh123<sup>low</sup> (corante fluorescente rodamina-123), Ho33342<sup>low</sup> (corante de ácido nucleico) e pela ausência ou baixa expressão de outros marcadores como Lin- (ausência de marcadores linhagem-específicos), Thy-1<sup>low</sup>, CD38-, CD33-, CD71-.

**Células-tronco mesenquimais** – a medula óssea contém, além das células-tronco hematopoiéticas, pequena população celular presente no estroma da medula óssea e por isso denominada células-tronco estromais ou, mais recentemente, mesenquimais (que varia de 0,01% a 0,0001% de todas as células nucleadas da medula). Estas células, além de desempenhar um importante papel provendo o suporte de estroma na medula óssea para as células-tronco hematopoiéticas, são células multipotentes que apresentam também a capacidade de se diferenciar em diversas linhagens celulares do tecido conjuntivo, incluindo osteócitos, condrócitos e adipócitos. O grande interesse neste tipo celular deve-se a seu potencial de uso na regeneração de tecidos e órgãos lesados, pois, quando em um microambiente específico, estas células são capazes de se diferenciar em uma gama variável de células, como as do coração, dos ossos, de cartilagem, do tecido conjuntivo e do tecido nervoso, podendo até mesmo regenerar os tecidos<sup>17,18</sup>.

**Isolamento e caracterização** – as células-tronco mesenquimais são facilmente isoladas de aspirado de medula óssea obtido da crista ilíaca superior, tíbia e fêmur e da coluna vertebral torácica e lombar de humanos, e em roedores geralmente são colhidos da diáfise meados da tíbia ou fêmur.

As células-tronco mesenquimais cultivadas em meio de cultura assumem uma morfologia fibroblástica (Fig. 8.2) e apresentam uma característica de aderência às placas de cultura. O desenvolvimento do método de isolamento destas células derivadas da medula óssea baseia-se nesta capacidade de aderência ao plástico. As culturas primárias são geralmente mantidas por 12-15 dias, até que as células atinjam a confluência. Neste período, as células não aderentes, incluindo as hematopoiéticas, são depletadas, resultando em população celular relativamente homogênea. As células-tronco mesenquimais em cultura são capazes de se propagar por mais de 15 passagens, sem sinais de senescência. Estudos do ciclo celular mostraram que a grande maioria das células-tronco mesenquimais em cultura se encontra em fase G0/G1 do ciclo, sugerindo elevado potencial de diferenciação<sup>19</sup>.

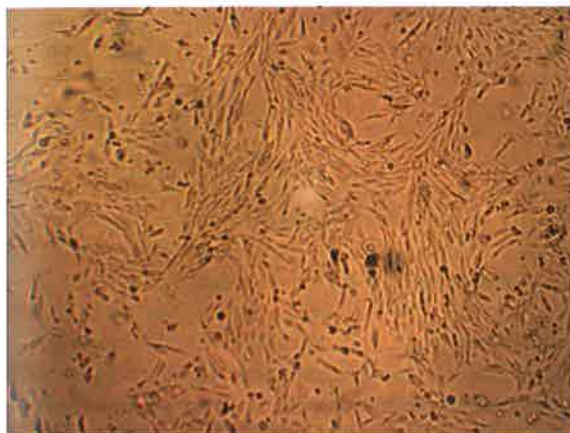


Figura 8.2 – Fotomicrografia de células-tronco em cultivo celular com morfologia fibroblastoide.

**Marcadores de superfície** – as células-tronco mesenquimais apresentam inúmeros marcadores imunofenotípicos que não são específicos, pois estão expressos em outros tipos celulares. Apesar de o Stro-1 ser o mais conhecido marcador de células-tronco mesenquimais, não existem marcadores exclusivos. Em geral, os antígenos mais utilizados para identificar células-tronco mesenquimais são CD29, CD44, CD73, CD90 e CD105 e não expressam na superfície da membrana as proteínas CD34 (células-tronco hematopoiéticas), CD31 (células endoteliais) e CD45 (pan-leucocitário). Estes marcadores estão apresentados no quadro 8.1<sup>20</sup>.

**Diferenciação** – as células-tronco mesenquimais são células-tronco multipotentes que apresentam característica fundamental: a de se diferenciar, *in vitro*, em osteócitos, adipócitos e condrócitos.

Quadro 8.1 – Marcadores utilizados para a caracterização das células-tronco mesenquimais.

CD	Antígeno
CD29	Integrina $\beta 1$
CD44	Pgp1, HCAM-1
CD71	Receptor de transferrina
CD73	Sh3
CD73	Sh4
CD90	Thy-1
CD105	Endoglina
CD106	VCAM
CD120a	TNF- $\alpha 1$ receptor
CD120b	TNF- $\alpha 2$ receptor
CD123	Interleucina-3 receptor
CD124	Interleucina-4 receptor
CD127	Interleucina-7 receptor
CD166	ALCAM

A **diferenciação osteogênica** exige a presença do fosfato  $\beta$ -glicerol, ácido ascórbico, dexametasona e soro fetal bovino. Na presença destas substâncias, as células-tronco mesenquimais adquirem a morfologia de osteoblastos e aumentam a produção e a atividade da fosfatase alcalina, além do depósito de matriz extracelular rica em cálcio, como pode ser observado pela coloração de alizarina (Fig. 8.3).

A **diferenciação adipogênica** ocorre quando as células-tronco mesenquimais são cultivadas em monocamada, na presença de insulina, indometacina e dexametasona, tornando-se adipócitos com uma produção de grandes vacúolos preenchidos por gordura. A diferenciação adipogênica é induzida pelo fator de transcrição e receptor nuclear, pelo *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR-gama), como também pela sintetase de ácidos graxos (Fig. 8.4).

A **diferenciação condrogênica** ocorre quando as células-tronco mesenquimais são cultivadas sob condições que incluem: 1. formato de três dimensões da cultura; 2. soro livre ou com baixas concentrações de soro bovino fetal; 3. adição de um membro da superfamília do TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador-beta). Nestas condições, as células perdem rapidamente sua morfologia fibroblástica e passam a sintetizar vários componentes da matriz extracelular de cartilagem, como glicosaminoglicanos, decorina, colágeno tipo II, entre outros.

**Propriedades imunomoduladoras** – as células-tronco mesenquimais podem ser consideradas células-tronco imunoprivilegiadas, uma vez que apresentam baixa imunogenicidade e não causam rejeição alogênica em seres humanos. Estas células não expressam antígenos do grupo sanguíneo ABO-Rh, não expressam antígenos HLA de classe II, nem moléculas coestimulatórias. Além disso, as células-tronco mesenquimais apresentam fun-



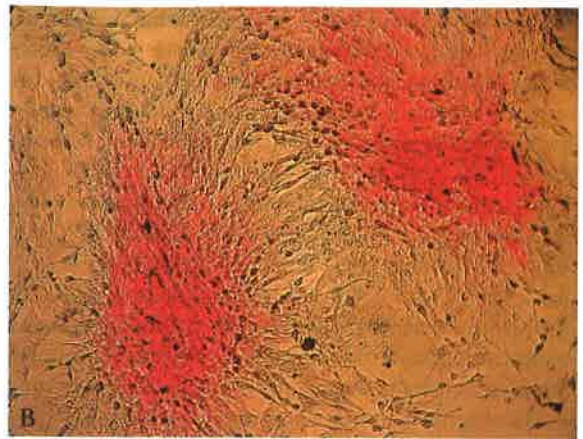
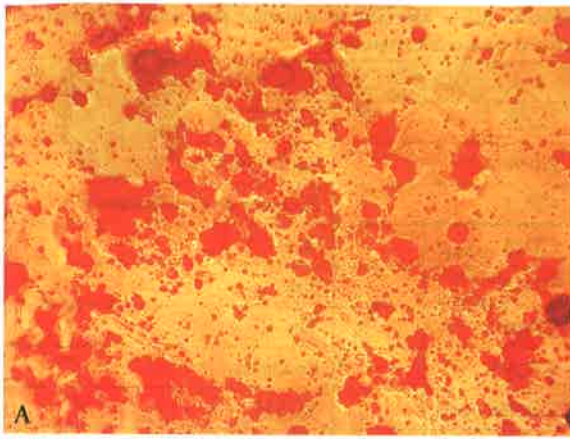


Figura 8.3 – Diferenciação das células-tronco mesenquimais em linhagem osteogênica. A) Positividade para fosfatase alcalina. B) Coloração com alizarina evidenciando depósito de matriz extracelular rica em cálcio.

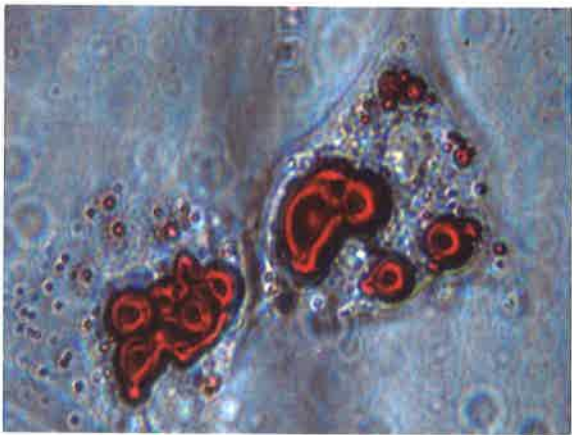


Figura 8.4 – Diferenciação das células-tronco mesenquimais em linhagem adipogênica (marcação positiva das células com *oil-red*).

ções imunomoduladoras que incluem a habilidade em suprimir a resposta imunomediada por células T e B, embora potencialmente menos eficazes *in vivo* do que *in vitro*<sup>21</sup>. Esta propriedade imunossupressora das células-tronco mesenquimais humanas torna-as candidatas importantes para a terapia celular em configurações alo-gênicas.

As células-tronco mesenquimais expressam amplo espectro de citocinas, receptores de citocinas e fatores de crescimento envolvidos diretamente na manutenção do estroma e que aparentemente têm papel de extrema relevância nos efeitos parácrinos das células-tronco mesenquimais. Também produzem uma série de moléculas da matriz celular, incluindo fibronectina, laminina, colágenos e proteoglicanos. Além disso, as células-tronco mesenquimais expressam grande espectro de moléculas de adesão celular, que desempenham um papel relevante nas interações de *homings* destas. Dentre estes, destaca-se o CD44, um marcador de células-tronco mesenquimais, que é um receptor para vários ligantes, tais como ácido hialurônico e osteopontina, que desempenha um papel central na organização da matriz extracelular.

No processo de lesão tecidual e inflamação ocorre aumento da produção de ácido hialurônico, o qual, entre outras funções, auxilia a criação de uma matriz extracelular frouxa, de baixa resistência e altamente hidratada, que facilita o tráfego celular<sup>22</sup>. O ácido hialurônico também é produzido de forma abundante no estroma da medula óssea e tem papel importante na regulação da adesão celular e da adesão célula-matriz, assim como na proliferação e sobrevivência das células<sup>23</sup>. O proteoglicano CD44 é o principal receptor de superfície para o ácido hialurônico<sup>24</sup>. CD44 é um receptor multifuncional, expresso em células-tronco hematopoiéticas<sup>25</sup> e mesenquimais<sup>26</sup>.

## FONTES DE CÉLULAS-TRONCO

### Embrionária

As células da “massa celular interna” do blastocisto podem ser retiradas e cultivadas dando origem à linhagem de células pluripotentes ou linhagem de células-tronco embrionárias. Estas células têm a capacidade de se multiplicar em cultura sem perder a pluripotência. Estas características das células-tronco embrionárias tornam-as uma fonte quase ilimitada de tecidos para transplante no tratamento de diversas doenças. No entanto, se estas células forem injetadas em sua forma indiferenciada, podem seguir um programa desorganizado de diferenciação, dando origem a tumores (teratomas)<sup>27</sup>.

As linhagens de células-tronco embrionárias humanas disponíveis atualmente foram derivadas de embriões que foram originalmente produzidos para fertilização *in vitro*, após a obtenção do consentimento dos doadores. Estes embriões não foram utilizados por serem inadequados para a implantação ou porque foram extranumerários. A utilização dessa fonte de embriões para a obtenção de células-tronco embrionárias tem sido tema de extenso debate ético e esta prática é realizada em países onde existe legislação que autoriza e regulamenta o uso desses embriões.

No Brasil, o uso de embriões humanos para a pesquisa foi definido na Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105)



de 24 de março de 2005, que regulamenta e estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados.

### Medula óssea

A medula óssea é a fonte tradicional de células-tronco para fins terapêuticos. O material obtido é bastante heterogêneo contendo células maduras do sangue periférico, células-tronco hematopoiéticas e mesenquimais.

### Sangue periférico

As células-tronco hematopoiéticas não existem em quantidade significativa na circulação. Em adultos normais, a concentração de células CD34+ no sangue periférico corresponde a 1/10 daquela da medula óssea. No entanto, por meio do uso de fatores de crescimento, como GM-CSF ou G-CSF, elas podem ser mobilizadas da medula óssea para a circulação, podendo ser coletadas para uso terapêutico. Evidências de que as células-tronco mesenquimais circulam no sangue periférico têm surgido nos últimos anos<sup>28</sup>, mas são extremamente raras<sup>29,30</sup>.

### Sangue do funículo umbilical

As células-tronco do sangue de funículo umbilical incluem uma subpopulação primitiva de células-tronco hematopoiéticas CD34+, que têm maior capacidade de expansão do que seus homólogos mobilizados de sangue periférico. A concentração de células-tronco hematopoiéticas CD34+ no sangue do funículo é maior em partos prematuros do que a termo.

Uma descoberta importante é que a maior proporção de células do sangue do funículo CD34+ também são CD38-, que são as células capazes de gerar células progenitoras. Além disso, o sangue de funículo umbilical contém uma subpopulação de células mesenquimais mais primitivas do que as da medula óssea de adultos, que expressam CD13, CD29, CD44, CD90, CD95, CD105 e CD166, e são capazes de se diferenciar em múltiplas linhagens. De acordo com estas propriedades, células-tronco do sangue do funículo umbilical podem constituir uma fonte alternativa para a terapia celular.

### Líquido amniótico

Uma outra alternativa de se obter células-tronco com aspecto mais embrionário (que não seja derivado de embriões) é a utilização das do líquido amniótico. Os estudos sobre esta fonte alternativa de células-tronco foram extremamente animadores, demonstrando que as células-tronco do líquido amniótico, que expressam marcadores embrionários *in vitro*<sup>31</sup>, apresentam alta capacidade proliferativa e alta capacidade de diferenciação em outro tipo celular. Estes achados vêm despertando um grande interesse na pesquisa de seu potencial efeito em modelos experimentais

As células-tronco do líquido amniótico apresentam uma capacidade de expansão maior que as derivadas de outras fontes, como as de medula óssea e de funículo umbilical<sup>32,33</sup>. Recentes estudos *in vivo* demonstraram

que as células-tronco do líquido amniótico transplantadas em modelo experimental de isquemia/reperfusão cerebral sobreviveram e migraram até a região da lesão, além de se diferenciaram em células neuronais<sup>34,35</sup>. Um outro grupo de pesquisadores também observou efeito regenerativo ao inocular as células-tronco do líquido amniótico em ratos com lesão no nervo ciático, pois, ao inoculá-las, estas células liberaram fatores neurotróficos que aumentaram a sobrevivência do neurônio e promoveram uma regeneração do nervo ciático<sup>36</sup>.

### Outros

Além da medula óssea, existem outras fontes de células-tronco mesenquimais, como tecido gorduroso, sinóvia, músculo esquelético, tecido adiposo, geléia de Wharton, da placenta, pâncreas e polpa dentária.

## CÉLULAS-TRONCO E DOENÇAS RENAIAS

Vários estudos sugerem que as células-tronco, que possuem um grau surpreendente de plasticidade, podem diferenciar-se em tipos celulares de vários órgãos, contribuindo inclusive na recuperação da lesão renal.

### CÉLULAS-TRONCO E GLOMERULOPATIAS

Uma das primeiras evidências sobre o papel de células-tronco em doença renal experimental foi apresentada por Imasawa *et al*, que mostraram que ratos com nefropatia por IgA espontânea apresentaram melhora da doença após transplante de medula óssea<sup>37</sup>. A seguir, surgiram evidências quanto à plasticidade de as células-tronco se diferenciarem em células mesangiais<sup>38</sup>. Células derivadas de medula óssea em contato com colágeno IV, na presença de PDGF, diferenciam-se em células que expressam marcadores Thy-1+ e desmina+ (características de células mesangiais) e respondem à angiotensina II com contração confirmando que células derivadas da medula óssea têm o potencial de diferenciar em células mesangiais<sup>39</sup>.

*In vivo*, a diferenciação de células derivadas de medula óssea em células mesangiais de ratos com glomerulonefrite também foi relatada. Grande parte dos estudos do papel das células-tronco em doenças glomerulares foi realizado em animais GFP (*green fluorescence protein*), que são animais transgênicos que carregam a proteína fluorescente verde, que facilita o reconhecimento de suas células. Em experimentos de transplante de medula óssea usando células de doador GFP+ e transplantadas em camundongos irradiados, Imasawa *et al* observaram que estas células da medula óssea têm o potencial de se diferenciar em células mesangiais<sup>38</sup>. Nesta mesma linha, outra evidência que células da medula óssea podem prover células-tronco para glomérulos lesados veio com os estudos de Ito *et al*, que adicionalmente causaram mesangiólise por meio de anti-Thy-1 nos ratos receptores de transplante de medula óssea de animais GFP+<sup>40</sup>. Nestes animais, 11-12% das células encontradas no glomérulo recuperados pós-mesangiólise eram derivadas da medula óssea (pois eram GFP+) e apresentavam características de células mesangiais.

Na maioria dos estudos realizados nesta linha de investigação, o material injetado foi de medula óssea, que contém uma mistura de vários tipos de células-tronco, incluindo as hematopoiéticas, mesenquimais, células progenitoras endoteliais e progenitoras adultas multipotentes. No entanto, alguns estudos indicam que as células mesangiais podem originar-se a partir de células de linhagem hematopoiética<sup>41</sup>. Mais recentemente, também foi demonstrado que células-tronco mesenquimais podem diferenciar-se em células mesangiais<sup>42</sup>. A infusão de células-tronco mesenquimais também mostrou efeitos benéficos no modelo de glomerulonefrite anti-Thy 1.1. Os animais que receberam células-tronco mesenquimais apresentaram menor mesangiolise, melhora da proliferação de células glomerulares e redução da proteinúria<sup>43</sup>. No entanto, ao analisar os efeitos da infusão de células-tronco mesenquimais em *follow up* mais longo, os investigadores notaram má diferenciação das infundidas, que se transdiferenciaram em adipócitos intraglomerulares<sup>44</sup>.

Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea, em contato com o colágeno IV, também podem diferenciar-se, *in vitro*, em podócitos<sup>45</sup>. Em modelo experimental de síndrome de Alport, utilizando-se camundongos COL4A3 *-/- knock out*, o transplante de células derivadas de medula óssea também mostrou efeitos benéficos, com restauração parcial da expressão da cadeia  $\alpha$ -3 de colágeno IV. As células derivadas da medula óssea transdiferenciaram-se em podócitos e em células mesangiais, acompanhadas de nova expressão das cadeias de colágeno, promovendo melhora da lesão glomerular e da histologia renal com diminuição da proteinúria e melhora da função renal<sup>46-48</sup>. Por outro lado, resultados diferentes foram descritos com a infusão de células-tronco mesenquimais que, apesar de terem sido localizadas nos glomérulos dos camundongos COL4A3 *-/-*, não tiveram efeito na sobrevida dos animais nem na progressão da doença renal<sup>49</sup>.

Outros estudos demonstraram que células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea contribuem para a recuperação do endotélio glomerular no modelo experimental de glomerulonefrite induzido por anti-Thy-1<sup>50-52</sup>.

**CÉLULAS-TRONCO E LESÃO RENAL AGUDA**  
Alguns estudos descreveram que células-tronco derivadas da medula óssea podem diferenciar-se em células tubulares renais, contribuindo não apenas para o *turnover* do epitélio tubular renal, como sim para a regeneração tubular após a lesão renal aguda. No entanto, Fang *et al* demonstraram que no transplante de medula óssea em modelo de insuficiência renal aguda, as células-tronco derivadas desta incorporam-se nos túbulos renais e proliferam-se em resposta à insuficiência renal aguda, porém a maior parte da regeneração tubular renal (90%) ocorre por meio de células intrínsecas<sup>53</sup>. Duffield *et al* também demonstraram que após lesão isquêmica não houve contribuição significativa das células-tronco derivadas de medula óssea para a regeneração da integridade do epitélio tubular, que ocorre, possivelmente, por meio da desdiferenciação de células epiteliais intrínsecas sobreviventes<sup>54</sup>.

Os resultados dos estudos em modelos de insuficiência renal aguda utilizando-se células-tronco hematopoiéticas também são controversos. Apesar do potencial destas células de se diferenciarem em células epiteliais renais, é muito pequeno o número de células-tronco detectadas enxertadas nos túbulos renais. As células intrarrenais são, aparentemente, a principal fonte para a repopulação e regeneração tubular durante o processo de reparo após lesão aguda. Além disso, a mobilização de células-tronco hematopoiéticas em insuficiência renal aguda não contribuiu para a recuperação da função renal nestes modelos<sup>55</sup>, podendo até piorar a evolução da insuficiência renal aguda<sup>56</sup>.

As principais células-tronco com potencial terapêutico em insuficiência renal aguda são as mesenquimais. Vários estudos têm demonstrado a capacidade das células-tronco mesenquimais de promover reparação do tecido renal. De fato, a capacidade de diferenciação de células-tronco mesenquimais em células epiteliais tubulares e seu efeito renoprotetor foram demonstrados nos modelos de isquemia/reperfusão e em modelos de indução química (glicerol e cisplatina), acelerando o processo de regeneração.

Qian *et al* demonstraram que a cocultura de células-tronco mesenquimais com tecidos de rim com lesão resultou na sua diferenciação em células tubulares epiteliais, expressando altos níveis de marcadores de citoqueratina renal 18 e aquaporina-1<sup>57</sup>. Morigi *et al* foram os primeiros a analisar o papel renoprotetor das células-tronco mesenquimais e a documentar seu potencial terapêutico. Em modelo de insuficiência renal aguda induzido por cisplatina, as células-tronco mesenquimais induziram proteção da função renal e da lesão tubular, enquanto o uso de células-tronco hematopoiéticas (Lin<sup>-</sup>, cKit<sup>+</sup>) não apresentou efeitos benéficos contra a lesão renal<sup>58</sup>.

A alta capacidade renoprotetora de células-tronco mesenquimais também foi documentada em modelos de isquemia/reperfusão, promovendo aumento significativo na proliferação de células tubulares proximais, redução do número de túbulos afetados por necrose ou apoptose e recuperação acelerada da função renal<sup>59-61</sup>. Além disso, a administração de células-tronco mesenquimais tanto autólogas como alogênicas foram seguras e eficazes em insuficiência renal aguda<sup>62</sup>.

As células-tronco mesenquimais dirigem-se especificamente para o local da lesão renal (*homing*). Fatores inflamatórios sistêmicos e locais podem influenciar o recrutamento de células-tronco mesenquimais para os locais de lesão, uma vez que estas células expressam receptores para uma ampla gama de fatores de crescimento e quimiocinas CC e CXC<sup>63</sup>. Herrera *et al* demonstraram que a expressão aumentada de ácido hialurônico no rim lesado foi responsável pela migração de células-tronco mesenquimais, uma vez que estas células expressam o receptor para ácido hialurônico, o CD44<sup>64</sup>. Células-tronco mesenquimais isoladas de animais *knock out* para CD44 não foram capazes de migrar para o rim lesado e foram incapazes de promover proteção renal contra a lesão.

Embora os estudos iniciais tenham descrito o potencial papel das células-tronco mesenquimais participando da regeneração tubular, o entendimento atual é que apenas uma pequena porcentagem da recuperação tubular seja decorrente destas<sup>65</sup>. Considerando-se a baixa porcentagem de células-tronco mesenquimais nos locais da lesão, juntamente com a significativamente alta resposta proliferativa e renoprotetora à insuficiência renal aguda, vários estudos sugerem que a infusão de células-tronco mesenquimais exerce seus efeitos terapêuticos por meio de mediadores parácrinos e efeitos imunomoduladores<sup>60,66-68</sup>.

De fato, a função reparadora das células-tronco mesenquimais deve ser multifatorial. Tögel *et al* sugeriram que as células-tronco mesenquimais exerçam sua proteção renal por inibição de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  – interferon- $\gamma$ ) em associação com o aumento da expressão de mediadores anti-inflamatórios (interleucinas-4 e 10) e de fatores de crescimento (bFGF, TGF- $\beta$ ), para limitar a apoptose, aumentar a proliferação celular e bloquear a resposta inflamatória<sup>60</sup>. Mais recentemente, Semedo *et al* demonstraram que os efeitos imunomoduladores das células-tronco mesenquimais ocorrem em fases precoces do processo, com polarização para um perfil Th2 da resposta imune<sup>69</sup>.

As células-tronco mesenquimais secretam um amplo espectro de fatores de crescimento. Toegel *et al* sugerem que o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) pode ser considerado um fator crítico no renoproteção oferecida pelas células-tronco mesenquimais<sup>66</sup>. O VEGF, o HGF (fator de crescimento do hepatócito) e o IGF-1 (fator de crescimento da insulina-like) secretados por células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea contribuem para reparar a lesão renal por meio da estimulação da mitose, proliferação e diferenciação de células-tronco residentes e angiogênese<sup>60,66-68</sup>. A produção local dos fatores de crescimento pelas células-tronco mesenquimais no tecido lesado provavelmente explica sua superioridade nos modelos de insuficiência renal aguda experimental.

Em função das inúmeras evidências que demonstram a eficácia e a segurança de células-tronco mesenquimais alogênicas administradas em animais com insuficiência renal aguda experimental, foi iniciado um estudo clínico de fase I para testar a segurança, a viabilidade e a eficácia preliminar do uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com alto risco de desenvolver insuficiência renal aguda<sup>70</sup>. O principal objetivo do estudo foi testar a infusão das células-tronco mesenquimais alogênicas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou troca de válvula cardíaca), com alto risco de desenvolver insuficiência renal aguda.

Os dados disponíveis demonstram que a infusão de célula-tronco mesenquimal alogênica é segura, sem eventos adversos ou eventos adversos graves atribuídos a essa nova terapia. Além disso, o tempo de internação e

as taxas de readmissão nos pacientes do estudo foram reduzidas a 40%, quando comparados com controles pareados. No pós-operatório, a função renal em todos os indivíduos tratados manteve-se em níveis basais e nenhum paciente necessitou de hemodiálise, enquanto aproximadamente 20% dos casos-controle desenvolveram insuficiência renal aguda.

## CÉLULAS-TRONCO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Embora estudos em animais envolvendo modelos de isquemia/reperfusão ou indução química de insuficiência renal aguda tenham demonstrado melhora consistente após a infusão de células-tronco mesenquimais, sua eficácia em modelos de lesão renal crônica é menos clara. Dentre os poucos estudos publicados analisando o possível efeito de células-tronco na doença renal crônica experimental, destaca-se o estudo de Li *et al* que avaliaram o efeito a longo prazo de células-tronco mesenquimais em modelo de glomerulonefrite induzida por anti-Thy-1 associado à nefrectomia unilateral. Seus resultados demonstraram que as células-tronco contribuíram no reparo e regeneração de células endoteliais e mesangiais imunomoduladores<sup>71</sup>.

Alexandre *et al* observaram que a administração de uma população celular de linhagem negativa (Lin-) em animais com doença renal crônica apresentou melhora nos níveis de creatinina e de ureia, bem como da proteinúria. Este efeito renoprotetor foi ainda mais significativo quando analisado 120 dias após o tratamento com estas células-tronco, sendo constatado melhora da função renal medida pelo *clearance* de inulina, bem como melhora da fibrose intersticial<sup>72</sup>.

Recentemente, foi demonstrado pelo nosso grupo de pesquisa que o uso de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea em modelo de nefropatia crônica progressiva por ablação 5/6 bloqueou a progressão da doença renal. Constatamos que a inoculação de células-tronco mesenquimais promoveu efeitos renoprotetores, com melhora da hipertensão arterial, proteinúria, albuminúria, diminuição da creatinina sérica, além da melhora dos parâmetros histológicos, efeitos já detectados após 15 dias da indução da lesão e mais consistentes após 30 dias<sup>73</sup>. Resultados semelhantes foram descritos por outros grupos que também demonstraram marcante melhora da função renal<sup>74-75</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol* 2002; **12**: 502-508.
2. Okamoto OK, Campos AH. Perspectivas em terapia celular: célula tronco. *Einstein* 2004; **2**: 313-317.
3. Alison MR, Poulson R, Jeffery R *et al*. Hepatocytes from nonhepatic adult stem cells. *Nature* 2000; **406**: 257.
4. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD *et al*. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999; **401**: 390-394.
5. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S *et al*. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; **103**: 697-705.



6. Brazelton TR, Rossi MVR, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; **290**: 1775-1779.
7. 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.
8. Abbate M, Brown D, Bonventre JV. Expression of NCAM recapitulates tubulogenic development in kidneys recovering from acute ischemia. *Am J Physiol* 1999; **277**(3 Pt 2): 454-463.
9. Bussolati B, Bruno S, Grange C *et al*. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005; **166**: 545-555.
10. 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.
11. Watorek E, Klinger M. Stem cells in nephrology: present status and future. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2006; **54**: 45-50.
12. Guan K, Rohwedel J, Wobus AM. Embryonic stem cell differentiation models: cardiogenesis, myogenesis, neurogenesis, epithelial and vascular smooth muscle cell differentiation in vitro. *Cyto-technology* 1999; **30**: 211-226.
13. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001; **19**: 193-204.
14. Rippon HJ, Lane S, Qin M *et al*. Embryonic stem cells as a source of pulmonary epithelium in vitro and in vivo. *Proc Am Thorac Soc* 2008; **5**: 717-722.
15. Gurkan UA, Akkus O. The mechanical environment of bone marrow: a review. *Ann Biomed Eng* 2008; **36**: 1978-1991.
16. Bjortnson CR, Rietze RL, Reynolds BA *et al*. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; **283**: 534-537.
17. Minguell JJ, Ericas A, Conget P. Mesenchymal stem cell. *Exp Biol Med* 2001; **226**: 507-520.
18. Meirelles LDA S, Nardi NB. Murine marrow-derived mesenchymal stem cell: isolation, in vitro expansion, and characterization. *Br J Haematol* 2003; **123**: 702-711.
19. Covas DT. Células-tronco mesenquimais. In: Zago MA, Covas DT (eds). *Células-Tronco a Nova Fronteira da Medicina*. Atheneu: São Paulo, 2006. p. 35-48.
20. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC *et al*. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; **284**: 143-147.
21. Prigozhina TB, Khitrin S, Elkin G *et al*. Mesenchymal stromal cells lose their immunosuppressive potential after allotransplantation. *Exp Hematol* 2008; **36**: 1370-1376.
22. Hallgren R, Gerdin B, Tufveson G *et al*. Hyaluronic acid accumulation and redistribution in rejecting rat kidney graft. Relationship to the transplantation edema. *J Exp Med* 1990; **171**: 2063-2076.
23. Wight TN, Kinsella MG, Keating A *et al*. Proteoglycans in human long-term bone marrow cultures: biochemical and ultrastructural analyses. *Blood* 1986; **67**: 1333-1343.
24. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M *et al*. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990; **61**: 1303-1313.
25. Stamenkovic I, Aruffo A, Amiot M *et al*. The hematopoietic and epithelial forms of CD44 are distinct polypeptides with different adhesion potentials for hyaluronate-bearing cells. *EMBO J* 1991; **10**: 343-348.
26. Conget PA, Minguell JJ. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J Cell Physiol* 1999; **181**: 67-73.
27. Pereira LV. Células-tronco embrionárias e clonagem terapêutica. In: Zago MA, Covas DT. *Células-Tronco a Nova Fronteira da Medicina*. Atheneu: São Paulo, 2006. p 21-34.
28. Fernandez M, Simon V, Herrera G *et al*. Detection of stromal cells in peripheral blood progenitor cell collections from breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; **20**: 265-271.
29. Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G *et al*. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res* 2000; **2**: 477-488.
30. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S *et al*. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol* 2001; **153**: 1133-1140.
31. Sessarego N, Parodi A, Podestà M *et al*. Multipotent mesenchymal stromal cells from amniotic fluid: solid perspectives for clinical application. *Haematologica* 2008; **93**: 339-346.
32. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-Van Der Keur C *et al*. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood* 2003; **102**: 1548-1549.
33. Kunisaki SM, Fuchs JR, Steigman SA, Fauza DO. A comparative analysis of cartilage engineered from different perinatal mesenchymal progenitor cells. *Tissue Eng* 2007; **13**: 2633-2644.
34. Cipriani S, Bonini D, Marchina E *et al*. Mesenchymal cells from human amniotic fluid survive and migrate after transplantation into adult rat brain. *Cell Biol Int* 2007; **31**: 845-850.
35. Rehni AK, Singh N, Jaggi AS, Singh M. Amniotic fluid derived stem cells ameliorate focal cerebral ischaemia-reperfusion injury induced behavioural deficits in mice. *Behav Brain Res* 2007; **183**: 95-100.
36. Pan HC, Cheng FC, Chen CJ *et al*. Post-injury regeneration in rat sciatic nerve facilitated by neurotrophic factors secreted by amniotic fluid mesenchymal stem cells. *J Clin Neurosci* 2007; **14**: 1089-1098.
37. Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y *et al*. Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: role of a stem cell disorder. *Kidney Int* 1999; **56**: 1809-1817.
38. Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T *et al*. The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1401-1409.
39. Suzuki A, Iwatani H, Ito T *et al*. Platelet-derived growth factor plays a critical role to convert bone marrow cells into glomerular mesangial-like cells. *Kidney Int* 2004; **65**: 15-24.
40. Ito T, Suzuki A, Imai E *et al*. Bone marrow is a reservoir of repopulating mesangial cells during glomerular remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 2625-2635.
41. Masuya M, Drake CJ, Fleming PA *et al*. Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells. *Blood* 2003; **101**: 2215-2218.
42. Wong CY, Cheong SK, Mok PL, Leong CF. Differentiation of human mesenchymal stem cells into mesangial cells in post-glomerular injury murine model. *Pathology* 2008; **40**: 52-57.
43. Kunter U, Rong S, Boor P *et al*. Transplanted mesenchymal stem cells accelerate glomerular healing in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*; 2006; **17**: 2202-2212.
44. 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.
45. Perry J, Stephanie T, Keqin Z *et al*. Type IV collagen induces podocytic features in bone marrow stromal stem cells in vitro. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 66-76.
46. 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.
47. Lebleu VS, Sugimoto H, Miller CA *et al*. Lymphocytes are dispensable for glomerulonephritis but required for renal interstitial fibrosis in matrix defect-induced Alport renal disease. *Lab Invest* 2008; **88**: 284-292.
48. Prodromidi EI, Poulosom R, Jeffery R *et al*. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. *Stem Cells* 2006; **24**: 2448-2455.
49. 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.
50. Rookmaaker MB, Smits AM, Tolboom H *et al*. Bone-marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2003; **163**: 553-562.
51. Ikarashi K, Li B, Suwa M *et al*. Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 2005; **67**: 1925-1933.



52. Uchimura H, Marumo T, Takase O *et al.* Intrarenal injection of bone marrow-derived angiogenic cells reduces endothelial injury and mesangial cell activation in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 997-1004.
53. 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.
54. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL *et al.* Restoration of tubular epithelial cells during repair of the posts ischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1743-1755.
55. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in posts ischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115: 1756-1764.
56. Toegel F, Isaac J, Westenfelder C. Hematopoietic stem cell mobilization-associated granulocytosis severely worsens acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1261-1267.
57. Qian H, Yang H, Xu W *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *Int J Mol Med* 2008; 22: 325-332.
58. Morigi M, Imberti B, Zoja C *et al.* Mesenchymal stem cells are renoprotective, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1794-1804.
59. Lange C, Tögel F, Itrich H, Clayton F *et al.* Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int* 2005; 68: 1613-1617.
60. 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.
61. Semedo 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.
62. Tögel F, Cohen A, Ping Zhang P *et al.* Autologous and allogeneic marrow stromal cells are safe and effective for the treatment of acute kidney injury. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 475-485.
63. Ponte AL, Marais E, Galla Y 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.
64. 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.
65. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A *et al.* Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 284-291.
66. Tögel 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.
67. 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.
68. Imberti B, Morigi M, Tomasoni S *et al.* Insulin-like growth factor-1 sustains stem cell mediated renal repair. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2921-2928.
69. Semedo P, Palasio CG, Oliveira CD *et al.* Early modulation of inflammation by mesenchymal stem cell after acute kidney injury. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 677-682.
70. Gooch A, Doty J, Flores J *et al.* Initial report on a phase I clinical trial: prevention and treatment of post-operative acute kidney injury with allogeneic mesenchymal stem cells in patients who require on-pump cardiac surgery. *Cell Ther Transplant* 2008; 1: 31-35.
71. Li B, Morioka T, Uchiyama M, Oite T. Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an experimental rat model. *Kidney Int* 2006; 69: 323-330.
72. Alexandre CS, Volpini RA, Shimizu MH *et al.* Lineage-negative bone marrow cells protect against chronic renal failure. *Stem Cells* 2009; 27: 682-692.
73. Cavaglieri RC, Martini D, Sogayar MC, Noronha IL. Mesenchymal stem cells delivered at the subcapsule of the kidney ameliorate renal disease in the rat remnant kidney model. *Transplant Proc* 2009; 41: 947-951.
74. Caldas HC, Fernandes F, Gerbi AC *et al.* Effect of whole bone marrow cell infusion in the progression of experimental chronic renal failure. *Transplant Proc* 2008; 40: 853-855.
75. Semedo P, Correa-Costa M, Cenedeze MA *et al.* Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis through immune modulation and remodeling properties in a rat remnant kidney model. *Stem Cells* 2009; 27: 3063-3073.

ASPECTOS CLÍNICOS DA HIPOCALCEMIA  
E DA HIPERCALCEMIA

**Fisiologia Renal**



# ASPECTOS CLÍNICOS DA HIPOCALCEMIA E DA HIPERCALCEMIA

Claudia Maria de Barros Helou



## INTRODUÇÃO

O cálcio é um íon divalente que participa de importantes funções no organismo. Entre elas pode-se citar: o metabolismo ósseo, a coagulação sanguínea, a adesão plaquetária, o potencial de ação das células neurológicas, a contração muscular e a sinalização celular como segundo mensageiro<sup>1-5</sup>. Esta última função é fundamental para a realização dos diversos processos tanto fisiológicos quanto os patológicos. Nos processos fisiológicos, podem-se citar: a secreção dos diversos hormônios, a fertilização e a divisão celular. Nos processos patológicos, a morte celular e a apoptose são os principais exemplos<sup>5</sup>.

A quantidade de cálcio no organismo para um indivíduo adulto de 70kg é de 1 a 1,5kg de cálcio, sendo que 99% se encontra mineralizado sob a forma de cristais de hidroxiapatita. O cálcio medido no plasma é estável e corresponde a apenas 1% do conteúdo total do corpo. O cálcio no plasma pode estar na forma ionizável (50%) ou ligado a proteínas (40%) ou então formando complexos iônicos (10%) com o citrato, o fosfato e o bicarbonato<sup>1-4,6-8</sup>. Os valores de 8,8 a 10,5mg/dL ou 2,2 a 2,6mmol/L são considerados normais e correspondem ao cálcio total, em que 0,8mg/dL de cálcio encontra-se ligado a 1g de proteína<sup>6-8</sup>. Então, nas situações de hipocalcemia recomenda-se que a concentração do cálcio sérico seja corrigida por meio da seguinte equação:

$$\text{Ca}^{2+} \text{ corrigido} = [\text{Ca}^{2+}] + [0,8 \times (4 - \text{albumina})]$$

Entretanto, a determinação do cálcio ionizável deveria ser adotada rotineiramente nos pacientes hospitalizados graves, uma vez que as principais funções do cálcio são exercidas quando este íon está na forma ionizável. Mas o custo e a dificuldade técnica para a dosagem deste íon na forma iônica ainda é fator limitante<sup>9-13</sup>.

Diversos estudos vêm mostrando que a aplicação da fórmula acima mostrada pode tanto subestimar a prevalência da hipocalcemia como superestimar a normocalcemia e a hipercalcemia nos pacientes cirúrgicos graves e nos renais crônicos, especialmente sob tratamento dialítico<sup>11-13</sup>.

Convém também lembrar que o pH sanguíneo é um importante fator na ligação do cálcio às proteínas plasmáticas. Assim, a concentração do cálcio ionizável fica reduzida nas situações de alcalemia e aumentada durante as acidemias<sup>7,8</sup>. Então, a dosagem do cálcio ionizável está recomendada nos pacientes<sup>13</sup>:

- portadores de doença renal crônica que necessitam de avaliação cuidadosa do hiperparatireoidismo secundário para a prescrição correta da vitamina D, dos quelantes do fósforo ou dos calcimiméticos (cinacalcet);
- em estado crítico, especialmente os pacientes cirúrgicos internados em unidades de terapia intensiva;
- submetidos à hemofiltração contínua, especialmente nos casos em que se utilizam o citrato como anticoagulante;
- portadores de tumores sólidos.

## METABOLISMO DO CÁLCIO

A homeostase do cálcio é realizada por meio da integração dos sistemas digestório, renal e ósseo. Então, a concentração plasmática é mantida graças à participação do paratormônio, da vitamina D e da calcitonina que prontamente interagem nesses sistemas. Assim, a absorção do cálcio pode variar de acordo com os hábitos alimentares. Mas a concentração do cálcio plasmático não se modifica devido à rápida mobilização do reservatório ósseo integrada à capacidade renal em manter ou eliminar o cálcio do organismo<sup>1-4,6,7</sup>.

A ingestão de 1.000mg de cálcio por dia é considerada normal nos padrões ocidentais. A maior parte do cálcio ingerido é oriundo do leite e derivados, embora a carne, os peixes e alguns vegetais como o espinafre também são consideradas importantes fontes de cálcio. Apesar de o intestino delgado apresentar alta capacidade absorptiva, apenas 20% do cálcio ingerido irá para o plasma. Então, a ingestão de 600mg de cálcio por dia é considerada o mínimo necessário para manter o balanço deste íon devido às perdas obrigatórias na formação das fezes e da urina<sup>2-4,6</sup>.

A absorção do cálcio no intestino pode ocorrer de maneira passiva pela via paracelular ou por meio dos canais pertencentes à superfamília TRP (*receptor com potencial transitório*) conhecidos como TRPV6<sup>14</sup>. A vitamina D é o principal modulador da absorção do cálcio no intestino. Mas não se pode deixar de lembrar da importância do paratormônio, do estrógeno, do hormônio do crescimento e as situações em que a ingestão de sódio está aumentada ou a de fosfato está diminuída ou durante a amamentação<sup>4</sup>. A absorção do cálcio no intestino pode diminuir no envelhecimento, nas situações em que a ingestão do sódio está diminuída ou a do fosfato está aumentada. Alguns hormônios como os tireoidianos<sup>15,16</sup> e os glicocorticoides também reduzem a absorção do cálcio no intestino<sup>17</sup>.

Como foi referido acima, o balanço diário do cálcio depende da interação dos sistemas digestório, renal e ósseo. Assim, a exata quantidade de cálcio absorvida no intestino é eliminada diariamente pelos rins, em condições normais.

O cálcio ionizável é filtrado no glomérulo e apenas 2% (-175mg) é eliminado na urina. O túbulo proximal é responsável pela reabsorção de 70% da carga filtrada, sendo a maior parte reabsorvida de maneira isosmótica pela via paracelular. A porção espessa ascendente da alça de Henle é responsável pela reabsorção de 20% da carga filtrada. O transporte ocorre principalmente pela via paracelular em função de a luz tubular ser positiva gerada pelo cotransportador<sup>4,6,18</sup>  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ . Entretanto, nos segmentos corticais da porção ascendente espessa da alça de Henle a reabsorção do cálcio é ativa por via transcelular por meio dos canais TRPV5. E a via transcelular é a única existente nas células do túbulo distal e nas do túbulo de conexão<sup>4,18-20</sup>.

Assim, a via paracelular é a responsável pela grande quantidade de cálcio a ser reabsorvida pelo rim e a via transcelular é a responsável pelo ajuste fino dessa reabsorção. Então, a maior quantidade de cálcio é reabsorvida passivamente e o ajuste fino ocorre ativamente porque é contragradiente eletroquímico<sup>6,19</sup>.

A via transcelular consiste de várias etapas que se iniciam com a entrada do cálcio pelos canais TRPV5 presentes na membrana luminal. Este íon é imediatamente tamponado por uma proteína (calbindina- $\text{D}_{9k}$ ) que carrega o cálcio à membrana basal. Então, o trocador  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  e a  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ , presentes na membrana basal, transferem o  $\text{Ca}^{2+}$  do intracelular para o extracelular.

Alguns hormônios como o paratormônio, a vitamina D, a calcitonina, o estrógeno e a testosterona são os principais hormônios descritos como moduladores da via transcelular<sup>6,14,19,20</sup>. A ação desses hormônios é por via genômica e por isso o efeito não é imediato. O aumento da síntese dos canais TRPV5, da calbindina- $\text{D}_{9k}$ , do trocador  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  e da  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$  estão descritos e atribuídos à ação genômica do paratormônio. Entretanto, alguns hormônios, como o paratormônio, podem apresentar efeito rápido porque são capazes de deflagrar a ação por via não genômica por meio da ativação da proteína quinase A e C<sup>6,19,20</sup>.

## MECANISMO DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS

Como já foi referido acima, a regulação do cálcio plasmático é feita por meio da resposta de diferentes órgãos à ação integrada de diversos hormônios. Mas a resposta imediata para se manter a normocalcemia é feita graças à ação hormonal na remodelação óssea e ao ajuste da função tubular renal<sup>4</sup>.

O paratormônio, a proteína relacionada ao paratormônio (PTHrP), a vitamina D e os seus metabólitos são os principais hormônios envolvidos na homeostase do cálcio. A calcitonina também participa para manter a concentração plasmática do cálcio em uma faixa estreita, mas sua ação ocorre principalmente nas situações para impedir a hipercalcemia<sup>1-4</sup>.

Os órgãos envolvidos na homeostase do cálcio são paratireoide, ossos, rins e intestino. Cabe à paratireoide a síntese e liberação do paratormônio, e ao osso, a rápida resposta à ação hormonal, aumentando ou diminuindo a reabsorção óssea. Os rins também respondem rapidamente à ação hormonal, diminuindo ou aumentando a excreção urinária do cálcio. A resposta intestinal é lenta e por isso não causa impacto na concentração do cálcio plasmático. Entretanto, os intestinos desempenham importante papel no balanço total do cálcio<sup>1-4</sup>.

## PARATORMÔNIO

As paratireoides são responsáveis pela síntese e secreção do paratormônio em resposta à diminuição do cálcio plasmático. Essas células possuem receptor denominado de sensível a cálcio (CaSR), que tem a capacidade de detectar as modificações do cálcio ionizável no plasma. Assim, as pequenas elevações do cálcio ionizável deflagram sinais para a inibição da síntese e da liberação do paratormônio à circulação sanguínea<sup>21</sup>.

O paratormônio é um peptídeo composto por 84 aminoácidos que rapidamente é degradado pelos rins e fígado. A ação do paratormônio para normalizar os níveis séricos do cálcio é feita por meio da sua ligação a receptor específico (PTH1R) presente nos osteoblastos e nas células renais<sup>1-4,6,22,23</sup>.

A ativação do receptor PTH1R presente no osteoblasto induz à liberação de fatores cuja ação é aumentar o número e a atividade dos osteoclastos. Estas células são as responsáveis pela reabsorção óssea no processo contí-



no da remodelação óssea. Esta ação é rápida e imediata, o que proporciona a manutenção do cálcio plasmático dentro da normalidade<sup>1-4,6</sup>. O receptor PTH1R pode também ser ativado pelo PTHrP, que é uma proteína sintetizada em diferentes tecidos e possui ação autócrina e parácrina. O PTHrP foi inicialmente descrito nas hipercalemias malignas devido a sua secreção pelas células neoplásicas, em especial as do ovário, próstata, mama e pulmão<sup>22-24</sup>.

A ação do paratormônio no rim também é imediata, o que resulta no aumento da reabsorção tubular do cálcio. Esta ação ocorre principalmente nas células distais renais por meio do transporte do cálcio pela via transcelular, já descrita acima. Além disso, o paratormônio produz outros dois efeitos importantes no rim: a) inibe a reabsorção do fósforo no túbulo proximal. Este cátion é reabsorvido no túbulo proximal por meio do transporte acoplado ao do sódio. O paratormônio remove o cotransportador NPT2a que está presente na borda luminal; b) aumenta a síntese da 1,25 (OH)<sub>2</sub>-vitamina D por meio do estímulo à atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase que está presente no túbulo proximal. Esta enzima é responsável pela segunda hidroxilação do colecalciferol, transformando-a no metabólito ativo<sup>4,6</sup>.

## VITAMINA D

A vitamina D é um esteroide que tem a capacidade de regular a expressão gênica e por isso sua deficiência vem sendo associada ao aparecimento de doenças autoimunes, neoplasias e alterações cognitivas<sup>25</sup>. Além disso, a ação dos metabólitos da vitamina D nas células do intestino, dos rins e dos ossos é de grande valia para a homeostase do cálcio<sup>1-4,6,25-30</sup>.

A vitamina D pode ser ingerida ou formada por meio da exposição da pele aos raios ultravioleta. Assim, o precursor do colesterol (7-di-hidrocolesterol) transforma-se em vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol). Mas para a homeostase do cálcio há necessidade de duas hidroxilações. A primeira hidroxilação ocorre no fígado, e a segunda, nos rins, originando a forma ativa da vitamina D, que é o metabólito 1,25 (OH)<sub>2</sub>D que possui afinidade ao receptor celular. A ação deste metabólito é proporcionar o aumento da expressão dos canais de cálcio nas células intestinais e renais, favorecendo o aumento da absorção e da reabsorção do cálcio nos intestinos e nos rins, respectivamente<sup>25-30</sup>. A 1,25 (OH)<sub>2</sub>D também age na remodelação óssea e sua deficiência está correlacionada às fraturas por osteoporose<sup>25</sup>. Apesar das divergências dos métodos de dosagens da concentração plasmática da 25 (OH)D e das variáveis geográficas, Holick e Chen<sup>30</sup> definiram como:

- deficiência da vitamina D, quando o valor encontrado for inferior a 20ng/mL;
- insuficiência da vitamina D, quando o valor encontrado estiver entre 21 e 29ng/mL;
- suficiência da vitamina D, quando o valor encontrado for superior a 30ng/mL.

## CALCITONINA

A calcitonina é sintetizada nas células C da região medular da tireoide e exerce importante papel regulador da homeostase do cálcio. Este íon, ao se elevar no plasma, ativa o CaSR liberando a calcitonina para a circulação sanguínea<sup>31</sup>. Então, esse hormônio tem ação imediata junto ao tecido ósseo, diminuindo a ação dos osteoclastos<sup>4</sup>. Quanto a sua ação renal, a calcitonina age no túbulo distal, aumentando a reabsorção do cálcio em concentração fisiológica, e causa calciúria em concentração suprafisiológica<sup>6</sup>.

## HIPOCALCEMIA

As hipocalcemias são diagnosticadas quando a concentração do cálcio plasmático total for inferior a 8,6mg/dL ou a do cálcio ionizável for menor do que 1,1mmol/L<sup>8</sup>.

## SINAIS E SINTOMAS

As principais manifestações clínicas da hipocalcemia são referentes à diminuição na concentração do cálcio ionizável que acarreta em sinais e sintomas neurológicos e/ou neuromusculares. Essas alterações são reconhecidas pelas parestesias, pelos espasmos musculares como a câimbra, o trismo, a contração do nervo facial ao toque (sinal de Chvostek), o espasmo do músculo carpo ao se ocluir a artéria braquial por 3 minutos (sinal de Trousseau). Nas situações mais graves, pode-se encontrar o quadro de tetania, o estridor laríngeo e a convulsão. Além disso, encontram-se também as alterações cardíacas diagnosticadas pela presença das arritmias e alargamento do espaço QT ao eletrocardiograma<sup>2,4,7,8</sup>.

## CAUSAS

Uma das principais causas da hipocalcemia é a hipoalbuminemia. Entretanto, os sinais e os sintomas não são observados nesta situação, uma vez que a concentração do cálcio ionizável não é afetada. Como já foi referido anteriormente, a redução da concentração da albumina no plasma repercute na concentração do cálcio total no plasma, uma vez que 40% deste íon une-se às proteínas plasmáticas. Então, a hipocalcemia é frequentemente observada nos pacientes desnutridos, nos portadores de síndrome nefrótica e nos cirróticos<sup>2,4,7,8</sup>. É interessante salientar que esses pacientes poderão tornar-se sintomáticos se ocorrer elevação do pH sanguíneo. Nessa situação, a afinidade do cálcio às proteínas plasmáticas aumenta e por isso ocorre a redução do cálcio ionizável. Por essa razão, a dosagem do cálcio ionizável é recomendada nos pacientes graves internados em unidade de terapia intensiva<sup>8,13</sup>.

O uso da furosemida de maneira excessiva é outra causa de hipocalcemia. Esse diurético pode causar alcalose metabólica consequente à contração do volume extracelular devido à depleção do cloro<sup>32</sup>. Então, a elevação do pH sanguíneo resulta na diminuição da concentração do cálcio ionizável. Além disso, o uso excessivo da furosemida também pode causar hipocalcemia devido ao aumento significativo da excreção urinária de cálcio<sup>33,34</sup>. A porção espessa ascendente da alça de Henle é um dos principais locais para a reabsorção do cálcio por meio da

via paracelular. A inibição do cotransportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  pela furosemida altera a voltagem luminal neste segmento. Então, os cátions não se difundem para o interstício por meio das *tight junctions* existentes entre as células, o que resulta na espoliação destes íons<sup>18</sup>. Assim, a furosemida é causa de hipocalcemia e hipomagnesemia. Convém lembrar que o magnésio é um importante cofator para a secreção do paratormônio e, portanto, a hipomagnesemia também é causa de hipocalcemia<sup>2,4,7,8</sup>. Assim, as queixas de sintomas neuromusculares dos pacientes nefróticos e cirróticos tratados com furosemida podem ser decorrentes da hipocalcemia de causa múltipla.

O uso excessivo de citrato também poderá resultar em casos graves de hipocalcemia porque o cálcio ionizável ficará reduzido. Este risco pode ocorrer nos casos dos pacientes que necessitam de grandes quantidades de transfusão de sangue, de plasma ou nos indivíduos que precisam da anticoagulação para o tratamento da hemofiltração contínua<sup>13</sup>.

Como foi descrito nos parágrafos anteriores, a vitamina D desempenha importante papel regulador na homeostase do cálcio. Então, a deficiência da vitamina D que pode ser multifatorial também é causa de hipocalcemia. A falta de ingestão e as falhas na absorção no sistema digestório, como ocorre na síndrome de má absorção de diferentes etiologias (ressecção e/ou *bypass* do intestino delgado, doença de Crohn, pancreatite crônica, cirrose biliar), são as causas mais frequentes<sup>2,4,7</sup>. Mas não se pode deixar de citar que há situações de pouca exposição aos raios ultravioleta e as doenças hereditárias, nas quais o metabólito ativo não é formado devido à falha na hidroxilação<sup>7</sup>.

Na pancreatite aguda, a hipocalcemia ocorre em 25% dos casos devido à quelação do cálcio ionizável pelos ácidos graxos livres oriundos da ação das lipases liberadas pelo tecido pancreático doente<sup>2,7</sup>.

As situações de hiperfosfatemia também são responsáveis pela redução do cálcio ionizável e o excesso do produto cálcio-fósforo resulta nas calcificações ectópicas em partes moles e vasos. As causas mais frequentes das hiperfosfatemias são a incapacidade dos rins em eliminar este íon e as lises teciduais causadas por tumor ou pela rabdomiólise.

E, por último, convém lembrar as causas endócrinas, como o hipoparatiroidismo causado por ablação cirúrgica ou pela irradiação e a síndrome poliglandular de origem autoimune<sup>35</sup>.

## TRATAMENTO

As hipocalcemias agudas sintomáticas necessitam da reposição do cálcio por via intravenosa. Inicialmente, é administrado em bolo de 10 a 20mL de gluconato de cálcio a 10% por 10 a 15 minutos. A seguir, a reposição é continuada também por via intravenosa, mas de maneira mais lenta. Então, 10mL de gluconato de cálcio a 10% é diluído em 100mL de solução salina a 0,9% (soro fisiológico) ou em solução glicosada a 5% e administrado durante 1 hora. Esta infusão por via intravenosa poderá ser repetida a cada 6 horas<sup>7,8</sup>.

Nas situações em que houver hipomagnesemia e hiperfosfatemia, há necessidade de suas correções<sup>7,8</sup>.

As hipocalcemias crônicas e assintomáticas necessitam de tratamento prolongado por meio da suplementação do cálcio por via oral e da vitamina D<sup>7,8,10,25</sup>. A suplementação da vitamina D poderá ser realizada desde a ingestão adequada de alimentos ricos ou enriquecidos com esta vitamina, até a prescrição dos seus metabólitos. No caso do calcitriol (1,25-di-hidroxi-vitamina D<sub>3</sub>), sua administração pode variar de 0,25 a 2μg/dia. Embora a dosagem laboratorial do metabólito 25 (OH)D no soro tenha muitas variáveis, recomenda-se sua manutenção no valores entre 35 e 40ng/mL<sup>25</sup>.

## HIPERCALCEMIA

As hipercalecemias são diagnosticadas quando a concentração do cálcio plasmático é superior a 10,2mg/dL e são consideradas graves aquelas cuja concentração é superior a 13mg/dL<sup>8</sup>.

### SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e os sintomas da hipercalecemia podem ser inespecíficos como náuseas, vômitos, constipação e fraqueza muscular que poderá estar acompanhada de hiporreflexia ao exame físico. Outros sinais e sintomas pertinentes ao quadro são: confusão mental, tremor, letargia, arritmias cardíacas e alterações eletrocardiográficas, incluindo o encurtamento do espaço QT<sup>2,4,7,8</sup>.

Além disso, a hipercalecemia associa-se a manifestações renais como a redução da filtração glomerular devido às alterações na reatividade vascular das arteríolas glomerulares, a nefrolitíase e o *diabetes insipidus* nefrogênico<sup>2,7</sup>. Assim, é frequente a observação da poliúria e da polidipsia nos estados hipercalecêmicos. O aumento do volume urinário é devido à interação do cálcio ao sensor cálcio (Ca-SR) expresso na membrana basal da porção espessa ascendente da alça de Henle<sup>36,37</sup>. Uma vez ativado o Ca-SR pela elevação do cálcio no intravascular, as sinalizações intracelulares são desencadeadas e irão resultar na inibição do cotransportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ . Portanto, haverá inibição do sistema de contracorrente e a reabsorção paracelular do cálcio. Dessa maneira, a concentração do cálcio no fluido intratubular na última porção do néfron (ducto coletor medular interno) é elevada. Neste local do néfron, o Ca-SR está expresso na luz tubular e sua ativação resulta na inibição da ação do hormônio antidiurético e na diminuição da expressão das aquaporinas neste segmento<sup>36-39</sup>.

### CAUSAS

As principais causas de hipercalecemia são: hiperparatiroidismo primário, doenças neoplásicas com lise óssea (mieloma múltiplo, câncer de pulmão, da próstata, da mama e dos rins), síndrome cálcio-álcali, doenças que formam granuloma, intoxicações por lítio, vitamina A e D e tiazídicos e hiperparatiroidismo terciário<sup>2,4,7,8,40-43</sup>.

O hiperparatiroidismo primário é causa da hipercalecemia devido ao excesso de paratormônio no plasma.

Sua prevalência é de 1%, mas pode atingir a 2% nas mulheres em pós-menopausa<sup>7</sup>. Como já referido anteriormente, a elevação do paratormônio resulta no aumento da reabsorção do cálcio nos túbulos renais, da atividade dos osteoclastos no osso e da síntese da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D no rim que favorece no aumento da absorção do cálcio no intestino.

Em relação às hipercalemias associadas às doenças malignas, a elevação do cálcio plasmático deve-se à secreção do PTHrP, como descrito anteriormente. Esta proteína tem ação autócrina e parácrina com capacidade de interagir com o receptor PTH1R<sup>22-24</sup>. Então, as metástases ósseas são responsáveis pela ocorrência das fraturas patológicas, das dores intensas e da elevação do cálcio plasmático<sup>40</sup>.

A síndrome cálcio-álcali caracteriza-se pela tríade: hipercalemia, alcalose metabólica e diminuição da função renal<sup>41</sup>. A incidência dessa síndrome vem aumentando devido à alta prevalência dos idosos que recebem a suplementação de cálcio para o tratamento da osteoporose. A síndrome cálcio-álcali pode ocorrer quando são ingeridas grandes quantidades de cálcio ou na suplementação da vitamina D na presença de alcalemia. No passado, este risco ocorria nos pacientes com úlceras tratadas com leite e antiácidos e por isso a denominação era de síndrome do leite alcalino<sup>42</sup>.

As doenças que formam granuloma (tuberculose, sarcoidose, extravasamento de silicone) também são causas de hipercalemia. Há evidências de que a 1 $\alpha$ -hidroxilase se encontra presente no granuloma, ocorrendo então a conversão da 25 (OH)D em 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sup>40</sup>.

As causas genéticas (hipercalcemia hipercalemiúrica familiar) e as medicamentosas como as intoxicações por lítio, pela suplementação exagerada das vitaminas A e D e pelos tiazídicos, são outras causas que devem ser investigadas na ocorrência de hipercalemia<sup>40</sup>.

E por último convém lembrar o hiperparatireoidismo terciário, cuja manifestação clínica não é rara no pós-transplante renal. Essa situação é provavelmente decorrente da automatização da função da paratireoide devido ao estímulo prolongado para a secreção do paratormônio, observando-se a hiperplasia da glândula<sup>43,44</sup>. No caso da doença renal crônica, a elevação do fósforo plasmático ou a deficiência da vitamina D são os eventos que deflagram o hiperparatireoidismo secundário. Então, a glândula estimulada durante período prolongado passaria a ter uma função autônoma, apesar da normalização do fósforo e da deficiência da vitamina D no pós-transplante renal<sup>43</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da hipercalemia consiste na<sup>4,7,8</sup>:

- Expansão do volume extracelular com solução salina desde que não haja insuficiência cardíaca e renal (1 litro de soro fisiológico a 0,9% em 1 hora e manutenção de 1 litro a cada 8 horas) e uso concomitante de furosemida (20mg por via intravenosa após 4 horas de iniciada a expansão). Estas medidas visam à eliminação do

cálcio do organismo por meio da urina. O controle hemodinâmico do paciente deve ser rigoroso para que não ocorra a hiper-hidratação ou a depleção do volume intravascular. As duas situações são indesejáveis, pois podem contribuir, respectivamente, para a insuficiência respiratória ou renal.

- Administração do pamidronato de sódio – 60 a 90mg dissolvidos em 100mL de soro fisiológico e administrados em 2 a 4 horas. A redução dos valores do cálcio plasmático só será observada após 48 a 72 horas, porque essa droga age nos precursores da ação dos osteoblastos e osteoclastos na inibição da reabsorção óssea.
- Administração por via intravenosa de calcitonina (4Ukg por via subcutânea ou intramuscular). O efeito é imediato, mas é comum após um a três dias de tratamento a observação do desenvolvimento da tolerância após repetição da dose (taquifilaxia).

Além disso, a indicação da radioterapia e da quimioterapia nos casos de neoplasia é fundamental para combater a lise óssea local. Os glicocorticoides também estão indicados nas neoplasias e nas doenças granulomatosas, apesar de sua ação lítica óssea<sup>7</sup>.

Os casos de hiperparatireoidismo primário sintomático ou com elevação de 1mg/dL acima do valor referencial do cálcio plasmático têm indicação cirúrgica<sup>45,46</sup>. Nos casos de hiperparatireoidismo primário que não são candidatos à paratireoidectomia, há indicação do uso dos calcimiméticos, que são capazes de reduzir a concentração do cálcio e do paratormônio no sangue<sup>47</sup>.

O uso dos calcimiméticos também é uma boa opção de tratamento ao paciente transplantado renal com hipercalemia, situação essa de hiperparatireoidismo terciário descrita acima<sup>48</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Recentes estudos vêm demonstrando a participação das proteínas  $\alpha$ -Klotho e FGF-23 (fator de crescimento do fibroblasto-23) na regulação da homeostase do cálcio e do fósforo. Essas proteínas interagem de maneira rápida e instantânea nas diferentes e diversas vias de ação hormonal, de maneira que a concentração do cálcio extracelular se mantém estável na estreita faixa fisiológica. Assim, as proteínas  $\alpha$ -Klotho e FGF-23 interagem em ações de *feedback* positivo e negativo junto às ações do paratormônio e da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sup>49</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Favus MJ. Homeostatic systems for calcium, magnesium, and phosphate. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2007, pp 1871-1879.
2. Wysolmerski JJ, Insogna KL. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2007, pp 1897-1906.
3. Reis LM, Jorgetti V. Distúrbios do cálcio e do fósforo. In Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal*, 1<sup>a</sup> ed. Atheneu: São Paulo, 2000, pp 245-260.



4. Mc Carthy JT, Kumar R. <http://www.kidneyatlas.org>
5. Berridge MJ. Unlocking the secrets of cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 1-21.
6. Mount DB, Yu ASL. Transport of inorganic solutes: sodium, chloride, potassium, magnesium, calcium, and phosphate. In Brenner B (ed). *Brenner and Rector's The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 185-192.
7. Pollak MR, Yu ASL, Taylor EN. Disorders of calcium, magnesium, and phosphate balance. In Brenner B (ed). *Brenner and Rector's The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 588-596.
8. Kraft MD, Traiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health-System Pharm* 2005; 62: 1663-1682.
9. Houillier P, Froissart M, Maruani G, Blanchard A. What serum calcium can tell us and what it can't. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 29-32.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-S201.
11. Goransson LG, Skadberg O, Bergrem H. Albumin-corrected or ionized calcium in renal failure? What to measure? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2126-2129.
12. Byrnes MC, Huynh K, Helmer SD *et al*. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels among critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2005; 189: 310-314.
13. Calvi LM, Bushinsky DA. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1257-1260.
14. Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. TRPV5 and TRPV6 in Ca<sup>2+</sup> (re)absorption: regulating Ca<sup>2+</sup> entry at the gate. *Pflügers Arch* 2005; 451: 181-192.
15. Peerenboom H, Keck E, Kruskemper HL, Strohmeyer G. The defect of intestinal calcium transport in hyperthyroidism and its response to therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 936-940.
16. Haldimann B, Kaptein EM, Singer FR *et al*. Intestinal calcium absorption in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 995-997.
17. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisone-induced Ca<sup>2+</sup> malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel TRPV6. *Am J Physiol* 2007; 292: G92-G97.
18. Helou CMB, Andrade L. Fisiologia renal. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF (eds). *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*, 3<sup>a</sup> ed. Artmed: Porto Alegre, 2006, pp 17-31.
19. Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Epithelial Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 15-26.
20. Lambers JT, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Coordinated control of renal Ca<sup>2+</sup> handling. *Kidney Int* 2006; 69: 650-654.
21. Goodman WG. Calcium-sensing receptors. *Semin Nephrol* 2004; 24: 17-24.
22. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187: 311-325.
23. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 666-678.
24. Savvari P, Peitsidis P, Alevisaki M *et al*. Paraneoplastic humoral mediated hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein in gynecologic malignancies: a systematic review. *Onkologie* 2009; 32: 517-523.
25. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009; 122: 793-802.
26. Bai S, Favus MJ. Vitamin D and calcium receptors: links to hypercalcemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 381-385.
27. Hoenderop JGJ, van der Kemp AW, Urben CM *et al*. Effects of vitamin D compounds on renal and intestinal Ca<sup>2+</sup> transport proteins in 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2004; 66: 1082-1089.
28. Hoenderop JGJ, Bindels RM. Is vitamin D indispensable for Ca<sup>2+</sup> homeostasis: lessons from knockout mouse models? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 864-867.
29. Renkema KY, Nijenhuis R, van der Eerden BC *et al*. Hypervitaminosis D mediates compensatory Ca<sup>2+</sup> hyperabsorption in TRPV5 knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3188-3195.
30. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
31. Freichel M, Zink-Lorenz A, Holloschi A *et al*. Expression of a calcium-sensing receptor in a human medullary thyroid carcinoma cell line and its contribution to calcitonin secretion. *Endocrinology* 1996; 137: 3842-3848.
32. Helou CMB. Distúrbios do equilíbrio ácido-base. In Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (eds). *Clínica Médica*, 1<sup>a</sup> ed. Manole: Barueri, 2009, pp 614-625.
33. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 1991; 39: 336-352.
34. Lee C-T, Chen H-C, Lai L-W *et al*. Effects of furosemide on renal calcium handling. *Am J Physiol* 2007; 293: F1231-F1237.
35. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 11-20.
36. Hebert SC, Brown EM, Harris HW. Role of the Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exp Biol* 1997; 200: 295-302.
37. Ward DT, Riccardi D. Renal physiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Pflügers Arch* 2002; 445: 169-175.
38. Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J *et al*. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2181-2193.
39. Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006; 26: 244-248.
40. Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316-6322.
41. Hanada S, Iwamoto M, Kobayashi N *et al*. Acid-base and electrolyte teaching case: calcium-alkali syndrome due to vitamin D administration and magnesium oxide administration. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 711-714.
42. Kalklamanos M, Perros P. Lesson of the week: milk alkali syndrome without the milk. *BMJ* 2007; 335: 397-398.
43. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-158.
44. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139: 974-977.
45. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; 327: 530-534.
46. Stefanelli T, Abela C, Frank H *et al*. Cardiac abnormalities in patients with hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106-112.
47. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 373-381.
48. Apostolou T, Kollia K, Damianou L *et al*. Hypercalcemia due to resistant hyperparathyroidism in renal transplant patients treated with the calcimimetic agent cinacalcet. *Transplant Proc* 2006; 38: 3514-3516.
49. Nabeshima Y. The discovery of a-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 3218-3230.



## AVALIAÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR DURANTE A GRAVIDEZ

Luiz Paulo José Marques  
Regina Rocco  
Omar da Rosa Santos



### INTRODUÇÃO

A gravidez não é uma doença, porém promove importantes alterações hemodinâmicas e fisiológicas no organismo materno, levando ao aumento da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e do débito cardíaco<sup>1</sup>, o que torna tênue a transição para doença. Também podemos observar o desenvolvimento de doenças limitadas ao ciclo gravídopuerperal, como a hipertensão arterial e o diabetes gestacional. A presença de gestações de alto risco é encontrada em 10 a 20% das mulheres e, principalmente associadas à insuficiência renal, aumenta significativamente a morbidade e a mortalidade materna e fetal<sup>2</sup>.

Nos últimos anos, tem aumentado o número de gestações em pacientes com doenças renais. Logo, torna-se de suma importância a monitorização frequente e cuidadosa da função renal, para o acompanhamento clínico e o tratamento adequado das gestantes, durante o ciclo gravídopuerperal, a fim de evitar ou minimizar as complicações maternas e fetais.

### ALTERAÇÕES FUNCIONAIS RENAIS NA GRAVIDEZ

#### ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

Normalmente, o fluxo sanguíneo de aproximadamente 4mL/min/g de rim é de 5 a 50 vezes maior do que na maioria dos outros órgãos. Os rins recebem um fluxo sanguíneo diário equivalente a 20% do débito cardíaco, que se encontra elevado em cerca de 30 a 40% durante

a gravidez. A taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal também aumentam acentuadamente durante a gestação. A taxa de filtração glomerular pode aumentar a valores de aproximadamente 50% a mais do que no período pré-gravidez, durante o segundo trimestre, permanecendo assim até o parto<sup>3</sup>. Os mecanismos responsáveis por essas mudanças são múltiplos. Observam-se aumento do débito cardíaco e do volume plasmático em paralelo com os aumentos da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal e a diminuição da resistência vascular e da pressão arterial. Concomitantemente, emergem várias alterações endócrinas, como aumento da secreção de progesterona, prolactina, cortisol, paratormônio, aldosterona, gonadotrofina coriônica e prostaglandinas, que, associadas com a diminuição da albumina sérica e da pressão oncótica endocapilar, podem contribuir para o aumento da taxa de filtração glomerular<sup>1,3-5</sup>.

#### ALTERAÇÕES FUNCIONAIS RENAIS

A elevação do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular ao longo da gestação promoverá o aumento da carga filtrada de vários solutos, resultando em maior excreção urinária. Pode-se observar a presença de proteinúria, glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria e o aumento das perdas de vitaminas hidrossolúveis, ureia e creatinina, sódio e outros<sup>6</sup>. O aumento de nutrientes na urina da gestante predispõe à proliferação bacteriana, levando à maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções do trato urinário ou bacteriúria assintomática, o que, por sua vez, aumenta o risco de abortamento e do nascimento de prematuros.

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL NA GRAVIDEZ

A mensuração da função renal durante o ciclo gravídopuerperal sofre influência de diversos fatores: 1. alterações hemodinâmicas, como a hemodiluição por aumento do volume plasmático circulante e a hiperfiltração renal, resultam na diminuição plasmática da creatinina sérica. Portanto, valores de creatinina considerados normais em mulheres não gestantes podem refletir função renal anormal durante a gestação, para a mulher grávida; 2. a dilatação do sistema coletor e a dificuldade de esvaziar a bexiga aumentam o espaço morto urinário e podem resultar em colheitas de urina pouco fidedignas; 3. o efeito postural também exerce influência, e observa-se diminuição dos valores da função quando o material é coletado com a paciente mantida em posição sentada ou em pé, quando comparada com o decúbito lateral<sup>7</sup>.

Atualmente, um dos grandes desafios na mensuração da taxa de filtração glomerular reside na busca de novos marcadores e no desenvolvimento de novas equações que permitam obter resultados universalmente acurados nos diferentes grupos. A medida precisa da taxa de filtração glomerular utiliza métodos invasivos, caros e com técnicas complexas de execução. Alguns métodos têm seu uso difundido pela acessibilidade e praticidade de realização, outros caíram em desuso pelos custos ou pela baixa eficiência, e poucos são próprios para o uso em gestantes.

Na mensuração da função renal na gravidez, o marcador ideal para medir a taxa de filtração glomerular deve ser filtrado livremente nos capilares glomerulares, ligar-se de maneira insignificativa às proteínas séricas, não ser secretado ou reabsorvido pelos túbulos renais, nem metabolizado nos rins e não expor o feto a efeitos deletérios ao seu desenvolvimento. A avaliação da função renal pode ser realizada por meio da dosagem de marcadores exógenos e endógenos:

### Marcadores exógenos

**Inulina** – é um polissacarídeo hidrossolúvel que não se liga às proteínas plasmáticas, completamente filtrada nos glomérulos, não sendo reabsorvida nem secretada pelos túbulos renais e que não acarreta nenhum dano ao feto. Por estas características, a depuração da inulina tem sido considerada o método ideal para a medida da taxa de filtração glomerular durante a gravidez<sup>8,9</sup>. Entretanto, sua realização é onerosa, incômoda e tecnicamente complexa, e poucos laboratórios estão preparados para realizar rotineiramente a dosagem da inulina. Seu uso é restrito à pesquisa médica em gestantes, não sendo utilizada na prática clínica para o acompanhamento da função renal durante a gestação.

**Radioisótopos e contrastes não radiativos** – o uso de radioisótopos como o EDTA (ácido dietilenodiaminotetra-acético) e DTPA (ácido dietilenotriaminopenta-acético) e de alguns contrastes iodados como o iotalamato e o iodexol, que são filtrados e não sofrem manuseio tubular, constituem bons marcadores para a avaliação da função renal em mulheres não gestantes. Entretanto,

esses marcadores necessitam ser injetados, suas medições nem sempre estão em rotina nos laboratórios e sua utilização na gravidez pode acarretar alterações no desenvolvimento fetal, não sendo indicado seu uso durante o período gestacional<sup>8,9</sup>.

### Marcadores endógenos

**Creatinina sérica** – é a substância que mais tem sido utilizada para mensurar a função renal na prática clínica, uma vez que sua dosagem é fácil e de baixo custo. Pode ser determinada por método colorimétrico, baseado na formação de um cromóforo por reação com o pícrato em meio alcalino (reação de Jaffé) ou enzimático, baseado na hidrólise da creatinina pela creatinase<sup>10</sup>. Entretanto, os níveis de creatinina sérica não são apenas marcadores da função renal, mas também refletem a geração de creatinina oriunda do metabolismo da creatina no músculo esquelético e da ingestão de carne na dieta. A creatinina é livremente filtrada por meio do glomérulo e não é reabsorvida nem metabolizada nos rins. Entretanto, aproximadamente 15% de sua eliminação deve-se à secreção tubular<sup>11</sup>.

Diversas equações que estimam a taxa de filtração glomerular vêm sendo utilizadas, baseadas em uma única dosagem da creatinina sérica, com diferentes graus de sucesso, e têm sido aceitas como métodos mais acurados do que a creatinina isolada para a determinação da função renal. Organizações nacionais e internacionais recomendam que a taxa de filtração glomerular seja estimada pelos laboratórios de análises clínicas, e que os clínicos utilizem estes métodos para avaliar a função renal<sup>12</sup>. No entanto, essas orientações excluem, especificamente, interpretações em mulheres grávidas, por falta de validação.

**Depuração da creatinina** – a medida da depuração renal da creatinina endógena (*clearance* de creatinina) é o principal instrumento para se avaliar taxa de filtração glomerular em não grávidas; é em igual medida útil na prática clínica para a avaliação da função renal durante o período gestacional. Isso se deve à acessibilidade ao método, pela facilidade da execução da análise laboratorial de uma substância endógena, e ao baixo custo. Dispensa, também, a hospitalização e não necessita de sondagem vesical ou infusão por via intravenosa de marcadores. É calculada pela equação:

$$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{Cu \text{ (creatinina urinária em mg/100mL)} \times V \text{ (volume urinário em mL/min)}}{C \text{ (creatinina plasmática em mg/100mL)}}$$

Uma das maiores dificuldades encontradas na realização do *clearance* de creatinina reside na coleta adequada da urina no período de 24 horas. Em nosso estudo<sup>13,14</sup>, para minimizar a dificuldade da coleta da urina de 24 horas nas grávidas, além da orientação sobre a necessidade da coleta adequada e do compromisso das gestantes, também solicitamos que fosse anotada a hora do início da primeira e da última coleta e que fossem mantidas as atividades cotidianas. Na gravidez, quando coletamos a urina de 24 horas, obtemos uma média de todas as variações ocorridas

durante as 24 horas e tornamos insignificantes as alterações da taxa de filtração glomerular que podem ocorrer devido ao aumento do espaço morto urinário e ao efeito postural.

O *clearance* de creatinina endógena tem-se mostrado, na prática clínica, o método de melhor exequibilidade e que fornece resultados mais próximos aos da taxa de filtração glomerular durante a gravidez. Observa-se que durante a gestação normal ocorre, no máximo, pequeno aumento na produção e na excreção da creatinina, concomitante a um grande aumento na excreção da creatinina, contribuindo para a redução dos níveis plasmáticos da creatinina.

**Equações para estimar a função renal** – a creatinina sérica é o marcador mais utilizado para se estimar a função renal na prática clínica e existem não menos que 47 equações para estimá-la<sup>15</sup>. Os métodos mais comumente utilizados em adultos são as equações de Cockcroft-Gault ( $CG_{eq}$ ) e a equação simplificada do Estudo de Modificação da Dieta na doença renal ( $MDRD_{eq}$ ).

$$CG_{eq} \text{ (mL/min)} = 140 - \text{idade} \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)} \times 0,85 \text{ (com a utilização do multiplicador 0,850 para o sexo feminino).}$$

$$MDRD_{eq} \text{ simplificada (mL/min} \times 1,73m^2) = 175 [\text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{0,011312} \times \text{idade} - 1,154 \times 0,205 \times 0,742.$$

Essas duas equações diferem em muitos aspectos, incluindo o índice previsto (*clearance* de creatinina para  $CG_{eq}$  e taxa de filtração glomerular verdadeira para  $MDRD_{eq}$ ), unidades de previsões (mL/minuto para  $CG_{eq}$ , mL/minuto  $\times 1,73m^2$  para  $MDRD_{eq}$ ) e as variáveis utilizadas para a predição (creatinina sérica, sexo, idade e peso corporal para  $CG_{eq}$  e creatinina sérica, sexo, idade e raça para  $MDRD_{eq}$ )<sup>16,17</sup>.

## OBSERVAÇÕES PESSOAIS

Tivemos recentemente a oportunidade de estudar a utilização das equações de  $CG_{eq}$  e  $MDRD_{eq}$  simplificada para estimar a função renal durante a gravidez em mulheres saudáveis e pudemos compará-las com a depuração da creatinina<sup>13,14</sup>. Avaliamos a função renal entre a 20ª e a 29ª semanas de gestação, no período do ciclo gravídico-puerperal, no qual a função renal é mais estável. Todas

as dosagens de creatinina foram realizadas no mesmo laboratório, a fim de evitarmos as diferenças encontradas nas dosagens em diferentes laboratórios<sup>18</sup>.  $ClCr$  e  $CG_{eq}$  foram corrigidas para  $1,73m^2$  de superfície corporal para a comparação com  $MDRDeq$  (superfície corporal ( $m^2$ ) =  $0,007184 \times \text{altura/cm} \times 0,725 \times \text{peso/kg} \times 0,425$ ). As mulheres foram mantidas em dieta livre e em suas atividades usuais, seriadamente estudadas, e as funções renal calculada e estimada foram realizadas prospectivamente, no mesmo momento (Tabela 10.1).

Nossas observações demonstraram que durante a gravidez, quando comparamos o *clearance* de creatinina com as equações de  $CG_{eq}$  e  $MDRD_{eq}$  simplificada, a  $CG_{eq}$  superestimou a função renal ( $168,41 \pm 38,80mL/min \times 1,73m^2$  e  $146,27 \pm 30,49mL/min \times 1,73m^2$ ,  $CG_{eq}$  versus *clearance* de creatinina, respectivamente,  $p < 0,001$  e o viés  $22,13mL/min$ ), e a  $MDRD_{eq}$  simplificada, a função renal ( $129,15 \pm 29,28mL/min \times 1,73m^2$  e  $146,27 \pm 30,49mL/min \times 1,73m^2$ ,  $MDRDeq$  versus *clearance* de creatinina, respectivamente,  $p < 0,001$  e os viés  $17,12mL/min$ ) (Tabela 10.2 e Figs. 10.1 e 10.2).

A utilização das equações de  $CG_{eq}$  e  $MDRD_{eq}$  não se mostrou adequada para estimar a função renal durante a gravidez em nosso estudo<sup>13,14</sup>. Estudos de Delemarre *et al* e Alper AB *et al*<sup>19,20</sup> em grávidas saudáveis e com quadro clínico de pré-eclâmpsia também demonstraram que tanto as equações de  $CG_{eq}$  quanto de  $MDRD_{eq}$  foram imprecisas para estimar a função renal. No estudo de Smith *et al*, que comparou a  $MDRD_{eq}$  com o *clearance* de inulina em pequena amostra de gestantes saudáveis, também foi demonstrado que a equação  $MDRD_{eq}$  subestimou a taxa de filtração glomerular durante a gestação<sup>21</sup>.

Na  $CG_{eq}$ , os coeficientes de peso corporal, quando ocorre aumento ponderal, não diferenciam entre massa muscular (relevante para a geração de creatinina) ou nenhum outro ganho de peso, como a retenção hídrica (não relevante para a geração de creatinina). O ganho ponderal de uma primípara saudável, normalmente, é de cerca de  $12,5kg$ , e  $11,5kg$  nas gestações subsequentes. Assim, a  $CG_{eq}$  durante a gestação transforma qualquer ganho de peso como se fosse o aumento da massa muscular, levando à superestimação na avaliação da função renal e à correção dos resultados obtidos para  $1,73m^2$  de superfície corporal, não é capaz de reparar a superestimação da função renal ocasionada pela aplicação de  $CG_{eq}$  em grávidas<sup>22</sup>.

Tabela 10.1 – Dados clínicos e laboratoriais das grávidas na data da dosagem da creatinina<sup>13,14</sup>.

Número de grávidas	167
Idade (anos)	$32,06 \pm 5,04$
Tempo de gravidez (semana)	$25,08 \pm 3,03$
Ganho de peso (kg)	$12,04 \pm 3,11$
Creatinina sérica (mg/dL)	$0,59 \pm 0,12$
<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min $\times 1,73m^2$ )	$146,27 \pm 30,49$
Cockcroft-Gault <sub>eq</sub> (mL/min $\times 1,73m^2$ )	$168,41 \pm 38,80$
$MDRD_{eq}$ (mL/min $\times 1,73m^2$ )	$129,15 \pm 29,28$

Tabela 10.2 – Função renal ( $\text{mL}/\text{min} \times 1,73\text{m}^2$ ) avaliada pelo *clearance* de creatinina (CICr), Cockcroft-Gault ( $\text{CG}_{\text{eq}}$ ) e  $\text{MDRD}_{\text{eq}}$  durante a gravidez<sup>13,14</sup>.

	CICr	$\text{CG}_{\text{eq}}$	$\text{MDRD}_{\text{eq}}$	Viés	Intervalo de confiança (95%)
$\text{CG}_{\text{eq}} \times \text{CICr}$	$146,27 \pm 30,49$	$168,41 \pm 38,80$	–	22,13	$16,69$ a $-27,50$
$\text{CICr} \times \text{MDRD}_{\text{eq}}$	$146,27 \pm 30,49$	–	$129,15 \pm 29,28$	17,12	11,68 a 22,56
$\text{CG}_{\text{eq}} \times \text{MDRD}_{\text{eq}}$	–	$168,41 \pm 38,80$	$129,15 \pm 29,28$	39,26	33,82 a 44,70

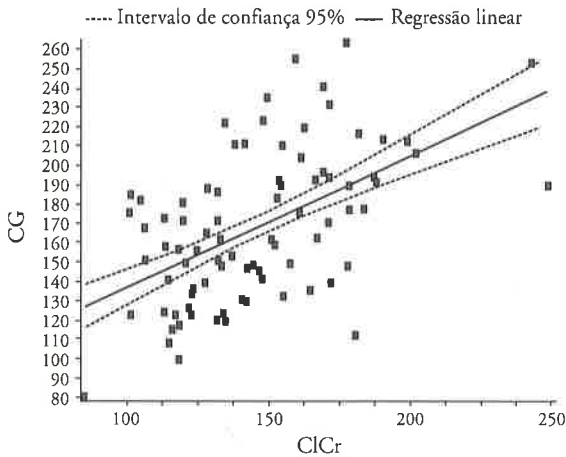


Figura 10.1 – Não foi observada correlação entre a função renal estimada ( $\text{CG}_{\text{eq}}$ ) e medida pelo *clearance* de creatinina (CICr) durante a gravidez<sup>13,14</sup>.

A  $\text{MDRD}_{\text{eq}}$  foi estabelecida em uma população adulta, com doença renal crônica, a maioria dos quais tinha taxa de filtração glomerular<sup>23</sup> menor que  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Tem sido demonstrado que a  $\text{MDRD}_{\text{eq}}$ , sistematicamente, subestima a taxa de filtração glomerular em indivíduos que a apresentam acima de  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . Por esse motivo, a maioria dos laboratórios clínicos que rotineiramente estimam a função renal utilizando a  $\text{MDRD}_{\text{eq}}$  se refere aos resultados em indivíduos com a função renal normal como taxa de filtração glomerular  $> 60\text{mL}/\text{min}$ . Alguns estudos recentes demonstraram que a utilização da  $\text{MDRD}_{\text{eq}}$  para a estimativa da taxa de filtração glomerular em indivíduos saudáveis é problemática<sup>24,25</sup>. Portanto, nas gestantes que apresentam aumento significativo da taxa de filtração glomerular, devido a alterações fisiológicas encontradas na gravidez, é maior a subestimação da função renal<sup>26</sup>.

#### Cistatina C

Outras proteínas endógenas, facilmente mensuradas em laboratórios, têm sido sugeridas como melhores marcadores da taxa de filtração glomerular. A cistatina C, proteína de baixo peso molecular (13.000 dalttons), que é filtrada pelos glomérulos, reabsorvida e catabolizada pelas células epiteliais do túbulo proximal, com apenas pequenas quantidades excretadas pela urina e que parece não sofrer alteração com a quantidade de massa muscular, tem sido considerada superior à creatinina para

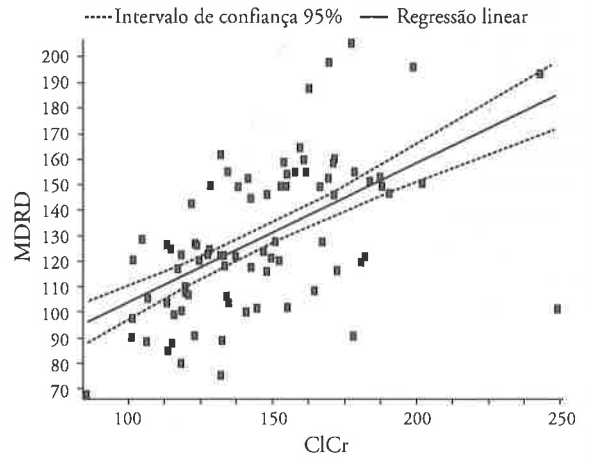


Figura 10.2 – Não foi observada correlação entre a função renal estimada ( $\text{MDRD}_{\text{eq}}$ ) e medida pelo *clearance* de creatinina (CICr) durante a gravidez<sup>13,14</sup>.

avaliar a função renal em não grávidas e pode ser recomendada como uma alternativa, possivelmente superior marcador na gravidez<sup>27</sup>. No entanto, dados mais recentes têm mostrado substancial variabilidade da taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina C entre diferentes populações. Outros fatores como a diabetes, obesidade e inflamação podem alterar sua geração e dados recentes têm questionado a acurácia dos resultados da utilização da cistatina C para estimar a taxa de filtração glomerular na gestação<sup>27-29</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação adequada da função renal durante o período gravidopuerperal é importante para a detecção e o manejo tempestivo da doença renal, assim como para a ministração de doses apropriadas de medicamentos nas grávidas. Na gestação, o *clearance* da inulina é considerado o método mais preciso para mensurar a taxa de filtração glomerular. Entretanto, por ser um método invasivo, de alto custo e de realização técnica complexa, não é aplicável para o acompanhamento clínico durante a gravidez. O *clearance* da creatinina endógena ainda se mantém, na prática clínica, como o melhor exame para o cálculo da função renal, capaz de fornecer resultados mais próximos aos da taxa de filtração glomerular durante a gestação, desde que haja, por parte da paciente, claro entendimento dos motivos da colheita adequada



da urina de 24 horas, que também é útil para a quantificação da excreção de proteínas urinárias, que é um marcador clínico-laboratorial de desenvolvimento de pré-eclâmpsia ou agravamento de nefropatias preexistentes. A utilização de equações para estimar a função renal por meio de uma única dosagem de um marcador endógeno não tem mostrado-se adequada durante a gravidez. Até o momento, não existe nenhuma equação que estime a taxa de filtração glomerular de maneira precisa durante o período gestacional. Portanto, continuamos aguardando o desenvolvimento de uma equação própria para as grávidas, levando em consideração as várias alterações fisiológicas, que seja de fácil exequibilidade, que forneça resultado o mais acurado possível e suficientemente precisa para ser utilizada como teste de rastreamento da doença renal na população obstétrica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conrad K. Mechanisms of renal vasodilation and hiperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 7: 438-443.
2. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-166.
3. Davison JM, Hytner FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1974; 81: 588-592.
4. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1-9.
5. Umans JA, Lindheimer MD. The renal adaptations to pregnancy is now nostalgic. *J Clin Invest* 1995; 96: 482-490.
6. Shurgiss SN, Dunlop W, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 1: 769-786.
7. Davison JM, Dunlop W, Ezimokhai M. Twenty four hour creatinine clearance during the third trimester of normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 86: 106-109.
8. Newman DJ, Price CP. Renal function and nitrogen metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 1999, pp 1204-1270.
9. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner DSO. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309-317.
10. 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.
11. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
12. National Kidney Disease Education Program. Information for health professionals, MD: National Institutes of Health, National Institutes, of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
13. Marques LPJ, Rocco R, Victor MH *et al*. Avaliação da função renal na gravidez (abstract). *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl 3): 99.
14. Marques LPJ, Rocco R, Victor MH *et al*. Clinical using of estimating glomerular filtration rate equations during pregnancy. WCN 2009, 22-26 May 2009, Milan Italy.
15. Johnson DW. Use of serum creatinine concentration to assess level of kidney function. *Nephrology* (Carlton) 2005; 10: S133-S139.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
17. Levey AS, Green T, Kusek JW *et al*. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 151A.
18. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER *et al*. Creatinine measure: state of the art in accuracy and inter-laboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 297-304.
19. Deleamarre FM, Schoenmakers CH. The MDRD formula in pregnancy. *BJOG* 2008; 115: 1192-1193.
20. Alper AB, Yi Y, Webber LS *et al*. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients. *Am J Perinatol* 2007; 24: 569-574.
21. Smith M, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG* 2008; 115: 109-112.
22. Geddes CC, Woo MY, Brady S. Glomerular filtration rate – what is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 4-6.
23. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y *et al*. Definition and classification of chronic kidney disease (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2010.
24. Stevens LA, Coresh J, Deysher AE, Levey AS. Evaluation of the MDRD study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-2757.
25. Froissart M, Rossert J, Jacquot C *et al*. Predictive performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773.
26. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2425-2437.
27. Stevens LA, Coresh J, Schmidt CH *et al*. Estimating GFR using serum cystatin alone or in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.
28. Madero M, Sarnak MG, Stevens CH *et al*. Serum cystatin C as a marker of GFR. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 610-616.
29. Stevens LA, Schmidt CH, Greene T *et al*. Factors other than GFR affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652-660.
30. Akbari A, Lepage N, Keely E *et al*. Cystatin C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 575-578.

# HIPONATREMIA INDUZIDA POR DROGAS – DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ÁGUA

Antonio José Barros Magaldi



## INTRODUÇÃO

As drogas são causas comuns de distúrbios hidroeletrólitos e uma história cuidadosa do uso de medicamentos é essencial para o diagnóstico e tratamento destes distúrbios. Uma das alterações mais comuns é a hiponatremia.

O sódio é o principal cátion do extracelular e sua concentração plasmática é regulada dentro de limites estreitos pela ingestão de água e pela eliminação de água sem solutos pelo rim. Os distúrbios da homeostase da água são as principais causas das alterações da concentração plasmática do sódio e no caso de diminuição da eliminação de água ocorrerá diluição da concentração plasmática de sódio, levando a uma hiponatremia.

As hiponatremias são diagnosticadas quando a concentração do sódio no plasma for inferior a 135mEq/L<sup>1</sup>. Como o sódio é o principal íon do espaço extracelular, as hiponatremias representam os estados da hiposmolalidade. Entretanto, em certas situações clínicas como no mieloma múltiplo e nas dislipidemias graves, o excesso de proteínas ou de lipídios ocupa uma fração do plasma, o que interfere na dosagem do sódio plasmático pelos métodos convencionais<sup>2</sup>. Nestes casos, a hiponatremia encontrada não é verdadeira e por isso recebe o nome de pseudo-hiponatremia.

Nas situações de hiponatremia dita verdadeira, a osmolaridade plasmática está reduzida. A redução dos níveis de sódio plasmático produz um gradiente osmótico entre os espaços extracelular e intracelular, determinando saída de líquido do espaço extracelular para o intracelular, podendo ocasionar edema, principalmente no tecido cerebral.

## CASO EMBLEMÁTICO

Paciente de 63 anos procedente de São Paulo. Há um ano apresentou paralisia facial periférica à direita que

evoluiu com dor importante na hemiface acometida e desde então vem fazendo o uso de amitriptilina e dipirona para o controle de dor intensa. Devido ao controle insatisfatório da dor, foi associada à carbamazepina e ao paracetamol. O paciente foi internado na enfermaria da otorrinolaringologia para a investigação da paralisia facial periférica. Hipertenso usa hidroclorotiazida 25mg/dia há mais de dois anos.

Exame físico: bom estado geral, orientado, descorado, hidratado, anictérico, acianótico, afebril e eupneico. Bulhas normofonéticas sem sopros. Tomografia computadorizada de seios paranasais e ossos temporais revelaram massa na base do crânio na região infratemporal à direita, posterior ao seio maxilar.

Exames laboratoriais: ureia – 24mg/dL, creatinina – 0,7mg/dL, potássio – 4,2mEq/L, sódio – 121mEq/L (assintomático). Referência anterior de agosto/2003: 131mEq/L.

- 20/06/04 – suspensão hidroclortiazida e instituída restrição hídrica.
- 22/03/04 – Na 125mEq/dL, K 5.
- 31/03/04 – Na 125mEq/L, suspensão a carbamazepina, introduzida lamotrigina.
- 06/04/04 – remoção cirúrgica da massa na base do crânio: anatomopatológico revelou processo inflamatório agudo e crônico inespecífico.
- 07/04/04 – Na 131mEq/L, K 4,5mEq/L, U 34mg/dL Cr 0,8mg/dL.
- 09/05/04 – reintrodução da hidroclorotiazida e suspensão da lamotrigina e da amitriptilina com a ausência de dor.
- 15/05/04 – alta hospitalar com sódio em recuperação de 136mEq/L.

## CONCEITOS BÁSICOS

A água corporal total corresponde a aproximadamente 60% do peso em um indivíduo adulto normal do sexo masculino. Deste total, dois terços estão no espaço intracelular e um terço corresponde ao espaço extracelular. Assim, um indivíduo de 70kg apresenta 42 litros de água, dos quais 14 litros estão no extracelular, o que corresponde a 20% do peso corporal. O extracelular é dividido em dois compartimentos: o plasmático, com aproximadamente 3 litros, e o intersticial, com 11 litros. Uma pequena parte do espaço extracelular (menos de 100mL) distribui-se pelas cavidades pleurais, pericárdica, peritoneal e sinoviais<sup>2</sup>. Os fluidos do sistema digestório, como a saliva e as secreções gastrintestinais, também são considerados como parte do extracelular. O conjunto desses fluidos é chamado de terceiro espaço.

O espaço intravascular é então constituído pelo somatório do volume das hemácias (parte do intracelular) e do volume plasmático (parte do extracelular). O espaço intravascular é também denominado de volume sanguíneo.

A manutenção da osmolaridade plasmática requer um balanço preciso entre a quantidade de água livre de solutos ingerida e a quantidade de água perdida pelo organismo. A quantidade de água ingerida é regulada pelo mecanismo da sede e a quantidade de água perdida ocorre pela via renal e por vias extrarrenais. As perdas renais são basicamente controladas pela ação do hormônio antidiurético e as não renais são perdas incontroláveis<sup>2</sup>.

Este balanço de água, ou seja, as perdas e os ganhos ao longo do dia devem igualar-se exatamente. Um adulto perde para o meio externo aproximadamente 2,5 litros de água por dia, sendo a maior parte deste volume representada pela urina (1.500mL). A transpiração e a perspiração colaboram com cerca de 800mL e a perda da água pelas fezes alcança 200mL. Uma pequena parte dessas perdas é compensada pela geração endógena de aproximadamente 200mL de água por meio do metabolismo. A reposição dessas perdas diárias deve ser feita pela ingestão da mesma quantidade, isto é, cerca de 2.500mL de água. Para um adulto normal, a maior parte desta reposição é feita ingerindo água, sucos, refrigerantes ou outros líquidos para contabilizar um total de mais ou menos 1.500mL. O restante das necessidades hídricas diárias é adquirido pela água contida nos alimentos, além daquela gerada endogenamente pelo metabolismo energético. Não devemos esquecer que estes valores são valores médios, podendo haver grandes variações individuais.

### INGESTÃO DE ÁGUA – MECANISMO DA SEDE

A sede é uma percepção subjetiva, mas consciente, que impele o indivíduo a ingerir água. Esta urgência para ingerir água pode surgir por diversas razões, que incluem hábitos pessoais, hábitos culturais, além das causas de origem psicogênica<sup>2,3</sup>. Outro fator desencadeante da sede é a resposta regulatória para a recomposição dos compartimentos corporais causados por hipertonicidade do

volume extracelular ou nas situações da retração deste compartimento. Muitas vezes, essa situação é deflagrada pelo aumento da concentração plasmática de alguns hormônios dipsogênicos (do grego *dipsa* = sede). Considerando-se que o organismo todo possua uma quantidade total de solutos de aproximadamente 12.000mOsm/L e um volume total de água de 42 litros, a osmolaridade plasmática será de  $1.200/42 = 288\text{mOsm/L}$ . A perda de 1 litro que corresponde a aproximadamente a 2% do volume de água corporal elevaria a osmolaridade para 293mOsm/L. Este aumento de 5mOsm/L já é suficiente para deflagrar a sensação de sede, pois o limiar da sede encontra-se por volta de 290mOsm/L.

### Regulação da sede

**Fator osmótico** – o maior estímulo para desencadear a sensação de sede é o aumento da osmolaridade do plasma. Pequenos aumentos de 1 a 2% na pressão osmótica do plasma são capazes de desencadear o estímulo da sede nos mamíferos. Solutos impermeantes ocasionam desidratação celular que estimula células especiais localizadas no sistema nervoso central, chamadas de osmorreceptores<sup>2,4</sup>. Estas células estão localizadas na porção anterior e ventromedial do hipotálamo, mais especificamente na *lamina terminalis*, e os impulsos gerados nesta região são conduzidos por neurônios especializados para centros corticais superiores, em que a informação é adequadamente interpretada, tornando consciente a sensação da sede.

**Fator pressovolumétrico** – outro estímulo importante que estimula a sede e é independente da osmolaridade plasmática é a diminuição do volume extracelular. As estruturas responsáveis por estes estímulos são os barorreceptores localizados no leito arterial e no sistema cardiorrespiratório, bem como os receptores viscerais (gástricos, hepático/portal, renais). Hemorragias, perdas de sódio, sequestros no terceiro espaço ou edemas diminuem o volume sanguíneo efetivo, o volume do fluido intersticial e a pressão arterial<sup>2,5</sup>. A resposta imediata à hipovolemia se dá pela ativação de componentes dos sistemas endócrino e nervoso autônomo, por meio da ativação do sistema simpático. Esta ativação induz ao aumento do tônus vascular, da contratilidade e dos batimentos cardíacos, além da ação renal, promovendo a reabsorção de água e sódio. A ativação do sistema endócrino promove a liberação do hormônio antidiurético, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de outros hormônios, como a noradrenalina/adrenalina, os adrencorticotróficos e os glicocorticoides que agirão direta ou indiretamente para reter sódio e água. Entretanto, a ação destes mecanismos compensatórios não é o suficiente para o restabelecimento do volume circulante, sendo necessária a ingestão de água juntamente com sódio para que se efetue a reposição do volume e dos íons perdidos.

**Outros fatores** – são descritos na regulação da sede. O sistema renina-angiotensina, a relaxina e a orexina teriam

efeito estimulante, enquanto o peptídeo atrial natriurético e o peptídeo-1 glucagon-like podem inibir esta sensação<sup>2</sup>.

### Distúrbios da sensação da sede

A quantidade de água ingerida normalmente excede a necessidade corporal. Como já foi descrito acima, a ingestão de água é um ato mais associado aos costumes e a dietas do que uma urgência determinada pela sede. Quase sempre, a ingestão de água é uma resposta fisiológica à deficiência hídrica, o que ocorre pelas perdas normais diárias, já descritas anteriormente. Mas há também as situações patológicas, como ocorrem nos casos das diarreias, dos vômitos, do *diabetes mellitus* e *insipidus*. No entanto, existem estados patológicos que induzem o indivíduo a sentir excesso ou relativa ausência da sensação de sede, sem estarem diretamente subordinados aos estímulos fisiológicos.

**Polidipsia** – é a sensação excessiva de sede e pode ser decorrente de inúmeras causas<sup>2</sup>: *Psicogênica* – o bebedor compulsivo de água é um achado comum em doentes psicóticos<sup>6</sup>. Não existe uma explicação definida para esta sintomatologia. O excesso de ingestão de líquidos poderá acarretar o desenvolvimento de intoxicação hídrica. *Primária* – alguns pacientes apresentam polidipsia na ausência de alterações psicogênicas ou do sistema nervoso central. Nesses casos, a polidipsia é considerada essencial<sup>7</sup>. Existe a hipótese de ser proveniente de alterações nas integrações dos impulsos osmóticos e não osmóticos. *Doenças do sistema nervoso central* – os pacientes portadores de doenças do sistema nervoso central, cuja localização é próxima do hipotálamo, como ocorre nas encefalites, na sarcoidose e nos traumatismos graves. *Elevação da angiotensina* – os pacientes que apresentam estímulo para a ativação do sistema renina-angiotensina podem apresentar sede excessiva. Por exemplo, os pacientes com tumor de Wilms, os portadores de estenose da artéria renal ou os com insuficiência cardíaca congestiva. Como descrito acima, a angiotensina tem papel dipso-gênico importante. *Drogas* – algumas drogas como a clorpromazina e o grupo dos anticolinérgicos podem causar polidipsia. *Hipocalemia e hipercalcemia* – os pacientes que apresentam estas alterações eletrolíticas são portadores de poliúria devido à alteração na função tubular. Então, estes pacientes apresentam sede por consequência do excesso de diurese.

**Hipodipsia** – é a diminuição da sensação de sede, embora o organismo possa estar necessitando de reposição hídrica para evitar a desidratação e um estado de hipertonicidade<sup>6,7</sup>. Essa entidade clínica pode ocorrer devido a: *Resposta deficiente* – casos em que o mecanismo da sede está intacto, mas sua resposta está anormal. Esta pode ser intrínseca ou extrínseca. Na primeira situação, a resposta deficiente é resultante da depressão mental ou da função motora deficiente. Na segunda situação, a hipodipsia ocorre por deficiência da oferta de água. *Idade* – os idosos apresentam diminuição da sensação de sede, sen-

do os casos de desidratação, acompanhada de hipernatremia em idosos, muito frequentes. *Destruição dos osmorreceptores* – essa situação é rara, mas quando ocorre a adipsia, esta é total e por isso é acompanhada de hipernatremia. A destruição dos osmorreceptores pode ocorrer nos pacientes com lesões no sistema nervoso central próximas ao hipotálamo. Estes casos são de difícil tratamento porque o paciente não responde ao aumento da osmolaridade plasmática. *Causa psicogênica* – os pacientes psiquiátricos, em especial os esquizofrênicos, podem apresentar hipodipsia. Nestes casos a melhora ocorre com o tratamento da doença de base.

### ELIMINAÇÃO DE ÁGUA – AÇÃO DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

O hormônio antidiurético é um nonapeptídeo sintetizado nas células dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo<sup>2,8</sup>. Após sua síntese, o peptídeo é empacotado em grânulos que são transportados pelos axônios até seus terminais para serem estocados ainda na forma de grânulos. Esses terminais nervosos localizam-se no infundíbulo e na *pars nervosa* que estão próximos ao centro da sede na neuro-hipófise. A síntese do hormônio antidiurético é feita a partir de um pré-pró-hormônio que também é estocado em grânulos formando um complexo proteico com uma proteína chamada neurofina A ou II. De acordo com as necessidades, uma parte destes grânulos pode ser liberada rapidamente e a outra parte permanece estocada.

### Regulação da secreção do hormônio antidiurético

A liberação do hormônio antidiurético é feita por dois grandes estímulos: o osmótico e o pressovolumétrico<sup>9-11</sup>. Uma vez ocorrido o estímulo, os grânulos abrem-se para o sistema porta-hipofisário e são liberados para a corrente sanguínea. Esse processo denomina-se de excitose.

**Fator osmótico** – é provavelmente o estímulo mais importante para a liberação do hormônio antidiurético nas condições fisiológicas. Osmorreceptores são células do núcleo supraóptico e as da região para-hipofisária que possuem estruturas capazes de perceber alterações da osmolaridade plasmática e são chamadas de osmorreceptores<sup>9-11</sup>. Estes sensores são sensíveis a alterações de apenas 1% da osmolaridade plasmática e são estimulados a partir de um valor de osmolaridade chamado de limiar osmótico ou *set point* do hormônio antidiurético. Ele varia de pessoa para pessoa e está em torno de 288mOsm/L. Este limiar de liberação do hormônio antidiurético é um pouco menor do que o limiar da sede, como já foi visto acima ( $\pm 293$ mOsm/L). Para valores acima do *set point* a liberação do hormônio antidiurético ocorre praticamente de um modo linear. A secreção do hormônio antidiurético será suprimida quando a osmolaridade plasmática estiver abaixo do normal (288mOsm/L) e variações de 1mOsm/L ou menos é capaz de induzir sua secreção. Deve-se ressaltar que, de maneira similar ao que ocorre com o estímulo da sede, esses osmorreceptores só são sensíveis aos solutos impermeantes, isto é, aos solutos



que demoram a entrar na célula. Assim, o aumento da osmolaridade plasmática causado pelos solutos orgânicos, como a glicose e a ureia, não estimula os osmorreceptores.

**Fator não osmótico** – os estímulos não osmóticos são deflagrados quando ocorre diminuição do volume plasmático ou diminuição da pressão arterial<sup>9-11</sup>. A liberação do hormônio antidiurético também é feita de modo exponencial e independente do estímulo osmótico. As estruturas estimuladas pela queda da volemia são os barorreceptores. Eles estão localizados nos mesmos locais dos osmorreceptores e também no seio carotídeo, no arco aórtico, no ventrículo esquerdo e nas veias pulmonares. Comparando-se com a resposta ao estímulo osmótico, a resposta ao estímulo do barorreceptor apresenta menor eficiência, sendo necessária queda de 6 a 8% do volume sanguíneo para haver uma resposta na secreção do hormônio antidiurético. Além dos estímulos pressovolumétricos, outros estímulos também podem desencadear a secreção do hormônio antidiurético. Os mais relevantes são náuseas, hipoglicemia aguda, estresse emocional, hipóxia, hipercapnia e efeito de algumas substâncias humorais, tais como angiotensina, acetilcolina, isoproterenol, morfina, nicotina, adrenalina. Algumas drogas são conhecidas por inibirem a liberação do hormônio antidiurético, como noradrenalina, haloperidol, álcool, e glicocorticoides.

### Ação do hormônio antidiurético

Uma vez liberado na corrente sanguínea, a atuação do hormônio antidiurético ocorrerá em vários segmentos do organismo. Ele participa da regulação da pressão arterial, na homeostasia, na função pituitária, na comunicação célula-célula do sistema nervoso central, na regulação da sua própria secreção no hipotálamo, no comportamento e na memória. No rim, ele atua também em vários locais: altera o coeficiente da permeabilidade hidráulica glomerular (kf) sem alterar a filtração glomerular, participa do crescimento das células mesangiais, aumenta a capacidade de concentrar a urina por ação estimulatória do co-transportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  presente nas células da porção espessa ascendente da alça de Henle e da permeabilidade à água nas células do ducto coletor, modula a acidificação urinária devido à ação no trocador  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  luminal e aumenta a reabsorção dos íons divalentes como o cálcio e o magnésio<sup>9</sup>.

No entanto, a ação mais importante do hormônio antidiurético ocorre nas células principais dos ductos coletores corticais e medulares externos, aumentando a permeabilidade à água e à ureia. Para esta ação, ele atua interagindo com os receptores específicos localizados na membrana basal das células dos ductos coletores. Existem dois tipos de receptores e são denominados de V1 e V2<sup>12</sup>. O receptor V1 tem como segundo mensageiro o cálcio e são descritos dois subtipos, o V1A e o V1B. O receptor V1A localiza-se nas células da musculatura lisa dos vasos e nas do miocárdio e sua ativação resulta na vasoconstrição, no aumento da pós-carga e na hipertrofia cardíaca. O receptor V1B localiza-se na hipófise anterior e é o

mediador da liberação do hormônio adrenocorticotrópica. O receptor V2 tem como segundo mensageiro o AMP cíclico e é o responsável pelo aumento das permeabilidades à água e à ureia. Após a ligação do hormônio antidiurético ao receptor V2, a proteína G é clivada e, por sua vez, vai estimular uma enzima chamada adenilciclase que tem a função de transformar o ATP em AMP cíclico. Esse composto vai estimular a proteinoquinase A, que está localizada em vesículas no citoplasma que contém estruturas chamadas de aquaporinas e que são canais de água. Essa vesícula adere-se à membrana luminal e por exocitose expõe o canal de água para a luz tubular, permitindo a permeabilidade à água deste segmento do néfron. Por estímulo deste mesmo receptor, o hormônio antidiurético também insere na membrana luminal e, os canais de ureia, nas células do ducto coletor em sua porção papilar. O aumento da permeabilidade à ureia nesse segmento é fundamental para que a concentração urinária atinja seu máximo.

No organismo, já foram identificados 13 tipos de aquaporinas, e nas células principais do ducto coletor, a aquaporina 2 estimulada pelo hormônio antidiurético<sup>9,13,14</sup>. Na membrana basal existem também as aquaporinas 3 e 4, que são os canais por onde a água sai da célula. Elas são constitucionais e não dependem do hormônio antidiurético.

O hormônio antidiurético também estimula a síntese da prostaglandina  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ), estimulando as fosfolipases da membrana que catalisam a transformação do ácido araquidônico em prostaglandina  $\text{E}_2$ . A  $\text{PGE}_2$ , por sua vez, é um inibidor da ação da adenilciclase, formando um *feedback* negativo, isto é, o hormônio antidiurético induz à síntese de uma substância que inibe sua ação. Isso caracteriza um sistema de autorregulação da cascata de ativação do hormônio antidiurético, impedindo que esta ativação se perpetue por longo tempo<sup>15,16</sup>.

A reabsorção e a excreção da água são realizadas pelo processo conhecido como mecanismo de concentração e diluição da urina. Nesse mecanismo, são eliminados aproximadamente 1% dos 170 litros de fluido filtrado pelos glomérulos por dia, isto é, 1,5L. No túbulo proximal, 67% da água é reabsorvida passivamente junto com o NaCl, portanto, a reabsorção é isotônica. Cerca de 10% da água filtrada é reabsorvida na porção reta (*pars recta*), sendo também a reabsorção do tipo isotônica. No ramo descendente da alça de Henle ocorre a reabsorção de 10 a 15% de água livre de solutos. Nos ductos coletores, sob a ação do hormônio antidiurético, o restante da água é reabsorvido.

### Alterações da secreção e da ação do hormônio antidiurético

**Excesso de secreção do hormônio antidiurético** – essa situação clínica é conhecida como síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD) e caracterizada por uma secreção do hormônio antidiurético na ausência de estímulo tanto osmótico quanto hemodinâmico<sup>2,17</sup>. Nesse caso, uma grande reabsorção

de água ocorre no rim, trazendo como consequência a diluição do plasma com redução da sua osmolaridade. A causa é a produção ectópica do hormônio antidiurético, geralmente por tumores do pulmão, ou por alteração da secreção do hormônio no hipotálamo causada por algumas drogas.

**Diminuição da secreção do hormônio antidiurético** – nessa situação clínica, ocorre a ausência ou a diminuição da secreção do hormônio antidiurético mesmo na presença dos estímulos osmóticos. A essa doença é dado o nome de *diabetes insipidus* central<sup>2</sup>. Entre as várias causas podemos citar: familiar, idiopática, pós-cirúrgica, traumática e tumores cerebrais e pulmonares.

**Diminuição da ação do hormônio antidiurético** – nessa situação clínica, existe a secreção do hormônio antidiurético diante de alterações da osmolaridade plasmática, mas as células do ducto coletor não respondem a sua ação. Por isso, esses casos são denominados de *diabetes insipidus* nefrogênico<sup>2</sup>. Esse defeito decorre de dois modos principais: 1. defeitos genéticos ou na formação do receptor V2 do hormônio antidiurético ou na formação da aquaporina 2; e 2. defeitos adquiridos ocasionados por doenças nefrológicas ou não. As causas mais comuns ocorrem nas doenças obstrutivas das vias urinárias, na insuficiência renal aguda e crônica, na amiloidose, no mieloma múltiplo, na leptospirose, na hipocalcemia, na hipocalcemia e no uso de drogas como o lítio, a anfotericina B, a gentamicina e a ciclosporina, entre outras.

## HIPONATREMIAS

Como mencionado acima, nas hiponatremias a concentração de sódio plasmático está abaixo de 135mEq/L<sup>18</sup>. Como o sódio é o principal cátion do espaço extracelular, sua concentração depende do estado volêmico do paciente. Este estado volêmico depende das quantidades de água ingerida e excretada. Variações da concentração de sódio plasmático, por sua vez, vão alterar a osmolaridade plasmática.

Dessa forma, as hiponatremias podem ser classificadas de acordo com a volemia do paciente e podem ser<sup>19-22</sup>:

### HIPONATREMIA HIPOVOLÊMICA

Quando o paciente apresenta hiponatremia com volume extracelular diminuído, existe perda de água e sódio com perda maior de sódio. Isso pode ser devido a uma causa renal ou extrarrenal. Se a  $[Na^+]$  urinária for maior que 20mEq/L teremos uma causa renal que indica incapacidade dos túbulos de reabsorver sódio. Isso ocorre em pacientes com doenças tubulointersticiais, com o uso de diuréticos osmóticos, com o uso não adequado de diuréticos e na deficiência de mineralocorticoides. A síndrome cerebral perdedora de sal, bem como a nefropatia perdedora de sal são outras causas de perda de sódio pelo rim. Quando a  $[Na^+]$  urinária for menor que 20mEq/L, teremos causas extrarrenais, encontradas quando existe perda de sódio e de água por vias que não renais. São os

casos de diarreias, vômitos intensos e de sequestro no terceiro espaço em consequência de quemaduras extensas, pancreatite e traumatismos graves<sup>19,20</sup>.

### HIPONATREMIA EUVOLÊMICA

São também chamadas de hiponatremias dilucionais e ocorrem quando o rim é incapaz de excretar água suficientemente, ocasionando excesso de água em relação ao sódio plasmático. Nessa situação clínica, os pacientes não apresentam edema porque o balanço do sódio está mantido. Geralmente está associada a uma produção aumentada do hormônio antidiurético. Essa situação é encontrada em várias doenças tais como deficiências de glicocorticoides da insuficiência da suprarrenal, no hipotireoidismo, na SIHAD e causada por fármacos. Outras causas são também comuns como a polidipsia primária, em pós-operatório quando houve administração exagerada de soluções hipotônicas no ato cirúrgico e em exercícios extenuantes com sudorese excessiva e reposição hídrica intensa. Nesses casos, geralmente a  $[Na^+]$  urinária é maior que 20mEq/L. A SIHAD pode ser causada por diversos fatores, como carcinoma broncogênico, encefalites, meningites, tumores cerebrais, ação de drogas (ver abaixo), estímulo do receptor V2 do hormônio antidiurético na sua ausência. Substâncias que inibem a fosfodiesterase, que por sua vez regula a quantidade do AMPcíclico, podem aumentar a reabsorção de água no ducto coletor medular interno, tais como cafeína, teofilina e recentes fármacos para o tratamento das disfunções de ereção<sup>19,20</sup>.

### HIPONATREMIA HIPERVOLÊMICA

Nesses casos, a causa da hiponatremia é também a diminuição da capacidade de o rim excretar água, porém juntamente com retenção de sódio associada, sendo o ganho hídrico maior do que o iônico. São também hiponatremias dilucionais. Como existe retenção salina, ocorre edema generalizado. Esse estado é encontrado nos pacientes que apresentam diminuição da volemia efetiva, como o encontrado nos pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e em algumas situações de síndrome nefrótica. Nesses casos existe elevação do hormônio antidiurético no plasma ocasionado pela estimulação dos barorreceptores e receptores de volume. Nesses pacientes, a concentração do sódio na urina é menor que 20mEq/L<sup>19,20</sup>.

### HIPONATREMIAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS

São descritos na literatura inúmeros relatos de casos que apresentam hiponatremia após o uso dos mais diversos tipos de medicamentos<sup>21,22</sup>. No quadro 11.1 podemos ver algumas drogas que têm sido relatadas como indutoras de hiponatremia. Dois efeitos devem ser considerados para definir o mecanismo de ação dessas drogas: 1. se a droga estimula inapropriadamente a secreção do hormônio antidiurético; ou 2. se a droga estimula diretamente o receptor V2 do hormônio antidiurético. Nesses dois casos, ocorre aumento da reabsorção de água pelo rim, levando a um desbalanço entre a quantidade de água e a de sódio com maior quantidade de sódio.

Quadro 11.1 – Diversas classes de drogas associadas à hiponatremia.

<b>Diuréticos</b>
Hidroclorotiazidas
<b>Anticonvulsivantes</b>
Carbamazepina
Oxcarbazepina
Valproato de sódio
Amitriptilina
Mirtazapina
<b>Inibidores da recaptação da serotonina</b>
Fluoxetina
Sertralina
Paroxetina
Citaloprana
Mirtazapina
Sibutramina
Fluvoxamina
<b>Agentes anticancerígenos</b>
Alcaloides da vinca – vincristina, vimblastina
Compostos platínicos – cisplatina
Agentes alquilantes – ciclofosfamida
Miscelânea – metotrexato, interferon- $\alpha$ e $\gamma$ , levamisol
<b>Inibidores da ciclo-oxigenase</b>
Aspirina
Indocid
Desmopressina
Oxitocina
Metanfetaminas
Antibióticos
Ciprofloxacino, Bactrim®
<b>Anti-hipertensivos</b>
Inibidores da ECA
Anlodipina
Antiarrítmicos
Amiodarona
<b>Outros</b>
Teofilina
Terlipressina
Inibidores de bombas de prótons
Clofibrato
Metoclopramida
Clorpropamida
Rozigitazona

Existe hoje a tendência de classificar as drogas que induzem hiponatremia como estimuladoras da secreção inapropriada do hormônio antidiurético simplesmente considerando os sintomas apresentados pelo paciente, sem dosar os níveis de hormônio antidiurético circulante. Em muitos casos isso pode não ocorrer.

## DISCUSSÃO DO CASO APRESENTADO

Paciente internado para investigação de dor e de paralisia facial à direita. Nos exames laboratoriais, foi encontrada hiponatremia assintomática com níveis de sódio plasmático em torno de 131mEq/L.

Medicamentos utilizados pelo paciente: hidroclorotiazida, amitriptilina carbamazepina e lamotrigina.

## HIDROCLOROTIAZIDA

Diurético largamente utilizado para o tratamento da hipertensão arterial. Seu mecanismo de ação ocorre no túbulo distal, inibindo o cotransportador sódio/cloro localizado na membrana tubular. O sódio que deixa de ser reabsorvido permanece na luz tubular, aumentando sua osmolaridade e retendo água que será excretada aumentando o volume urinário. Por agir no ducto distal, é um diurético de média potência. Os tiazídicos são também utilizados no tratamento do *diabetes insipidus* por apresentarem uma capacidade intrínseca de promover reabsorção de água nos ductos coletores medulares<sup>23-25</sup>. É chamado efeito paradoxal das tiazidas. Existem inúmeros relatos de casos evidenciando a ocorrência de hiponatremia com o uso desse diurético isoladamente ou em associação com outras drogas<sup>26-29</sup>.

## AMITRIPTILINA

É um anticonvulsivante e antidepressivo tricíclico utilizado em estados de ansiedade e depressão, mas também utilizado no combate à dor grave e crônica. Existem vários relatos da sua capacidade de induzir hiponatremia<sup>30,31</sup>, porém não existe nenhum estudo mostrando se a indução à hiponatremia se dá por estimular a secreção de hormônio antidiurético ou se age no ducto coletor aumentando a reabsorção de água (sua fórmula química é semelhante à fórmula química da carbamazepina). Provavelmente, sua associação com a tiazida, no caso em questão, provocou a queda da concentração de sódio plasmático logo após a internação.

## CARBAMAZEPINA

É um anticonvulsivante e antidepressivo tricíclico e um dos mais utilizados para o tratamento de epilepsia e também de casos de dor intensa e crônica. A frequência de casos relatados de hiponatremia com seu uso é muito grande, ou em uso isolado ou associado a outras drogas<sup>23,28,32-34</sup>. Em todos os casos relatados, a indução de hiponatremia é associada à secreção inapropriada do hormônio antidiurético sem, em nenhum dos casos relatados, terem sido determinados os níveis plasmáticos do hormônio antidiurético. Recentemente, foi demonstrado que a carbamazepina possui capacidade *per se* de promover a reabsorção de água pelo rim, evidenciando que a hiponatremia induzida por essa droga pode ser explicada por esse fato<sup>35</sup>. A associação com a amitriptilina pode ter exacerbado o quadro da hiponatremia no paciente internado.

## LAMOTRIGINA

Droga anticonvulsivante também utilizada para o controle da dor crônica e intensa. Não existem na literatura estudos para determinar qual a origem da sua capacidade de hiponatremiante, porém existem casos relatados de hiponatremia<sup>36</sup>. Essa droga associada às outras já descritas contribuiu para a instalação da hiponatremia no caso acima.



Após a cirurgia para remoção da massa tumoral, a dor desapareceu e foi possível a retirada das drogas que vinham sendo utilizadas para o controle da dor.

Note-se que a hiponatremia teve um caráter iatrogênico que ocorreu só com a associação de várias drogas, com capacidade de induzir a hiponatremia isoladamente. Ellison *et al*<sup>37</sup> mostraram que a hiponatremia ocorre de 15 a 22% dos pacientes hospitalizados, sendo que parte deles é devido ao uso descuidado de fármacos.

## CONSIDERAÇÕES ACERCA DE OUTROS FÁRMACOS

### FLUOXETINA

É um dos inibidores da recaptção da serotonina mais utilizado atualmente. A incidência de casos de hiponatremia é muito grande, principalmente em idosos e em associação com outras drogas, como a hidroclorotiazida<sup>38-40</sup>. Em todos os trabalhos publicados, a hipótese de existir SIHAD é aventada erroneamente, pois recentemente foi publicado um trabalho<sup>41</sup> mostrando que a fluoxetina tem a capacidade própria de induzir ao aumento da permeabilidade à água no ducto coletor medular interno, promovendo elevação da reabsorção de água sem haver aumento dos níveis plasmáticos de hormônio antidiurético. Quando associada às tiazidas, teria essa capacidade aumentada, podendo levar ao aparecimento da hiponatremia. Por ter a capacidade de diminuir o limiar da fome, é utilizada também no tratamento da obesidade.

### SIBUTRAMINA

Inibidor da recaptção da serotonina utilizado preferencialmente para o controle de obesidade. Existem casos relatados de hiponatremia com seu uso<sup>42</sup>. Vários outros inibidores da recaptção da serotonina têm sido relatados como indutores de hiponatremia, porém os mecanismos de ação destas drogas não estão ainda bem determinados. Em todos esses trabalhos, a hipótese diagnóstica é de SIHAD, sem haver menção de ter sido dosado os níveis de hormônio antidiurético circulante.

### CLORPROPAMIDA

Hipoglicemiante de escolha para o tratamento do *diabetes mellitus*. No entanto, foi descoberto acidentalmente que ela possui a capacidade de aumentar a reabsorção de água pelo rim<sup>43</sup>. Em 1991, Rocha *et al*<sup>44</sup> mostraram que a clorpropamida tem a capacidade de aumentar a permeabilidade à água no ducto coletor medular interno, explicando por que ela promove a reabsorção de água, por uma ação direta no receptor V2 do hormônio antidiurético. Esse medicamento já foi utilizado para o tratamento do *diabetes insipidus*, porém, por ser hipoglicemiante e causar efeito secundário indesejável, foi abandonado.

### ROZIGLITAZONA

Droga hipoglicemiante que também apresenta a capacidade de aumentar a expressão de aquaporina 2 do ducto

coletor medular interno, aumentando a capacidade de reabsorver água. Vários trabalhos já mostraram o aparecimento de hiponatremia com seu uso<sup>45</sup>.

### DESMOPRESSINA

Análogo do hormônio antidiurético utilizado para o tratamento do *diabetes insipidus* central. No entanto, ou por uso inadequado pelo paciente ou por administração em excesso em pacientes internados, muitas vezes em unidade de terapia intensiva, pode ocorrer a instalação de hiponatremia<sup>46</sup>. Neste último caso, a hiponatremia é iatrogênica. O mesmo pode ocorrer com o uso da oxitocina<sup>47</sup>.

### MDMA – 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA (ECSTASY)

Essa anfetamina é considerada a “droga” na verdadeira acepção da palavra, porém não é uma substância que causa diretamente hiponatremia. Muito usada nestas últimas décadas, produz potente ação serotoninérgica, levando a um estado de euforia, agitação e felicidade. Inúmeros casos de hiponatremia grave levando ao coma e até à morte já foram documentados<sup>48</sup>. A fisiopatologia da ação dessa droga não está ainda bem definida, mas tem sido sugerido que ela produz SIADH<sup>49,50</sup>. Sabe-se que ela induz ao aumento da temperatura corporal. Esse aumento da temperatura juntamente com o da atividade física seriam responsáveis por sudorese e por perspiração exagerada, levando à perda de água corporal considerável. Esta diminuição do volume extracelular provocaria sensação de sede intensa, levando à ingestão de grande quantidade de água que, sem ingestão concomitante de sódio, provoca intoxicação hídrica com hiponatremia. A própria diminuição do volume extracelular produz a liberação do hormônio antidiurético causando dificuldade de se avaliar se o MDMA produz de fato uma SIHAD. Dessa forma, esta anfetamina provoca indiretamente hiponatremia.

### INIBIDORES DA SÍNTESE DE PROSTAGLANDINA

São também conhecidos como anti-inflamatórios não esteroides e são inibidores da ciclo-oxigenase. A prostaglandina, como dito acima, inibe a ação do hormônio antidiurético em um *feedback* negativo. Se a síntese deste alcaloide for inibida, a ação do hormônio antidiurético pode perdurar por mais tempo, aumentando a reabsorção de água. Dessa forma, inibidores da ciclo-oxigenase, como o ácido acetilsalicílico, a indometacina e os “coxiibs”, são capazes de indiretamente induzir aumento na reabsorção de água, podendo levar à hiponatremia<sup>51,52</sup> e mais comumente em associação a outras drogas hiponatriantes<sup>53</sup>. Têm sido relatados também casos de atletas que usam essas drogas para amenizar dores musculares e ósseas e participar de maratonas<sup>54,55</sup>.

## CONCLUSÃO

O tratamento da hiponatremia devido ao uso de drogas, a princípio, deve ser dirigido para a identificação do tipo



de hiponatemia e para a pesquisa da existência de algum fármaco candidato a induzir à hiponatremia, sendo administrado no momento. A descontinuidade do tratamento do provável agente deve ser realizada. É recomendado que o tratamento de hiponatremia aguda deve ser rápido, mas controlado, enquanto o de hiponatremia assintomática deve ser lento. Recomenda-se que em todos os casos o limite de aumento do sódio plasmático não ultrapasse 12mEq/L no primeiro dia e menos que 18mEq/L nos primeiros dois dias, evitando-se supercorreção acima de 140mEq/L nesses dois dias.

O principal cuidado deve ser a identificação rápida do diagnóstico para evitar o aparecimento de edema cerebral, bem como da síndrome de desmielinização osmótica. Embora não muito frequentes, essas duas condições neurológicas representam as duas maiores complicações da hiponatremia. O edema cerebral ocorre usualmente na hiponatremia aguda de grau moderado a grave com queda do sódio plasmático abaixo de 125mEq/L em 48 horas. Nesse cenário, o tecido cerebral não tem tempo de se adaptar à hipotonicidade extracelular e se edemacia, pois suas células estão ainda com a osmolaridade original e maior do que a do plasma. Se não houver correção do nível celular de sódio, poderá ocorrer herniação do tecido cerebral pelo forame magno, causando lesão pontina e levando à morte. A desmielinização osmótica não é consequência da hiponatremia, mas de seu tratamento. O termo refere-se às sequelas neurológicas que se desenvolvem, tais como para tetraplegia, disfagia, disartria, diplopia e perda da consciência, em consequência de uma correção muito rápida de hiponatremia crônica. Como esse estado é frequentemente irreversível, o manejo da reposição sódica deve ser bem avaliado para não determinar iatrogenicamente esse grave estado neurológico.

O uso de substâncias recentemente desenvolvidas, chamadas de *vaptans*<sup>56</sup>, deve ocorrer, excepcionalmente, somente em casos em que a droga causadora da hiponatremia não possa deixar de ser usada. Estas substâncias são inibidoras do receptor V2 do hormônio antidiurético e bloqueariam a ação deste hormônio e de fármacos que poderiam estimular estes receptores, como mencionado acima. Seu uso nos casos de hiponatremia por drogas deve ser cuidadosamente monitorizado para não levar à instalação de hipernatremia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Androge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
2. Verbalis JG, Berl T. Disorders of water balance. In Brenner BM (ed). Brenner & Rector's. *The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, Vol. 1, 2008, pp 459-504.
3. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *N Physiol Sci* 2004; 19: 1-6.
4. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG *et al*. Osmotic thirst and vasopressin release in humans: a double-blind crossover study. *Am J Physiol* 1985; 248(6 Pt2): 645-650.
5. Fitzsimons JT. Drinking by rats depleted of body fluid without increase in osmotic pressure. *J Physiol* 1961; 159: 297-309.
6. Fitzsimons JT. Thirst. *Physiol Rew* 1972; 52: 468-561.
7. Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 1984; 25: 460-469.
8. Robertson GL. Vasopressin. In Selding DW, Giebisch G (eds). *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2000, pp 1133-1151.
9. Brown D, Nielsen S. Cell biology of vasopressin action. In Brenner BM (ed). Brenner & Rector's. *The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, vol 1, 2008, pp 280-307.
10. Leng G, Mason WT, Dyer RG. The supraoptic nucleus as an osmoreceptor. *Neuroendocrinology* 1982; 34: 75-82.
11. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236: F321-F332.
12. Schonenberg T, Kostenis E, Liu J *et al*. Molecular aspects of vasopressin receptor function. *Adv Exp Med Biol* 1998; 449: 347-358.
13. Agre P, Kosono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* 2003; 555: 72-78.
14. Borgnia M, Nielsen S, Engel A *et al*. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channel. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 425-458.
15. Knepper MA, Hoffert JD, Packer RK, Fenton RA. Urine concentration and dilution. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's. The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, vol 1, 2008, pp 308-329.
16. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 2009; 29: 178-195.
17. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol* 2009; 29: 239-256.
18. Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 1986; 29: 1237-1240.
19. Magaldi AJ, Seguro AC, Helou CMB. Distúrbios do metabolismo de água e sódio. In Martins MA (ed). *Clínica Médica*. Manole: São Paulo, vol 3, 2009, pp 595-605.
20. Seguro AC, Zatz R. Distúrbios da tonicidade do meio interno: regulação do balanço de água. In Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal*. Atheneu: São Paulo, 2000, pp 189-208.
21. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 653-658.
22. O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatremia: foreword. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2(Suppl 3): iii1-iii14.
23. Cesar KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol* 1999; 277(5 Pt2): F756-F760.
24. Magaldi AJ. New insight into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1903-1905.
25. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in a puzzle. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2948-2950.
26. Chow KM, Szeto CC, Wong TY-H *et al*. Risk factor for thiazide-induced hyponatremia. *Q J Med* 2003; 96: 911-917.
27. Kim G-H, 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.
28. Ranta A, Wooten GF. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and thiazide diuretics (abstract). *Epilepsia* 2004; 45: 879.
29. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretic and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327: 109-111.
30. Madhusoodanan S, Osnos R. Amitriptyline induced hyponatremia: a case report. *Mt Sinai J Med* 1981; 48: 431-433.
31. Henkin Y, Kaplan Z, Alkan M. Psychiatric presentation of hyponatremia associated with the use of amitriptyline – a report of two cases. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 587-589.
32. Kelly BD, Hillery J. Hyponatremia during carbamazepine therapy in patients with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45: 152-156.

33. Gandelman MS. Review of carbamazepine-induced hyponatremia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 211-213.
34. Yassa R, Iskandar H, Nasatase C *et al*. Carbamazepine and hyponatremia in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 339-342.
35. de Bragança AC. Carbamazepine can induce hyponatremia by increasing kidney water absorption. *Nephrol Dial Transplant (in press)*.
36. Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F, Sfanhope R. Hyponatremia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus (*abstract*). *Lancet* 2000; 19: 656.
37. Ellison DH. Disorder of sodium and water. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 356-361.
38. ten Holt WL, van Iperen CE, Schrijver G *et al*. Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine. *Arch Intern Med* 1996; 25: 681-682.
39. Gommans JH, Edwards RA. Fluoxetine and hyponatremia. *N Z Med J* 1990; 103: 106.
40. Siegler EL, Tamres D, Berlin JA *et al*. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 953-957.
41. Moyses ZP, Nakandakari FK, Magaldi AJ. Fluoxetine effect on kidney water reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1173-1178.
42. Esposito P, Rampino T, Gregorini M *et al*. Severe symptomatic hyponatremia during sibutramine therapy: a case report. *Am J Kidney Dis* 2008; 32: 137-139.
43. Arduino F, Ferraz FP, Rodrigues J. Antidiuretic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26: 1325-1328.
44. Rocha AS, Ping WC, Kudo LH. Effect of chlorpropamide on water and urea transport in the inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 1991; 39: 79-86.
45. Berker D, Aydin Y, Arduç A *et al*. Severe hyponatremia due to rosiglitazone use in an elderly woman with diabetes mellitus: a rare cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocr Pract* 2008; 14: 1017-1019.
46. Weistein RE, Bona RD, Altman AJ *et al*. Severe hyponatremia after repeated intravenous administration of desmopressin. *Am J Hematol* 2006; 32: 258-261.
47. Bergum D, Lonnée H, Hakli TF. Oxytocin infusion: acute hyponatremia, seizures and coma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 826-827.
48. Farah R, Farah R. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 615-617.
49. Cook TM. Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake. Values for plasma osmolality may have been wrong. *BMJ* 1996; 313: 689-690.
50. O'Connor A, Clueroe A, Cough R *et al*. Death from hyponatremia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("ecstasy") use. *N Z Med J* 1999; 112: 255-256.
51. Petersson I. Water intoxication associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand I* 1987; 221: 221-228.
52. Wen SF. Nephrotoxicities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 157-171.
53. Webberley MJ, Murray JA. Life-threatening acute hyponatremia induced by low dose cyclophosphamide and indomethacin. *Postgrad Med J* 1989; 65: 950-955.
54. Page AJ, Reid SA, Speedy DB *et al*. Exercise-associated hyponatremia, renal function, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in an ultraendurance mountain run. *Clin J Sport Med* 2007; 17: 43-48.
55. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB *et al*. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352: 1550-1556.
56. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M *et al*. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: 110 ANOS APÓS A DESCOBERTA DA RENINA

Alessandra Menezes Campos  
Karime Bicas Rocha Iannini  
Francisco de Assis Rocha Neves



### INTRODUÇÃO

Em 1898, Robert Tigerstedt e Per Bergman, ao injetar extrato renal na veia jugular de coelhos, observaram que o córtex renal, mas não a medula, produzia aumento significativo da pressão arterial. Além disso, descreveram que a atividade vasopressora existente no extrato era termolábil e potencializada pela nefrectomia<sup>1,2</sup>. Esse fator humoral foi denominado renina.

Passados aproximadamente 110 anos após a descoberta da renina, inúmeros mecanismos e novas moléculas foram identificados. No entanto, ainda estamos longe de conhecer em todos os meandros do sistema renina-angiotensina, que ainda continua sendo um grande mistério e, curiosamente, ainda nos surpreende por seu alto grau de complexidade regulatória, bem como pelos seus efeitos sistêmicos e teciduais<sup>3</sup>. Neste capítulo, iremos revisar informações clássicas e apresentar novos estudos que contribuam para o melhor entendimento dos mecanismos regulatórios do sistema renina-angiotensina. Como não pretendemos esgotar o assunto em um único capítulo, o que seria uma tarefa impossível, a contribuição da aldosterona nos efeitos desse sistema não será neste momento objeto de discussão.

### O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Na via clássica do sistema renina-angiotensina, a renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I. Esse decapeptídeo é posteriormente clivado pela enzima convertora de angiotensina (ECA) em um octapeptídeo, a angiotensina II, que executa diversas ações fisiopatológicas ao atuar em seus diferentes subtipos de receptores de angiotensina (AT), tais como aumento da pressão arterial,

retenção de sódio, estimulação da secreção adrenal de aldosterona e promoção de efeitos tróficos celulares em diversos tecidos (Fig. 12.1)<sup>3</sup>.

Esse conceito tradicional tem passado por mudanças importantes nos últimos anos. Com o uso de diferentes técnicas de biologia molecular e bioquímica, novos componentes do sistema renina-angiotensina têm sido identificados em vários tecidos. Assim, a visão atual do sistema renina-angiotensina não é somente de um sistema endócrino, mas também de um modulador autocrinoparócrino das funções teciduais de órgãos como rim, coração, vasos sanguíneos, cérebro e glândulas endócrinas. Atualmente, como veremos a seguir, podemos dizer que o sistema renina-angiotensina não é somente uma cascata única, mas um complexo e flexível sistema de mediadores peptídicos.

### COMPONENTES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

#### Pró-renina e renina

A renina é uma aspartilprotease sintetizada principalmente pelas células justaglomerulares a partir de uma proteína precursora constituída por 406 resíduos de aminoácidos – a pré-pró-renina<sup>4</sup>. Após a síntese proteica, a presença de um peptídeo de 23 resíduos de aminoácidos – que codifica o peptídeo do sinal – direciona essa proteína para o lúmen do retículo endoplasmático rugoso<sup>5</sup>, onde será novamente processada e resultará na pró-renina<sup>6</sup>. A pró-renina recém-sintetizada segue para o complexo de Golgi, onde será glicosilada<sup>7</sup>. Ao sair do complexo de Golgi, a pró-renina pode ser endereçada para uma de duas diferentes vias secretórias: a via constitutiva ou a via regulada<sup>8</sup> (Fig. 12.2).

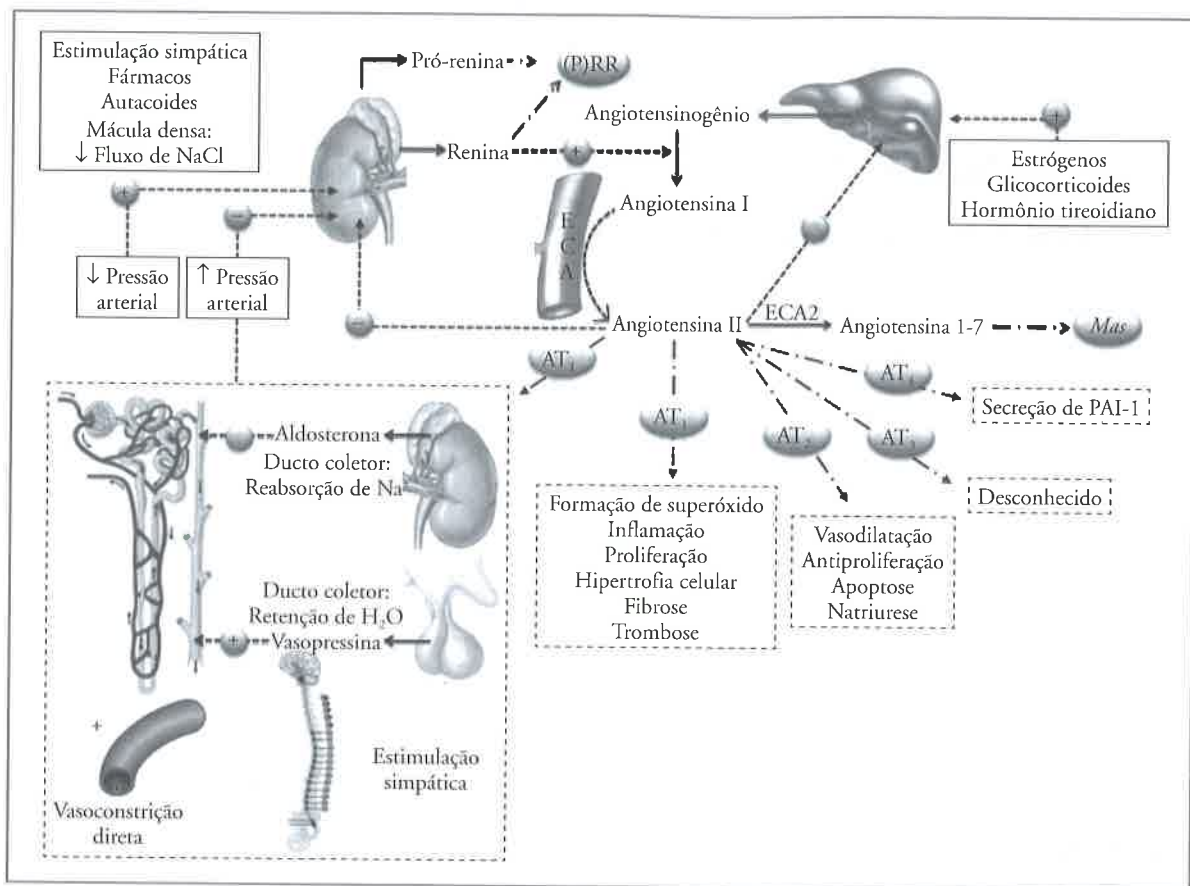


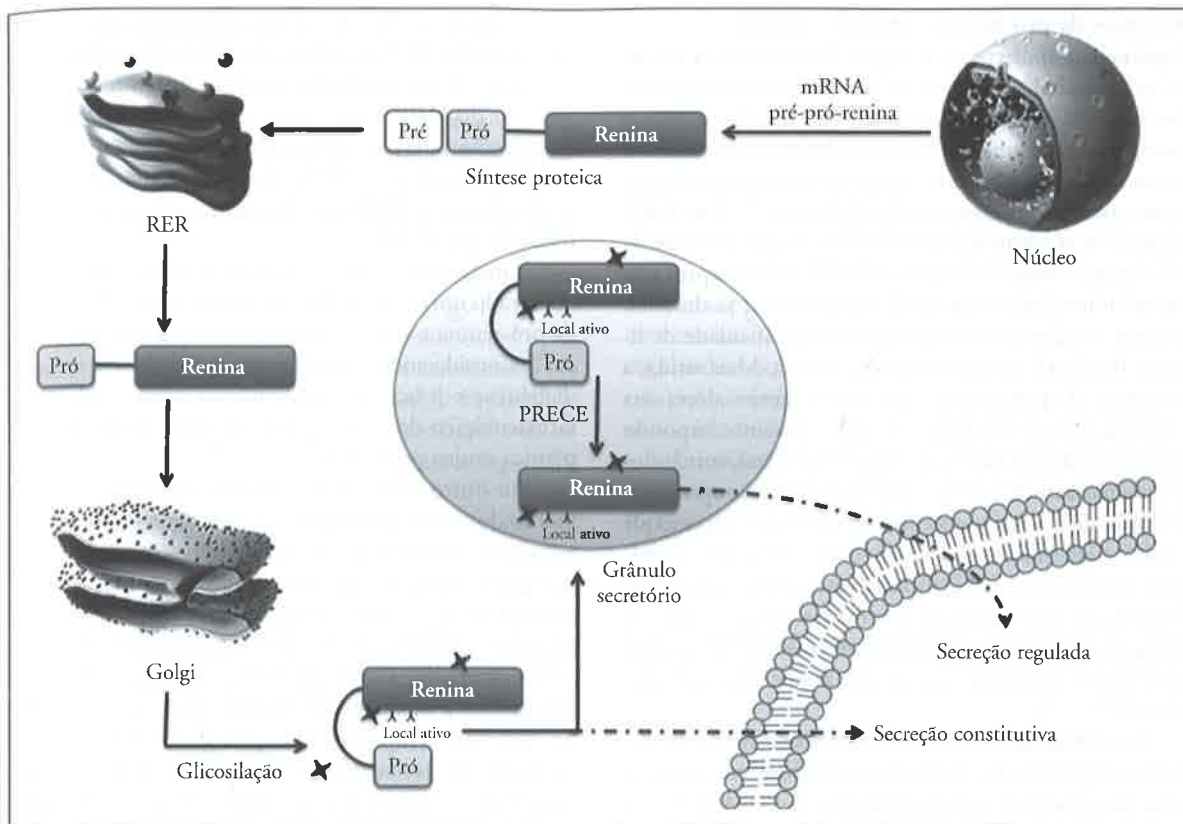
Figura 12.1 – Sistema renina-angiotensina e seus efeitos sistêmicos. Os mecanismos regulatórios e contrarregulatórios do sistema renina-angiotensina intravascular estão ilustrados. As vias estimulatórias estão representadas por (+), e as vias inibitórias, por (-). Estão representadas a atuação das angiotensinas II e 1-7 em seus respectivos receptores. Nos quadros, estão ilustrados os efeitos teciduais resultantes dessa interação peptídico-receptor. (P)RR = receptor de pró-renina e renina; ECA = enzima conversora de angiotensina; Mas = receptor de angiotensina 1-7; AT = receptor de angiotensina II; PAI-1 = inibidor do ativador de plasminogênio-1.

Na via constitutiva, a mais importante das duas vias, a pró-renina é secretada continuamente na circulação sanguínea, sem que haja necessidade de estímulos específicos<sup>4,5,9</sup> (Fig. 11.2). Por esse motivo, usualmente, os níveis plasmáticos de pró-renina são de sete a nove vezes maior do que os níveis de renina<sup>10</sup>. Interessante observar que em situações fisiopatológicas, como gravidez e *diabetes mellitus*, a via constitutiva torna-se hiperativa, e os níveis circulantes de pró-renina podem alcançar valores até 10 vezes maior do que os níveis normais<sup>11,12</sup>.

Na via regulada, a pró-renina é endereçada aos grânulos secretórios, onde será convertida enzimaticamente em renina, que, por sua vez, é secretada na circulação sistêmica a partir de estímulos recebidos pelas células justaglomerulares<sup>5</sup> (Fig. 12.2). A protease responsável por essa conversão ainda é desconhecida, mas sua identificação poderá representar a descoberta de um novo alvo farmacológico para a inibição do sistema renina-angiotensina<sup>13,14</sup>. Alguns estudos sugerem que a catepsina B possa estar envolvida na ativação de pró-renina em renina<sup>15,16</sup>. No entanto, a inexistência de métodos de cultura de células justaglomerulares não permite uma conclusão definitiva acerca da protease responsável pela conversão da pró-renina.

A secreção regulada de renina pelas células justaglomerulares pode ser controlada por três importantes mecanismos, sendo o primeiro deles relacionado à mácula densa, que se encontra adjacente às células justaglomerulares. O aumento no fluxo de NaCl na mácula densa estimula a liberação de adenosina, que, ao atuar em receptores  $A_1$ , inibe a secreção de renina. Contrariamente, a redução no fluxo de NaCl estimula a secreção de prostaglandinas, que estimula a secreção de renina. O segundo mecanismo secretório relaciona-se à pressão de perfusão das arteríolas aferentes renais. O aumento da tensão na parede dos vasos pré-glomerulares inibe os barorreceptores renais, reduzindo a secreção de renina. Ao contrário, a redução da tensão intravascular é detectada pelos barorreceptores intrarrenais e esse mesmo sistema estimula a secreção de renina. Já o terceiro mecanismo refere-se aos estímulos neuroendócrinos e parácrinos. A liberação de noradrenalina em terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares ativa receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos localizados em células justaglomerulares, ocasionando aumento do adenosil monofosfato cíclico (AMPc) citoplasmático, o qual estimula rapidamente a secreção de renina. Autacóides como a prostaglandina





**Figura 12.2 – Síntese de pró-renina e renina na célula justaglomerular.** A renina é sintetizada como a pré-pró-renina. Esta é direcionada para o retículo endoplasmático rugoso (RE), no qual é processada em pró-renina. Em seguida, a pró-renina segue para o complexo de Golgi, no qual é glicosilada. Ao sair do complexo de Golgi, a pró-renina pode ser secretada pela via constitutiva (~60-75%) ou direcionada aos grânulos, onde será convertida em renina por meio da remoção do pró-segmento. A enzima processadora de pró-renina em renina não está ainda identificada, uma possível candidata é a catepsina B. Observa-se que a pró-renina é inativa porque o pró-segmento se curva e repousa sobre o local ativo da renina. Se o pró-segmento se abrir, o local ativo é exposto e a pró-renina torna-se ativa (ativação não proteolítica).

$E_2$ , a prostaciclina e o óxido nítrico também estimulam a secreção de renina, enquanto a vasopressina e a endotelina inibem sua secreção<sup>17,18</sup>.

Durante muitos anos, acreditou-se que a pró-renina era uma proteína inativa, pois seu pró-segmento repousa sobre o sítio catalítico da renina, inibindo sua interação com o angiotensinogênio<sup>9</sup> (Fig. 12.2). Entretanto, esse conceito tem sido mudado. Em condições fisiológicas, é possível encontrar cerca de 2% de pró-renina plasmática na forma ativa, enquanto o restante circula na forma inativa. Por sua vez, o percentual de pró-renina ativa pode aumentar quando essa proteína se encontra em baixas temperaturas ou pH ácido<sup>19</sup>. Esses achados sempre estimularam a ideia de que a pró-renina tivesse funções que não dependiam de sua ativação proteolítica. Posteriormente, como veremos a seguir, a atividade funcional da pró-renina inativa foi comprovada com a identificação de sua ligação aos receptores de manose 6-fosfato (M6P/IGF2R) e ao receptor de pró-renina e renina – (P)RR<sup>20,21</sup>.

#### Receptor de manose 6-fosfato (M6P/IGF2R)

O receptor de manose 6-fosfato (M6P/IGF2R) é uma proteína que possui grande domínio extracelular com

grande afinidade por proteínas fosfomanosiladas, como a pró-renina e a renina<sup>22,23</sup>. Ao ligar-se ao M6P/IGF2R, a pró-renina e a renina são internalizadas e, posteriormente, a pró-renina é convertida em renina (ativação intracelular)<sup>24,25</sup>. Uma vez dentro da célula, a renina ou a pró-renina ativada podem seguir dois caminhos: ser degradada ou desempenhar suas ações enzimáticas intracelularmente. Sabe-se que a renina é degradada rapidamente pelas células ( $t_{1/2} \approx 1$  hora), e esse fato sugere que esse receptor possa estar envolvido na depuração intracelular de pró-renina e renina<sup>24</sup>. Sendo assim, a ativação proteolítica intracelular mediada por esse receptor, ou ainda por outras proteases, poderia ser apenas o primeiro passo de seu metabolismo<sup>24</sup>. Estudos em cardiomiócitos tratados com pró-renina demonstraram que os antagonistas do M6P/IGF2R não modificam a produção de angiotensina II intracelular, sugerindo que a pró-renina/renina internalizada não participaria da geração de angiotensina II<sup>26</sup>. Porém, não está claro se o efeito da ativação intracelular da pró-renina poderia gerar angiotensina II no meio extracelular. Novos estudos são necessários para esclarecer essa questão.

## Receptor de pró-renina e renina – (P)RR

A primeira e única ação biológica descrita para a renina foi sua atividade enzimática sobre o angiotensinogênio. No entanto, mais recentemente, foi descoberto que a renina não atua somente como uma enzima, mas também como um hormônio, que se liga a um receptor próprio e ativa uma cascata específica de sinalização<sup>19,20</sup>. Em 2002, Nguyen *et al* identificaram o cDNA de um receptor de pró-renina e renina humana – (P)RR. Esse receptor não possui homologia com nenhuma proteína já descrita. Ensaios *in vitro* demonstraram sua especificidade de ligação de (P)RR pela pró-renina e renina. Mais ainda, a interação da pró-renina com seu receptor altera sua conformação, deslocando seu pró-segmen- to, expondo seu sítio catalítico (ativação não proteolítica), tornando- -a enzimaticamente ativa sobre o angiotensinogênio. Já a ligação da renina ao receptor aumenta sua capacidade catalítica em quatro vezes. Além disso, o receptor (P)RR ativa uma cascata de sinalização intracelular a partir da fosforilação de resíduos de tirosina e serina associados à ativação de proteínas mitógenas ativadas (MAP) e cinases ERK1 e ERK2 (cinases reguladas por sinais extracelulares)<sup>19,20,27,28</sup>.

A ativação intracelular das proteínas ERK1 e ERK2 eleva a expressão de moléculas pró-fibróticas, como o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>29,30</sup>, o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1)<sup>31</sup>, colágeno-1<sup>29</sup> e fibronectina<sup>29</sup>. Em cardiomiócitos de ratos, o (P)RR ativa as vias intracelulares que culminam com a alteração da dinâmica dos filamentos de actina, e esse mecanismo pode estar relacionado à fisiopatogenia da hipertrofia cardíaca<sup>32</sup>.

O (P)RR está presente em vários tecidos. Seu mRNA é expresso de forma significativa no coração, cérebro, placenta e, em menor proporção, nos rins, pâncreas e fígado. O receptor está ainda presente em células suben- doteliais das artérias coronárias e renais, encontrando-se colocalizado com a renina em células mesangiais do glomérulo renal<sup>20</sup>.

O papel do (P)RR na fisiopatogenia de doenças cardiovasculares parece ser relevante. O uso de um anta- gonista peptídico de (P)RR, que se assemelha a uma alça do pró-segmen- to da pró-renina, denominado HRP (*Handle Region Peptide*), e que compete com a pró-renina, mas não com a renina, trouxe algumas informações importantes<sup>33,34</sup>. Em ratos com diabetes induzido pela estreptozocina, a administração de HRP inibiu o proces- so inflamatório, o desenvolvimento de proteinúria e a glomerulosclerose, sugerindo a participação do (P)RR na fisiopatogenia da nefropatia diabética<sup>35-37</sup>.

Efeitos cardioprotetores e hipotensores do HRP também foram descritos em ratos espontaneamente hi- pertensos e alimentados com dieta hipersódica<sup>38,39</sup>. Entretanto, os efeitos cardiovasculares benéficos visualizados com a administração de HRP foram reduzidos em ratos espontaneamente hipertensos alimentados com dieta normossódica<sup>39</sup>. Por outro lado, surpreendentemente, o uso de HRP não promoveu efeito terapêutico em situa-

ções de aumento dos níveis plasmáticos de renina, como, por exemplo, na hipertensão arterial renovascular experi- mental<sup>40</sup>. Esses resultados sugerem que o mecanismo protetor do HRP parece estar relacionado à prevenção da ativação não proteolítica da pró-renina em renina, quando esta se liga ao (P)RR, pois, da mesma forma que o alisquireno, o HRP não bloqueia a ativação de ERK mediada por (P)RR<sup>41</sup>.

É interessante observar que há muito tempo tem-se observado uma relação direta entre os níveis plasmáticos de pró-renina e as lesões teciduais em pacientes diabéti- cos<sup>42</sup>. Considerando o efeito protetor do HRP em animais diabéticos e à luz do conhecimento atual, o bloqueio farmacológico do (P)RR pode ser uma estratégia tera- pêutica muito promissora<sup>43</sup>.

Por outro lado, outros estudos sugerem que o au- mento dos níveis plasmáticos de pró-renina poderia não estar associado ao surgimento de lesões teciduais, uma vez que o aumento dos níveis de pró-renina e renina promoveriam o *feedback* negativo na expressão desse receptor<sup>44</sup>. Todavia, em modelos experimentais de hiper- tensão arterial<sup>38,45</sup> e de insuficiência cardíaca<sup>46</sup> com secre- ção excessiva de pró-renina/renina, observa-se aumento na expressão do mRNA do receptor (P)RR. Dessa forma, por razões ainda não definidas, o mecanismo de *feedback* negativo parece encontrar-se suprimido, o que contribui para o avanço das lesões teciduais.

A importância do (P)RR é destacada nos estudos com animais transgênicos. Assim, ratos que expressam excessivamente o (P)RR em células musculares lisas apre- sentaram aumento da pressão arterial, taquicardia e hi- peraldosteronismo<sup>47</sup>. Já a expressão sistêmica excessiva do receptor (P)RR em ratos transgênicos causou, de forma insidiosa, proteinúria e glomerulosclerose associadas à ativação intracelular de MAP cinase e de TGF- $\beta$ <sup>48</sup>.

Em humanos, o gene do receptor de (pró)-renina (representação da pró-renina ou renina) localiza-se no cromossomo X<sup>20</sup>. Recentemente, foi descrita uma muta- ção pontual no gene do receptor (P)RR em pacientes com retardo mental e epilepsia ligados ao cromossomo X<sup>49</sup>. Chama a atenção o fato de que o receptor (P)RR mutado se liga à (pró)-renina e gera angiotensina I de forma semelhante à obtida pelo receptor selvagem. Po- rém, essa mutação diminui significativamente a capaci- dade do (P)RR em ativar a cascata de sinalização intra- celular via MAP cinase, ERK1 e ERK2 em relação ao receptor normal<sup>49</sup>. Esses achados indicam claramente a importância das ações do (P)RR no desenvolvimento cerebral, ações essas independentes da geração de angio- tensina II.

Para ilustrar o grau de complexidade relacionado ao sistema renina-angiotensina, recentemente Cousin *et al* demonstraram a existência de uma isoforma solúvel do receptor (P)RR. Essa molécula apresenta-se como uma forma truncada e hidrofílica do (P)RR, sendo clivada pela furina presente no trans-Golgi, sendo a seguir secre- tada no espaço extracelular. A importância fisiológica dessa forma do receptor ainda não está esclarecida<sup>50,51</sup>.

## Angiotensinogênio

O angiotensinogênio humano é uma glicoproteína globular continuamente secretada pelo fígado e é o substrato específico da renina humana. Desta interação enzima-substrato resulta o primeiro peptídio do sistema renina-angiotensina, a angiotensina I<sup>52</sup>.

A síntese do angiotensinogênio é estimulada por glicocorticoides, esteroides, hormônio tireoidiano, citocinas inflamatórias (por exemplo, interleucina-1 e fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) e angiotensina II (Fig. 11.1)<sup>53</sup>. O aumento na secreção de angiotensinogênio, como ocorre na gravidez e no hipercortisolismo, é considerado um fator de risco para a hipertensão arterial. Entretanto, existem evidências de que a estimulação crônica da secreção de angiotensinogênio é parcialmente compensada pela redução na secreção de renina<sup>54</sup>.

Uma mutação *missense* no éxon 2 do gene do angiotensinogênio, que substitui uma metionina por treonina na posição 235 (M235T), vem sendo associada ao maior risco de hipertensão arterial. A frequência do alelo T235 em indivíduos negros (0,80) é significativamente maior do que em caucasianos (0,35)<sup>55</sup>. Em estudo realizado com 27.906 indivíduos, o grupo de pacientes TT (homozigoto para a presença da mutação) apresentou risco de 31% de desenvolver hipertensão, em relação ao grupo controle (MM), enquanto o grupo MT (heterozigoto para a presença da mutação) apresentou risco de 11%<sup>56</sup>. Além disso, o polimorfismo M235T está associado também ao maior risco de coronariopatias, infarto agudo do miocárdio<sup>57-58</sup>, progressão da aterosclerose carotídea e, conseqüentemente, lesões cerebrais isquêmicas<sup>59</sup>. Estudos de meta-análise confirmam algumas dessas associações, no entanto de forma menos intensa<sup>60</sup>.

## Enzimas conversoras de angiotensinas

A enzima conversora de angiotensina (ECA), também denominada cininase II, é uma dipeptidil carboxilase – enzima que remove dois resíduos de aminoácidos C-terminais – que hidrolisa o decapeptídio angiotensina I no octapeptídio angiotensina II<sup>61</sup>. A ECA humana é constituída por dois domínios catalíticos, um N-terminal e outro C-terminal, sendo ambos ativos sobre a angiotensina I, apesar de a angiotensina I ser clivada mais eficientemente pelo domínio catalítico C-terminal do que pelo N-terminal<sup>62</sup>. Mais ainda, os dois domínios catalíticos exibem diferentes sensibilidades aos inibidores de ECA. Por exemplo, o lisinopril tem ação inibitória maior sobre o sítio catalítico C-terminal, enquanto o captopril tem maior afinidade para o sítio N-terminal da ECA<sup>63</sup>. A ECA é considerada uma enzima promíscua, uma vez que hidrolisa inespecificamente diversos substratos peptídios, como bradicinina, substância P, encefalinas, endorfinas e neurotensina<sup>61</sup>. Entretanto, a ECA possui afinidade muito superior pela bradicinina em relação aos demais substratos, degradando-a em bradicinina 1-5. Essa enzima está intimamente relacionada à fisiopatogenia da hipertensão arterial e de doenças cardiovasculares<sup>54</sup>, uma vez que é a

principal enzima envolvida na síntese de angiotensina II e, ao mesmo tempo, degrada a bradicinina, reduzindo a vasodilatação.

A ECA encontra-se ancorada à membrana plasmática de inúmeros tipos celulares, incluindo células endoteliais, epiteliais com bordas em escova e neuroepiteliais<sup>64</sup>. Ao ancorar-se em células endoteliais, a ECA torna-se uma enzima presente em muitos tecidos, como rim, coração, cérebro e vasculatura pulmonar<sup>65,66</sup>. Embora a ação extracelular e plasmática da ECA esteja bem caracterizada, essa enzima também parece atuar no núcleo da célula, regulando a expressão gênica da bradicinina. Entretanto, essa ação é independente de sua atividade enzimática, não sendo inibida pelo captopril<sup>67</sup>.

É interessante salientar que a excreção urinária de fragmentos da ECA representa um marcador genético de hipertensão arterial. Casarini *et al* (2001) identificaram dois fragmentos da ECA na urina de indivíduos normotensos: um fragmento com 190kDa e outro com 65kDa. Por outro lado, na urina de pacientes hipertensos, o fragmento de 65kDa é eliminado intato, enquanto o fragmento de 190kDa é eliminado de modo truncado, com 90kDa<sup>68</sup>.

O gene que codifica a ECA é também polimórfico, pois pode apresentar a inserção (I) ou ausência da deleção (D) de uma sequência de 287 pares de bases<sup>69</sup>. Os portadores de genótipo DD apresentam níveis plasmáticos da ECA duas vezes maior do que os portadores de genótipo II. Por esse motivo, a presença do alelo D aumenta, significativamente, o risco de hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose, coronariopatias, acidentes vasculares cerebrais e nefropatia diabética<sup>70</sup>. O genótipo ID apresenta níveis plasmáticos de ECA intermediários, o que denota a codominância entre esses genes polimórficos<sup>71</sup>.

Mais recentemente, demonstrou-se que, em células endoteliais, a ECA também atua como uma molécula transdutora de sinais. O resíduo de serina (ser1270) C-terminal pode ser fosforilado pela proteína caseína cinase (CK-2) quando a ECA interage com ligantes, tais como substratos endógenos (bradicinina) ou inibidores sintéticos da enzima (ramiprilato). Essa fosforilação da serina 1270 ativa outras proteínas cinases que fosforilam o fator transcricional c-Jun, que se transloca para o núcleo e regula a transcrição gênica, inclusive do gene da própria ECA<sup>72</sup>. A importância da fosforilação do resíduo de ser1270 da ECA na fisiopatogenia das doenças cardiovasculares ainda precisa ser mais bem definida, mas, certamente, trata-se de uma matéria interessante para futuras investigações.

Nos últimos anos, outra enzima, homóloga à ECA, foi identificada e denominada ECA2<sup>73-75</sup>. Sua descoberta trouxe maior complexidade ao sistema renina-angiotensina. Apesar da homologia com a ECA, os fármacos inibidores de ECA não inibem ECA2, uma vez que seu sítio catalítico é menor em relação ao da ECA somática<sup>76,77</sup>.

Soma-se ainda o fato de que, ao contrário da ECA, a ECA2 é uma enzima com grande atividade vasodilata-



dora, pois detém alta afinidade pela angiotensina II, degradando-a em angiotensina 1-7 (Ang-(1-7)), que tem ação vasodilatadora. A ECA2 também hidrolisa um único aminoácido da angiotensina I, formando a Ang-(1-9), e esse é um peptídeo do substrato da ECA e precursor da Ang-(1-7)<sup>78,79</sup> (Fig. 12.3).

ECA2 não degrada a bradicinina e contrapõe-se às ações vasoconstritoras da ECA ao participar da formação de angiotensinas vasodilatadoras, como a Ang-(1-7), e de sua precursora, a Ang-(1-9)<sup>77,79</sup>. Sua importância foi comprovada com a deleção do gene da ECA2 em camundongos, sendo observado o aumento na incidência de miocardiopatia dilatada com disfunção ventricular esquerda<sup>74,75</sup>. A diminuição na expressão de ECA2 também foi observada nos glomérulos de camundongos *db/db* e em ratos com diabetes induzido por estreptozocina<sup>80,81</sup>. Resultados semelhantes já foram descritos no tecido renal de pacientes diabéticos<sup>82</sup>. Adicionalmente, camundongos com diabetes experimental, ao se submeterem à deleção da ECA2 ou ao tratamento com inibidor dessa enzima (MLN-4760), apresentam piora da albuminúria e da hipertensão arterial<sup>83,84</sup>. A soma desses resultados sugere que os processos fisiopatogênicos da nefropatia diabética dependem da perda do balanço entre a relação ECA/ECA2, favorecendo a maior formação de angiotensina II associada à diminuição da Ang-(1-7).

A expressão da ECA2 foi identificada inicialmente no coração, rins e testículos<sup>73,74</sup>. Estudos posteriores identificaram sua expressão em uma grande variedade de tecidos, incluindo o cérebro<sup>85-87</sup>. A descoberta da existência dessa enzima no sistema nervoso central trouxe maior entendimento sobre os efeitos neurológicos do sistema renina-angiotensina. Embora o mecanismo não esteja totalmente elucidado, há evidências de que a ECA2 e a

Ang-(1-7) estejam envolvidas na regulação da pressão arterial e no controle da função cardíaca pelo sistema nervoso central<sup>88</sup>.

### Vias alternativas de geração de angiotensinas

Indubitavelmente, a ECA é a peptidase que mais contribui para a geração de angiotensina II. Porém, ela não é a única enzima capaz de formar angiotensina II, e a razão para a coexistência de vias alternativas ainda não foi claramente estabelecida<sup>89</sup>.

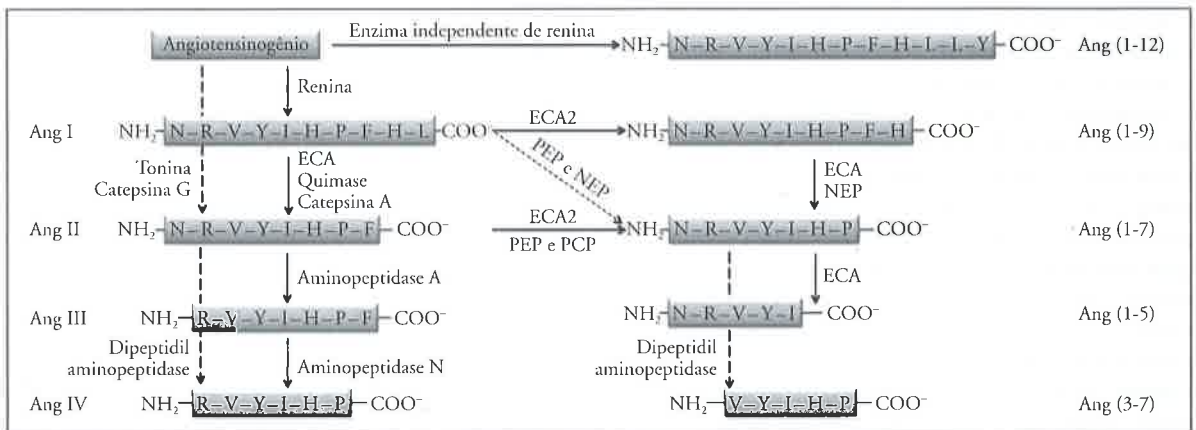
O angiotensinogênio pode ser diretamente clivado em angiotensina II pela ação da catepsina G e da tonina, sem a participação da renina<sup>90</sup>.

A endopeptidase neutra, enzima ancorada à membrana plasmática de vários tipos celulares, incluindo as células renais com borda em escova<sup>91</sup>, cliva as angiotensinas I e 1-9 em Ang-(1-7)<sup>92</sup>.

A Ang-(1-7) também pode ser sintetizada a partir da hidrólise das angiotensinas vasoconstritoras I e II sob a ação enzimática da prolil-endopeptidase<sup>92</sup>.

As aminopeptidases também são enzimas importantes na formação de angiotensinas. A aminopeptidase A é uma enzima capaz de clivar a angiotensina II em III<sup>93</sup>, enquanto a aminopeptidase N hidrolisa a angiotensina III em IV<sup>94</sup>.

A quimase é uma enzima que pode hidrolisar angiotensina I em II e, por essa razão, constitui uma via alternativa de geração de angiotensina II insensível à ação dos fármacos inibidores da ECA<sup>95</sup>. Sua importância parece ser restrita a alguns tecidos e situações patológicas. Estudos farmacológicos recentes demonstram que os níveis de angiotensina II no tecido cardíaco são substancialmente reduzidos com o uso de inibidores de quimase<sup>96-98</sup>. Além disso, a administração de inibidores de quimase



**Figura 12.3 – Vias metabólicas dos peptídeos de angiotensina.** A renina cliva o angiotensinogênio humano no decapeptídeo angiotensina I. As enzimas ECA, quimase e catepsina A convertem angiotensina I em II. As enzimas tonina e catepsina G também podem clivar o angiotensinogênio diretamente em angiotensina II. A angiotensina III (Angio III) é formada pela ação enzimática da aminopeptidase A sobre a angiotensina II, enquanto a angiotensina IV é formada por duas vias distintas: pela ação da aminopeptidase N sobre a angiotensina III ou pela ação da dipeptidil aminopeptidase sobre a angiotensina II. A ECA2, ao atuar enzimaticamente sobre a angiotensina I dá origem à angiotensina (1-9). A angiotensina (1-7) pode ser formada por três diferentes vias: a ECA somática ou a endopeptidase neutra (NEP) clivam a angiotensina (1-9) em angiotensina (1-7); a ação enzimática da prolilendopeptidase (PEP) ou da endopeptidase neutra (NEP) sobre a angiotensina I dão origem à angiotensina (1-7); e a ECA2, a prolilendopeptidase (PEP) ou a prolilcarboxipeptidase (PCP) clivam a angiotensina II em angiotensina (1-7), que pode ser degradada em angiotensina (1-5) pela ação da ECA ou em angiotensina (3-5) pela ação da dipeptidil aminopeptidase.



potencializam o efeito terapêutico do enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca e coronariopatia, sugerindo que a formação de angiotensina II cardíaca seria ECA e quimase-dependentes<sup>99</sup>.

No tecido renal, a quimase também parece desempenhar um papel importante. A deleção do gene da ECA em camundongos resultou em níveis intrarrenais inalterados de angiotensina II, sendo esse efeito atribuído à quimase renal<sup>100</sup>.

Apesar de a importância das vias alternativas responsáveis pela geração de angiotensina II ainda não estar totalmente estabelecida em humanos, sua existência poderia explicar o efeito aditivo observado com a associação de inibidores da ECA e de bloqueadores dos receptores de angiotensina II (AT<sub>1</sub>).

### Angiotensinas e seus receptores

No estudo do sistema renina-angiotensina clássico, a atenção foi durante muitos anos direcionada apenas às angiotensinas I e II. Entretanto, nas duas últimas décadas, novos peptídeos homólogos às angiotensinas I e II foram descobertos, como, por exemplo, as angiotensinas III e IV e as angiotensinas 1-9 e 1-7. O quadro 12.1 resume as ações farmacológicas e os receptores ativados pelas diversas angiotensinas.

### Angiotensinas I, II, III e IV

A angiotensina I liga-se com baixa afinidade ao receptor AT<sub>1</sub> e, por esse motivo, possui menos de 1% da potência da angiotensina II no músculo liso, coração e córtex adrenal.

A angiotensina II é indubitavelmente o principal peptídeo biologicamente ativo do sistema renina-angiotensina. Ela aumenta a pressão arterial por vários mecanismos, incluindo aumento da resistência vascular periférica, da estimulação do sistema nervoso simpático, da secreção de vasopressina e, também, do volume extracelular e do débito cardíaco<sup>101</sup>. A angiotensina II promove

a retenção de sódio e água nos túbulos renais ao atuar diretamente nos receptores AT<sub>1</sub> renais e, indiretamente, ao estimular a secreção adrenal de aldosterona e a secreção hipofisária de vasopressina<sup>101</sup> (Fig. 12.1).

A angiotensina II medeia seus efeitos celulares a partir de dois subtipos de receptores ancorados à membrana plasmática: AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub><sup>102-106</sup>. Outros dois subtipos de receptores de angiotensina II já foram também caracterizados: os receptores AT<sub>3</sub> e AT<sub>4</sub><sup>103-106</sup>.

Os receptores AT<sub>1</sub> pertencem à família de receptores da membrana acoplados à proteína G e, tipicamente, ativam a fosfolipase C. Em humanos, esse subtipo de receptor distribui-se no sistema cardiovascular, renal, endócrino e nervoso. O receptor AT<sub>1</sub> também pode exibir o polimorfismo A1166C, que corresponde à troca de uma adenina por uma citosina na posição 1166. Esse polimorfismo tem sido identificado como um marcador molecular para a predisposição à hipertensão arterial sistêmica<sup>107</sup>.

Soma-se a esses achados os estudos que demonstraram uma heterodimerização de receptores AT<sub>1</sub> com o receptor B<sub>2</sub> de bradicinina. Esses heterodímeros parecem potencializar os efeitos hipertensores *in vivo* da angiotensina II, principalmente em pacientes com pré-eclâmpsia<sup>108,109</sup>.

Ainda acerca da participação do sistema renina-angiotensina na patogênese da pré-eclâmpsia, autoanticorpos que ativam o receptor AT<sub>1</sub> já foram identificados em mulheres com manifestações clínicas de hipertensão e albuminúria<sup>110</sup>.

Além de seu conhecido efeito na pressão arterial, recentemente, tem sido demonstrado que a angiotensina II, via receptor AT<sub>1</sub>, tem importante papel na regulação de genes pró-inflamatórios e na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>111</sup>. Além disto, observou-se que o pré-tratamento de roedores com candesartana antes da indução de um processo inflamatório com lipopolissacarídeos diminuiu a liberação de citocinas inflamatórias,

Quadro 12.1 – Angiotensinas: suas ações biológicas e seus respectivos receptores ativados.

Angiotensinas	Receptores	Efeitos
Angiotensina I	AT <sub>1</sub> , AT <sub>2</sub> , AT <sub>3</sub> , AT <sub>4</sub>	Potência inferior a 1% da angiotensina II
Angiotensina II	AT <sub>1</sub> , AT <sub>2</sub> , AT <sub>3</sub> , AT <sub>4</sub>	↑ Débito cardíaco ↑ Retenção de sódio e água nos túbulos renais ↑ Secreção de aldosterona e vasopressina Vasoconstrição e ↑ da resistência vascular periférica ↑ Atividade do sistema nervoso simpático Hipertrofia e hiperplasia da parede vascular hipertrofia e esclerose do miocárdio e de células mensangiais (nefrosclerose) ↑ Atividade inflamatória e oxidativa
Angiotensina III	AT <sub>1</sub> , AT <sub>2</sub> , AT <sub>3</sub>	↑ Secreção de aldosterona e atividade dipsogênica
Angiotensina IV	Preferencialmente AT <sub>4</sub>	↑ Aprendizado e regulação o fluxo sanguíneo cerebral ↑ Síntese de PAI-1
Angiotensina 1-9	–	Não executa efeitos vasculares Precursora da angiotensina 1-7
Angiotensina 1-7	<i>Mas</i>	Ao atuar no receptor <i>Mas</i> , promove vasodilatação

como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucinas-1 $\beta$  e 6, a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e a ciclo-oxigenase 2 na circulação. Esses achados sugerem que parte dos efeitos benéficos desempenhados pelos antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> sejam secundários à sua ação anti-inflamatória<sup>112</sup>.

Os efeitos da angiotensina II resultam de suas ações combinadas em receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>. A ativação de receptores AT<sub>1</sub> estimula vasoconstrição, hipertrofia e hiperplasia da parede vascular, retenção de sódio, indução da resposta inflamatória, trombótica e fibrótica<sup>107</sup>.

Ao contrário dos receptores AT<sub>1</sub>, a estimulação do receptor AT<sub>2</sub>, por mecanismo ainda desconhecido, antagoniza os efeitos dos receptores AT<sub>1</sub> ao inibir o crescimento celular e induzir à apoptose e à vasodilatação<sup>107</sup>. O receptor AT<sub>2</sub>, que também se acopla à proteína G, possui pequena homologia com os receptores AT<sub>1</sub> (~34%)<sup>104</sup>.

A importância dos receptores AT<sub>2</sub> na regulação da pressão arterial foi demonstrada com a expressão excessiva de receptores AT<sub>2</sub> em células musculares lisas vasculares de camundongos transgênicos. Esses animais não apresentaram resposta hipertensora com as infusões de angiotensina II, diferentemente dos camundongos selvagens. Além disso, em presença do bloqueio de receptores AT<sub>1</sub>, a infusão de angiotensina II reduziu a pressão arterial em ambos os grupos de animais, transgênicos e selvagens. Esses resultados sugerem que os receptores AT<sub>2</sub> regulam a pressão arterial, provavelmente por modular as respostas vasoconstritoras de AT<sub>1</sub><sup>113</sup>.

Infelizmente, nem todos os efeitos mediados pelos receptores AT<sub>2</sub> são benéficos. Paradoxalmente, efeitos pró-inflamatórios promovidos pela indução do fator nuclear *kappa*-B (NF- $\kappa$ B) e efeitos tróficos poderiam desencadear a hipertrofia vascular e cardíaca com a ativação de receptores AT<sub>2</sub><sup>114-116</sup>. Tais observações refletem a complexidade de todas as ações do sistema renina-angiotensina.

Além dos dois receptores previamente descritos, os receptores AT<sub>3</sub> e AT<sub>4</sub> de angiotensina II já foram também identificados. O receptor AT<sub>3</sub> foi identificado na linhagem celular de neuroblastoma neuro 2A. Esse receptor é peptídico-específico, ou seja, reconhece a angiotensina II e tem baixa afinidade pela III<sup>117</sup>. Farmacologicamente, os receptores AT<sub>3</sub> não exibem afinidade por ligantes já conhecidos, como o losartano e o PD 123319 – antagonista de receptores AT<sub>2</sub>. Sabe-se que a ligação de angiotensina II ao receptor AT<sub>3</sub> ativa a guanilato ciclase solúvel ligada à via do óxido nítrico<sup>117,118</sup>.

O receptor AT<sub>4</sub> é definido como sendo um receptor com alta afinidade pelo hexapeptídeo angiotensina IV e baixa afinidade pela II. Esse receptor foi identificado como uma aminopeptidase regulada pela insulina. O receptor AT<sub>4</sub> pode ser encontrado na membrana plasmática de tecidos como cérebro, adrenal, rim, pulmão e coração. A maior concentração desse receptor aparece em estruturas classicamente associadas ao processo cognitivo, sensorial e motor, como neocórtex, hipocampo e cerebelo, além de encontrá-lo em elevada concentração também

nos rins. Até o momento, sabe-se que os receptores AT<sub>4</sub> parecem mediar a secreção do PAI-1 por ação das angiotensinas II, III e IV. A secreção de PAI-1, em níveis fisiológicos, tem o propósito de limitar a formação de plasmína e frear a via fibrinolítica. Por essa razão, sua secreção excessiva parece estar associada a efeitos pró-trombóticos arteriais e distúrbios tromboembólicos venosos<sup>107,119,120</sup>.

A angiotensina III é um peptídeo vasoconstritor menos potente do que a II. Ela também estimula a secreção de aldosterona, tem atividade dipsogênica e é um ativador neuronal. A angiotensina III liga-se aos receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> com a mesma afinidade<sup>121,122</sup>. Embora a angiotensina IV tenha sido aventada como um produto inativo da degradação de angiotensina II, esse hexapeptídeo demonstrou ter efeitos marcantes na memória e no aprendizado de roedores normais, além de reabilitar a memória de modelos experimentais com amnésia. Os efeitos da angiotensina IV no sistema nervoso central são mediados, principalmente, pela sua ação em receptores AT<sub>4</sub><sup>123,124</sup>.

Fisiologicamente, a angiotensina IV regula o fluxo sanguíneo cerebral, atua na proliferação de células endoteliais pulmonares e na estimulação da expressão endotelial do PAI-1<sup>125,126</sup>.

Camundongos transgênicos com expressão crônica de angiotensina IV especificamente no cérebro apresentam concentrações desse peptídeo quatro vezes maior do que os controles, além de desenvolverem hipertensão refratária ao uso de captopril, mas sensível à candesartana. Esse resultado sugere que a elevação crônica de angiotensina IV cerebral pode induzir hipertensão arterial mediada pela ativação de receptores AT<sub>1</sub><sup>127</sup>.

### Angiotensinas 1-9 e 1-7

O nonapeptídeo Ang-(1-9), que não exibe efeitos vasculares, pode ser originado a partir da clivagem enzimática da angiotensina I pela ação da ECA2. Já o heptapeptídeo Ang-(1-7) pode ser formado a partir da clivagem da angiotensina II pela ECA2, ou pela degradação da Ang-(1-9) por meio da ECA<sup>128,129</sup>, ou ainda pela ação de peptidases a partir de angiotensina I e Ang-(1-9).

Inicialmente, acreditava-se que a Ang-(1-7) era um produto inativo do sistema renina-angiotensina. Essa visão começou a ser mudada quando foi demonstrado que a Ang-(1-7), assim como a angiotensina II, promove a secreção neuro-hipofisária de vasopressina<sup>130</sup>. Associado a esse achado, foi observado que a administração de pequenas doses de Ang-(1-7) em animais reduzia a pressão arterial<sup>129,131</sup>.

Atualmente, sabe-se que Ang-(1-7), além da ação vasodilatadora, estimula a natriurese e possui efeito antiproliferativo<sup>129</sup>.

Além disso, a Ang-(1-7) potencializa a ação vasodilatadora da bradicinina, via estimulação da síntese endotelial de óxido nítrico<sup>132</sup>. Possivelmente, o sinergismo existente entre a Ang-(1-7) e a bradicinina seja um outro importante ponto de cruzamento entre o sistema renina-angiotensina e o sistema das cininas.

Os efeitos da Ang-(1-7) são mediados pela sua ligação ao receptor de membrana *Mas*, que é acoplado à proteína G e foi originalmente descrito como sendo um fator envolvido nos mecanismos de tumorigênese, mas que, posteriormente, confirmou-se como um receptor desse heptapeptídeo<sup>133,134</sup>.

No coração, demonstrou-se que a ativação do receptor *Mas* pela Ang-(1-7) opõe-se a muitas ações mediadas pelo receptor AT<sub>1</sub> (vasoconstrição, hipertrofia e fibrose), melhorando a função cardíaca e atenuando o remodelamento tecidual promovido pela angiotensina II<sup>135</sup>. É interessante observar que o receptor *Mas* também está envolvido na regulação metabólica, pois sua deleção em camundongos induziu a dislipidemia, aumento nos níveis de insulina e leptina, aumento de 50% no índice de massa corporal, intolerância à glicose associada à insensibilidade à insulina<sup>136</sup>.

Por ser um contrarregulador do sistema renina-angiotensina, o desenvolvimento de agonistas do receptor *Mas* pode ser, futuramente, uma nova ferramenta a ser utilizada na modulação deste sistema. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o AVE 0991, um agonista não peptídico de *Mas*, mimetiza os efeitos da Ang-(1-7)<sup>137</sup>, efeitos esses que podem ser abolidos pelo uso de antagonistas de *Mas* ou com a administração de AVE 0991 em camundongos com deleção de *Mas*<sup>137</sup>. Novos estudos com AVE 0991 em modelos experimentais de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e insuficiência renal poderão definir melhor a importância do receptor *Mas* na fisiopatogenia dessas doenças.

De qualquer forma, o entendimento dessa nova via demonstrou a existência de vias regulatórias que compõem a homeostase do sistema renina-angiotensina, ou seja, a coexistência de ações vasoconstritoras/proliferativas e/ou vasodilatadoras/antiproliferativas dependentes do balanço ECA/ECA2. Dessa forma, aumento na razão ECA/ECA2 acarreta maior geração de angiotensina II e maior catabolismo de Ang-(1-7), favorecendo a vasoconstrição e o surgimento de efeitos deletérios (ver Fig. 11.1). Ao contrário, diminuição na razão ECA/ECA2 reduz os níveis de angiotensina II e aumenta a Ang-(1-7), promovendo a vasodilatação e diversos efeitos benéficos.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA TECIDUAL

Durante vários anos, acreditou-se que o sistema renina-angiotensina era um conjunto de reações enzimáticas de caráter exclusivamente intravascular, cujo objetivo primordial seria modular alterações hemodinâmicas sistêmicas.

Todavia, recentes descobertas sugerem que a biosíntese das angiotensinas podem também acontecer fora da circulação sistêmica, dentro do interstício e, talvez, até mesmo dentro das células. Evidências experimentais apontam para diversos tipos celulares que contêm os componentes do sistema renina-angiotensina e que, provavelmente, poderiam sintetizar angiotensinas *in loco*.

A identificação dos peptídios truncados de angiotensina com efeitos biológicos, os diversos subtipos de receptores de angiotensinas que ativam vias de sinalização celulares e a identificação de receptores de (pró)-renina na superfície celular são apenas recentes observações que fortalecem a ideia de haver biossíntese tecidual de angiotensinas<sup>64</sup>.

Uma vez que inúmeras células expressam a ECA, existem evidências de que a síntese de angiotensina II e, possivelmente, seus análogos poderiam ser iniciados pela captação celular de renina e/ou angiotensinogênio da circulação sistêmica. Esse mecanismo explicaria a presença de angiotensina II no coração, nos vasos sanguíneos periféricos, rim, cérebro, adrenal, hipófise, tecido adiposo, testículos, ovários e pele<sup>64</sup>.

Diversas outras serinoproteases – tonina, quimase, catepsina G – poderiam também contribuir na formação de angiotensina II no sistema renina-angiotensina tecidual<sup>138-140</sup>.

Nos últimos anos, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina tecidual tem sido proposta como sendo, talvez, a mais importante via para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em relação à geração intravascular de angiotensina II<sup>141</sup>.

No coração, por exemplo, em condições fisiológicas, a função do sistema renina-angiotensina tecidual seria a manutenção do balanço celular estabelecido entre a inibição e a indução do crescimento celular diante das respostas adaptativas de estiramento das fibras cardíacas. A maioria das angiotensinas II presente no tecido cardíaco parece ser produzida a partir da síntese local de angiotensina I, e não por captação da circulação sistêmica, como se pensava anteriormente. A possibilidade de a (pró)-renina ser sintetizada no tecido cardíaco é mínima, uma vez que sua expressão é limitada ao rim, à adrenal e à hipófise<sup>4</sup>. Por outro lado, sua captação pelos cardiomiócitos, a partir dos receptores M6P/IGF2R, já está bem estabelecida, apesar de que ainda não está totalmente elucidado se a captação estaria envolvida no metabolismo ou na ativação do sistema renina-angiotensina<sup>64,142,143</sup>.

O sistema renina-angiotensina tecidual não ocorre somente no coração, no qual a angiotensina II promove hipertrofia dos cardiomiócitos, proliferação de fibroblastos e remodelamento cardíaco<sup>141</sup>. As disfunções endoteliais também são atribuídas à hiperatividade do sistema renina-angiotensina tecidual, especialmente com a participação da ECA. A ativação da ECA vascular pode alterar outras funções, incluindo crescimento de células musculares lisas da vasculatura, inflamação e reações oxidativas na parede vascular. A produção de espécies oxidativas – superóxido e peróxido de hidrogênio – é aumentada pela angiotensina II, e essas reações estão associadas a inflamação, aterosclerose, hipertrofia, remodelamento vascular e angiogênese<sup>141,142</sup>.

Admiraal *et al* (1999) relataram a captação de pró-renina, a partir dos receptores M6P/IGF2R, em cultura de células endoteliais umbilicais humanas<sup>144</sup>. Alguns anos depois, van den Eijnden *et al* (2002) propuseram que a



(pró)-renina e o angiotensinogênio penetram no interstício celular por difusão, gerando a angiotensina II intersticial a partir da ECA localizada na membrana basolateral das células endoteliais<sup>145</sup>. Apesar das divergências existentes quanto ao método de transporte celular, a observação de que a pró-renina e outros componentes do sistema renina-angiotensina seriam capturados por células endoteliais contribuiu para o entendimento do sistema renina-angiotensina tecidual.

Um bom exemplo da atuação tecidual desse sistema são os estudos realizados no sistema nervoso central. Embora a angiotensina II sistêmica possa afetar as funções neurológicas em sítios específicos, o sistema nervoso central é protegido do sistema renina-angiotensina intravascular pela barreira hematoencefálica. Sendo assim, a síntese tecidual de angiotensina II tem sido proposta como um mecanismo fundamental para o controle da pressão arterial central<sup>142</sup>. O tecido encefálico de ratos hipertensos, por exemplo, demonstram maior atividade da renina cerebral, maior expressão de mRNA da pró-renina, angiotensinogênio e receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> do que o tecido nervoso de ratos normotensos<sup>146,147</sup>. A inibição seletiva de receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> cerebrais reduz a pressão arterial central em ratos hipertensos, o que corrobora a importância desses subtipos de receptores no sistema renina-angiotensina cerebral<sup>142</sup>. Ademais, a administração direta de angiotensina II no cérebro promove o aumento da pressão arterial sistêmica a partir de uma combinação de efeitos: secreção de vasopressina, ativação do sistema nervoso simpático e inibição de barorreflexos<sup>148</sup>. Soma-se a isso a observação de que animais transgênicos com inibição permanente da síntese de angiotensinogênio cerebral apresentam redução significativa da pressão sistólica quando comparada ao grupo controle<sup>149,150</sup>.

Um outro tecido que merece atenção, no que se refere ao sistema renina-angiotensina tecidual, é a glândula adrenal. Todos os componentes do sistema renina-angiotensina estão presentes no córtex adrenal, incluindo a pró-renina<sup>64</sup>. O mRNA da pró-renina e do angiotensinogênio foram identificados na glândula adrenal e a formação de angiotensina II foi demonstrada nas células da zona glomerular<sup>151</sup>. Cerca de 90% da atividade de renina adrenal está localizada na zona glomerulosa e mais de 90% da angiotensina II adrenal é formada nesse tecido<sup>151</sup>. Modelos animais demonstraram que a restrição de sódio eleva os níveis adrenais de renina e aldosterona, independentemente dos níveis plasmáticos ou renais de renina. Além disso, a nefrectomia bilateral – que diminui os níveis de renina cardíaco e vascular – não reduz os níveis de renina adrenal em animais experimentais. Esses

resultados sustentam a hipótese de síntese de (pró)-renina extrarrenal e, conseqüentemente, de angiotensina II na glândula adrenal<sup>152</sup>.

## EFEITO FARMACOLÓGICO DO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Inúmeros estudos comprovaram a eficácia terapêutica do bloqueio do sistema renina-angiotensina no tratamento das diferentes doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, nefrosclerose, doença isquêmica cerebral, entre outras<sup>9</sup>. Há algumas décadas, acreditava-se que esses efeitos dependiam basicamente da diminuição da geração de angiotensina II plasmática ou tecidual. No entanto, considerando as diversas vias que compõem o sistema renina-angiotensina, hoje está claro que a inibição da renina ou da ECA e o bloqueio do receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina II proporcionam efeitos que sobrepõem a diminuição dos níveis desta, uma vez que a intervenção no sistema com os medicamentos atuais pode redirecionar a síntese para outras angiotensinas como a Ang-(1-7) ou o aumento da geração de bradicinina e óxido nítrico (Fig. 12.3 e Quadro 12.2)<sup>92</sup>.

Vários estudos já demonstraram que o aumento dos níveis de bradicinina e Ang-(1-7) se somam ao efeito hipotensor mediado pela inibição da ECA ou pelo bloqueio do receptor AT<sub>1</sub><sup>92,153</sup>. A inibição de ECA, além de aumentar os níveis de bradicinina ao diminuir sua degradação, promoverá acúmulo de angiotensina I, que, por sua vez, poderá ser convertida em Ang-(1-7) por ação de endopeptidases. Por outro lado, o bloqueio dos receptores AT<sub>1</sub> levará ao acúmulo de angiotensina II que, por ação da ECA2, poderá ser transformada em Ang-(1-7). Ademais, o excesso de angiotensina II não convertida em Ang-(1-7) pode estimular a formação de óxido nítrico via receptor AT<sub>2</sub>, potencializando ações opostas àquelas mediadas pela angiotensina II em AT<sub>1</sub><sup>92</sup>. Ao contrário dessas duas classes medicamentosas, os inibidores de renina bloqueiam a cascata do sistema renina-angiotensina logo no início, diminuindo a geração de angiotensina I e, conseqüentemente, de várias outras angiotensinas, incluindo a Ang-(1-7) (Quadro 12.2). Contudo, é importante lembrar que os inibidores da ECA, os antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> ou até mesmo outros fármacos hipotensores, como os diuréticos, promovem o aumento da atividade plasmática de (pró)-renina, o que parece exercer algum efeito deletério, uma vez que a associação de alisquirreno ao tratamento de pacientes hipertensos potencializa o efeito hipotensor da hidroclorotiazida, ramipril e irbesartana<sup>154</sup>.

**Quadro 12.2** – Efeito das diferentes classes medicamentosas de inibidores/bloqueadores farmacológicos do sistema renina-angiotensina sobre os níveis de pró-renina e renina ((pró)-renina), bradicinina, Ang-(1-7) e atividade de AT.

Classe	(Pró)-renina	Bradicinina	Ang-(1-7)	Atividade de AT <sub>2</sub>	Atividade de (P)RR
Inibidor de renina	↑↑↑↑	?	↓↓	↓↓↓	↓/↑?
Inibidor de ECA	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓/↑?
Bloqueador AT <sub>1</sub>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓/↑?



A descoberta do receptor de (pró)-renina trouxe novas reflexões acerca do bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina. Sabe-se que, independente do tipo de bloqueio, seja aquele mediado pelo inibidor de renina ou da ECA ou ainda pelo antagonismo do receptor  $AT_1$ , os níveis plasmáticos de (pró)-renina aumentam significativamente e as consequências desse incremento ainda são desconhecidas. Como referido anteriormente, alguns estudos sugerem que a (pró)-renina inibe a expressão do seu próprio receptor (P)RR por um mecanismo de *feedback* negativo<sup>44</sup> e, por essa razão, o aumento dos níveis de (pró)-renina poderia inibir a expressão do seu receptor. Assim, teoricamente, mesmo havendo excesso de (pró)-renina secundária ao bloqueio do sistema renina-angiotensina, não haveria estimulação do receptor (P)RR. Entretanto, esses achados são controversos, pois em modelos animais com expressão excessiva de (pró)-renina – hipertensão arterial renovascular experimental: 2 rins, 1 clipe – observa-se o aumento da expressão do receptor (P)RR<sup>45</sup>. O mesmo ocorre em pacientes diabéticos com níveis elevados de pró-renina, nos quais não se observa diminuição da expressão de (P)RR<sup>155</sup>. Dessa forma, o aumento dos níveis de (pró)-renina poderia, de certa forma, antagonizar alguns dos efeitos benéficos dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina. O desenvolvimento de animais com deleção do receptor (P)RR ou o uso de antagonistas não peptídios mais potentes de (P)RR poderá elucidar melhor essa questão.

Um aspecto interessante que tem atraído vários grupos que se dedicam aos desenhos de novas drogas é o desenvolvimento de um inibidor de renina que funcione, ao mesmo tempo, como antagonista de (P)RR. Essa molécula poderia diminuir a geração das angiotensinas II e, concomitantemente, bloquear a ativação do receptor (P)RR pela (pró)-renina. Essa nova classe farmacológica representaria um grande impacto no tratamento de doenças cardiovasculares graças a sua dupla função: inibidor de renina e antagonista indireto do (P)RR.

## CONCLUSÃO

Passados 110 anos da descoberta da renina, muitas informações acerca do sistema renina-angiotensina foram obtidas. Possivelmente, a mais significativa delas refere-se à importância desse complexo sistema na fisiopatogenia de doenças cardiovasculares e renais. A evolução natural dessas doenças mudou de forma considerável após o desenvolvimento de inibidores do sistema renina-angiotensina. Hoje, os fármacos inibidores de renina, da ECA e os antagonistas do receptor  $AT_1$  ocupam um grande espaço na terapêutica de inúmeras doenças do sistema cardiovascular. No entanto, várias questões ainda permanecem em aberto. Qual o papel das diversas angiotensinas na fisiopatogenia dessas doenças, incluindo nos pacientes que usam inibidores do sistema renina-angiotensina? Em quais situações patológicas o bloqueio do receptor de (pró)-renina poderia trazer benefícios adicio-

nais? É necessário definir se os bloqueadores dos receptores de (pró)-renina teriam efeito terapêutico adicional aos demais inibidores do sistema. Além disso, é possível que agonistas específicos do receptor  $Mas$ , ou mesmo da ECA2, possam ter efeitos terapêuticos isolados ou, ainda, potencializar o efeito dos inibidores da ECA ou dos antagonistas de  $AT_1$ . Outrossim, é necessário investigar o papel de cada componente do sistema renina-angiotensina no núcleo das células, inclusive a possível participação dessas moléculas na regulação da transcrição de genes envolvidos na aterosclerose, inflamação ou geração de oxidantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Phillips MI, Schmidt-Ott KM. The Discovery of Renin 100 Years Ago. *News Physiol Sci* 1999; 14: 271-274.
2. Tigerstedt R, Bergman P. Niere und Kreislauf. *Arch Physiol* 1898; 8: 223-271.
3. Neves F, Campos A. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. In Ribeiro AB, Plavnik FL (eds). *Atualização em Hipertensão Arterial – Clínica, Diagnóstica e Terapêutica*, 2ª ed. Atheneu: São Paulo, 2007, pp 92-103.
4. Reudellhuber T, Catanzaro DP. Molecular biology of renin and regulation of its gene. In Singh AK, Williams GH (eds). *Textbook of Nephro-Endocrinology*, Elsevier: New York, 2009, pp 135-145.
5. von Lutterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE *et al*. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation* 1994; 89: 458-470.
6. Hsueh WA, Do YS, Wang PH. Observations on the renal processing and sorting of prorenin. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 1327-1330.
7. Pratt RE, Carleton JE, Richie JP *et al*. Human renin biosynthesis and secretion in normal and ischemic kidneys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7837-7840.
8. Hori H, Yoshino T, Ishizuka Y *et al*. Role of N-linked oligosaccharides attached to human renin expressed in COS cells. *FEBS Lett* 1988; 232: 391-394.
9. Carey R, Padia S. Physiology and regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. In Singh AK, Williams GH (eds). *Textbook of Nephro-Endocrinology*, Elsevier: New York, 2009, pp 147-165.
10. Baxter JD, James MN, Chu WN *et al*. The molecular biology of human renin and its gene. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 493-501.
11. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro) renin receptor. *Hypertension* 2005; 46: 1069-1076.
12. Derckx FH, Schalekamp MA. Human prorenin: pathophysiology and clinical implications. *Clin Exp Hypertens A* 1988; 10: 1213-1225.
13. Sealey JE, Glorioso N, Itozkovitz J *et al*. Prorenin as a reproductive hormone. New form of the renin system. *Am J Med* 1986; 81: 1041-1046.
14. Hirose S, Kim S, Miyazaki H *et al*. In vitro biosynthesis of human renin and identification of plasma inactive renin as an activation intermediate. *J Biol Chem* 1985; 260: 16400-16405.
15. Neves FA, Duncan KG, Baxter JD. Cathepsin B is a prorenin processing enzyme. *Hypertension* 1996; 27: 514-517.
16. Almeida PC, Oliveira V, Chagas JR *et al*. Hydrolysis by cathepsin B of fluorescent peptides derived from human prorenin. *Hypertension* 2000; 35: 1278-1283.
17. Kurtz A, Wagner C. Cellular control of renin secretion. *J Exp Biol* 1999; 202: 219-225.
18. Persson PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol* 2003; 552: 667-671.
19. Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol* 2008; 93: 557-563.

20. Nguyen G, Delarue F, Burckle C *et al.* Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-1427.
21. van Kesteren CA, Danser AH, Derckx FH *et al.* Mannose 6-phosphate receptor-mediated internalization and activation of prorenin by cardiac cells. *Hypertension* 1997; 30: 1389-1396.
22. Kornfeld S. Structure and function of the mannose 6-phosphate/insulinlike growth factor II receptors. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 307-330.
23. Kang JX, Li Y, Leaf A. Mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor-II receptor is a receptor for retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13671-13676.
24. Saris JJ, Derckx FH, De Bruin RJ *et al.* High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1706-1715.
25. van den Eijnden MM, Saris JJ, de Bruin RJ *et al.* Prorenin accumulation and activation in human endothelial cells: importance of mannose 6-phosphate receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 911-916.
26. Saris JJ, van den Eijnden MM, Lamers JM *et al.* Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39: 573-577.
27. Danser AH. (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 74-78.
28. Nguyen QT, Schroeder LF, Mank M *et al.* An in vivo biosensor for neurotransmitter release and in situ receptor activity. *Nat Neurosci* 2010; 13: 127-132.
29. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J *et al.* Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-113.
30. Huang Y, Noble NA, Zhang J *et al.* Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007; 72: 45-52.
31. Zhang J, Noble N, Border PW *et al.* Receptor-dependent prorenin activation and induction of PAI-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E810-E819.
32. Saris JJ, t Hoen PA, Garrelds IM *et al.* Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension* 2006; 48: 564-571.
33. Nurun NA, Uddin NM, Nakagawa T *et al.* Role of "handle" region of prorenin prosegment in the non-proteolytic activation of prorenin by binding to membrane anchored (pro)renin receptor. *Front Biosci* 2007; 12: 4810-4817.
34. Nabi AH, Biswas KB, Nakagawa T *et al.* 'Decoy peptide' region (RIFLKRMPST) of prorenin prosegment plays a crucial role in prorenin binding to the (pro)renin receptor. *Int J Mol Med* 2009; 24: 83-89.
35. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y *et al.* Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004; 114: 1128-1135.
36. Matavelli LC, Huang J, Siragy HM. (Pro)renin receptor contributes to diabetic nephropathy through enhancing renal inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 277-282.
37. Satofuka S, Ichihara A, Nagai N *et al.* (Pro)renin receptor-mediated signal transduction and tissue renin-angiotensin system contribute to diabetes-induced retinal inflammation. *Diabetes* 2009; 58: 1625-1633.
38. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T *et al.* Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 894-900.
39. Susic D, Zhou X, Frohlich ED *et al.* Cardiovascular effects of prorenin blockade in genetically spontaneously hypertensive rats on normal and high-salt diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H1117-H1121.
40. Muller DN, Klanke B, Feldt S *et al.* (Pro)renin receptor peptide inhibitor "handle-region" peptide does not affect hypertensive nephrosclerosis in Goldblatt rats. *Hypertension* 2008; 51: 676-681.
41. Feldt S, Batenburg WW, Mazak I *et al.* Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008; 51: 682-688.
42. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM *et al.* Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985; 312: 1412-1417.
43. Funke-Kaiser H, Zollmann FS, Scheffé JH, Unger T *et al.* Signal transduction of the (pro)renin receptor as a novel therapeutic target for preventing end-organ damage. *Hypertens Res* 2010; 33: 98-104.
44. Scheffé JH, Menk M, Reinemund J *et al.* A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ Res* 2006; 99: 1355-1366.
45. Krebs C, Hamming I, Sadaghiani S *et al.* Antihypertensive therapy upregulates renin and (pro)renin receptor in the clipped kidney of Goldblatt hypertensive rats. *Kidney Int* 2007; 72: 725-730.
46. Hirose T, Mori N, Totsune K *et al.* Gene expression of (pro)renin receptor is upregulated in hearts and kidneys of rats with congestive heart failure. *Peptides* 2009; 30: 2316-2322.
47. Burckle CA, Jan Danser AH, Muller DN *et al.* Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006; 47: 552-556.
48. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M *et al.* Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1789-1795.
49. Ramsler J, Abidi FE, Burckle CA *et al.* A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1019-1027.
50. Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A *et al.* Possible roles of human (pro)renin receptor suggested by recent clinical and experimental findings. *Hypertens Res* 2010; 33: 177-180.
51. Cousin C, Bracquart D, Contrepas A *et al.* Soluble form of the (pro)renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma. *Hypertension* 2009; 53: 1077-1082.
52. Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocr Rev* 1997; 18: 662-677.
53. Morgan L, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 1211-1222.
54. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 9-20.
55. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA *et al.* The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 1995; 95: 948-953.
56. Sraessen JA, Kuznetsova T, Wang JG *et al.* M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens* 1999; 17: 9-17.
57. Katsuya T, Koike G, Yee TW *et al.* Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1600-1603.
58. Kamitani A, Rakugi H, Higaki J *et al.* Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis. *Hypertension* 1995; 25: 950-953.
59. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F *et al.* Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension* 2001; 38: 110-115.
60. Zafarmand MH, van der Schouw YT, Grobbee DE *et al.* The M235T polymorphism in the AGT gene and CHD risk: evidence of a Hardy-Weinberg equilibrium violation and publication bias in a meta-analysis. *PLoS One* 2008; 3: e2533.
61. Corvol P, Michaud A, Soubrier F *et al.* Recent advances in knowledge of the structure and function of the angiotensin I converting enzyme. *J Hypertens Suppl* 1995; 13: S3-10.

62. Wei L, Alhenc-Gelas F, Corvol P *et al.* The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme are both catalytically active. *J Biol Chem* 1991; **266**: 9002-9008.
63. Michaud A, Williams TA, Chauvet MT *et al.* Substrate dependence of angiotensin I-converting enzyme inhibition: captopril displays a partial selectivity for inhibition of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline hydrolysis compared with that of angiotensin I. *Mol Pharmacol* 1997; **51**: 1070-1076.
64. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; **24**: 261-271.
65. Thurman JM, Schrier RW. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on blood pressure and the kidney. *Am J Med* 2003; **114**: 588-598.
66. Bader M. Molecular interactions of vasoactive systems in cardiovascular damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; **38**(Suppl 2): S7-9.
67. Ignjacev-Lazich I, Kintsurashvili E, Johns C *et al.* Angiotensin-converting enzyme regulates bradykinin receptor gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **289**: H1814-1820.
68. Casarini DE, Plavinik FL, Zanella MT *et al.* Angiotensin converting enzymes from human urine of mild hypertensive untreated patients resemble the N-terminal fragment of human angiotensin I-converting enzyme. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; **33**: 75-85.
69. Tiret L, Rigat B, Visvikis S *et al.* Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; **51**: 197-205.
70. Sayed-Tabatabaci FA, Oostrra BA, Isaacs A *et al.* ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006; **98**: 1123-1133.
71. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F *et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; **86**: 1343-1346.
72. Kohlstedt K, Brandes RP, Muller-Esterl W *et al.* Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ Res* 2004; **94**: 60-67.
73. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R *et al.* A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; **275**: 33238-33243.
74. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; **87**: E1-9.
75. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; **417**: 822-828.
76. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ *et al.* Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004; **383**: 45-51.
77. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL *et al.* ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallopeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; **80**: 346-353.
78. Vickers C, Hales P, Kaushik V *et al.* Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; **277**: 14838-14843.
79. Ingelfinger JR. Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; **18**: 79-84.
80. Soler MJ, Wysocki J, Batlle D. Angiotensin-converting enzyme 2 and the kidney. *Exp Physiol* 2008; **93**: 549-556.
81. Ye M, Wysocki J, William J *et al.* Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 3067-3075.
82. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M *et al.* Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 2008; **51**: 613-623.
83. Tikellis C, Bialkowski K, Pete J *et al.* ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; **57**: 1018-1025.
84. Soler MJ, Wysocki J, Ye M *et al.* ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *Kidney Int* 2007; **72**: 614-623.
85. Igase M, Strawn WB, Gallagher PE *et al.* Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **289**: H1013-1019.
86. Sakima A, Averill DB, Gallagher PE *et al.* Impaired heart rate baroreflex in older rats: role of endogenous angiotensin-(1-7) at the nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 2005; **46**: 333-340.
87. Doobay ME, Talman LS, Obr TD *et al.* Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; **292**: R373-381.
88. Feng Y, Xia H, Santos RA *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2: a new target for neurogenic hypertension. *Exp Physiol* 2010; **95**: 601-606.
89. Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczko W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol* 2006; **57**: 529-539.
90. Phillips MI, Speakman EA, Kimura B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems. *Regul Pept* 1993; **43**: 1-20.
91. Kerr MA, Kenny AJ. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. *Biochem J* 1974; **137**: 477-488.
92. Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000; **91**: 45-62.
93. Healy DP, Wilk S. Localization of immunoreactive glutamyl aminopeptidase in rat brain. II. Distribution and correlation with angiotensin II. *Brain Res* 1993; **606**: 295-303.
94. Reaux A, de Mota N, Zini S *et al.* PC18, a specific aminopeptidase N inhibitor, induces vasopressin release by increasing the half-life of brain angiotensin III. *Neuroendocrinology* 1999; **69**: 370-376.
95. Mangiavane ML, Rauch AL, MacAndrew JT *et al.* Vasoconstrictor action of angiotensin I-converting enzyme and the synthetic substrate (Pro11,D-Ala12)-angiotensin I. *Hypertension* 1994; **23**: 857-860.
96. Takai S, Yuda A, Jin D *et al.* Inhibition of chymase reduces vascular proliferation in dog grafted veins. *FEBS Lett* 2000; **467**: 141-144.
97. Takai S, Jin D, Nishimoto M *et al.* Oral administration of a specific chymase inhibitor, NK3201, inhibits vascular proliferation in grafted vein. *Life Sci* 2001; **69**: 1725-1732.
98. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E *et al.* Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation* 2001; **104**: 750-752.
99. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE *et al.* Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1056-1061.
100. Wei CC, Tian B, Perry G *et al.* Differential ANG II generation in plasma and tissue of mice with decreased expression of the ACE gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **282**: H2254-2258.
101. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; **52**: 11-34.
102. Miura S, Saku K, Karnik SS. Molecular analysis of the structure and function of the angiotensin II type 1 receptor. *Hypertens Res* 2003; **26**: 937-943.
103. Kambayashi Y, Bardhan S, Takahashi K *et al.* Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem* 1993; **268**: 24543-24546.



104. Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M *et al.* Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* 1993; 268: 24539-24542.
105. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK *et al.* Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991; 351: 233-236.
106. Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S *et al.* Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature* 1991; 351: 230-233.
107. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T *et al.* International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-472.
108. AbdAlla S, Lother H, el Massiery A *et al.* Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7: 1003-1009.
109. AbdAlla S, Lother H, Quitterer U. AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. *Nature* 2000; 407: 94-98.
110. Dechend R, Muller DN, Wallukat G *et al.* Activating auto-antibodies against the AT1 receptor in preeclampsia. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 61-65.
111. Sanchez-Lemus E, Benicky J, Pavel J *et al.* In vivo angiotensin II AT1 receptor blockade selectively inhibits LPS-induced innate immune response and ACTH release in rat pituitary gland. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 945-957.
112. Sanchez-Lemus E, Benicky J, Pavel J *et al.* Angiotensin II AT1 blockade reduces the lipopolysaccharide-induced innate immune response in rat spleen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R1376-1384.
113. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H *et al.* Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999; 104: 925-935.
114. Cao Z, Dean R, Wu L *et al.* Role of angiotensin receptor subtypes in mesenteric vascular proliferation and hypertrophy. *Hypertension* 1999; 34: 408-414.
115. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 635-640.
116. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M *et al.* Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86: 1266-1272.
117. Chaki S, Inagami T. Identification and characterization of a new binding site for angiotensin II in mouse neuroblastoma neuro-2A cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 388-394.
118. Chaki S, Inagami T. New signaling mechanism of angiotensin II in neuroblastoma neuro-2A cells: activation of soluble guanylyl cyclase via nitric oxide synthesis. *Mol Pharmacol* 1993; 43: 603-608.
119. Chai SY, Fernando R, Peck G *et al.* The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2728-2737.
120. Huber K, Christ G, Wojta J *et al.* Plasminogen activator inhibitor type-1 in cardiovascular disease. Status report 2001. *Thromb Res* 2001; 103 Suppl 1: S7-19.
121. Li Q, Feenstra M, Pfaffendorf M *et al.* Comparative vasoconstrictor effects of angiotensin II, III, and IV in human isolated saphenous vein. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 451-456.
122. Blair-West JR, Coghlan JB, Denton DA *et al.* A dose-response comparison of the actions of angiotensin II and angiotensin III in sheep. *J Endocrinol* 1980; 87: 409-417.
123. Albiston AL, Mustafa T, McDowall SG *et al.* AT4 receptor is insulin-regulated membrane aminopeptidase: potential mechanisms of memory enhancement. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 72-77.
124. Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25: 96-124.
125. Li YD, Block ER, Patel JM. Activation of multiple signaling modules is critical in angiotensin IV-induced lung endothelial cell proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L707-716.
126. Mustafa T, Lee JH, Chai SY *et al.* Bioactive angiotensin peptides: focus on angiotensin IV. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: 205-210.
127. Lochard N, Thibault G, Silversides DW *et al.* Chronic production of angiotensin IV in the brain leads to hypertension that is reversible with an angiotensin II AT1 receptor antagonist. *Circ Res* 2004; 94: 1451-1457.
128. Greene LJ, Spadaro AC, Martins AR *et al.* Brain endo-oligopeptidase B: a post-proline cleaving enzyme that inactivates angiotensin I and II. *Hypertension* 1982; 4: 178-184.
129. Santos RA, Ferreira AJ, Simoes ESAC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008; 93: 519-527.
130. Schiavone MT, Santos RA, Brosnihan KB *et al.* Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4095-4098.
131. Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RA *et al.* Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol* 1989; 257: H324-329.
132. Sampaio WO, Souza dos Santos RA, Faria-Silva R *et al.* Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension* 2007; 49: 185-192.
133. Jackson TR, Blair LA, Marshall J *et al.* The mas oncogene encodes an angiotensin receptor. *Nature* 1988; 335: 437-440.
134. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C *et al.* Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8258-8263.
135. Santos RA, Castro CH, Gava E *et al.* Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knock-out mice. *Hypertension* 2006; 47: 996-1002.
136. Santos SH, Fernandes LR, Mario EG *et al.* Mas deficiency in FVB/N mice produces marked changes in lipid and glycemic metabolism. *Diabetes* 2008; 57: 340-347.
137. Wiemer G, Dobrucki LW, Louka FR *et al.* AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1-7) on the endothelium. *Hypertension* 2002; 40: 847-852.
138. Ihara M, Urata H, Kinoshita A *et al.* Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension* 1999; 33: 1399-1405.
139. Urata H, Healy B, Stewart RW *et al.* Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-890.
140. Wolny A, Clozel JP, Rein J *et al.* Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circ Res* 1997; 80: 219-227.
141. Pagliaro P, Penna C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 77-87.
142. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
143. Danser AH, van Kats JP, Admiraal PJ *et al.* Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994; 24: 37-48.
144. Admiraal PJ, van Kesteren CA, Danser AH *et al.* Uptake and proteolytic activation of prorenin by cultured human endothelial cells. *J Hypertens* 1999; 17: 621-629.
145. van den Eijnden MM, de Bruin RJ, de Wit E *et al.* Transendothelial transport of renin-angiotensin system components. *J Hypertens* 2002; 20: 2029-2037.
146. Nishii T, Moriguchi A, Morishita R *et al.* Angiotensinogen gene-activating elements regulate blood pressure in the brain. *Circ Res* 1999; 85: 257-263.



147. Han NL, Sim MK. Hypothalamic angiotensin receptor subtypes in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1998; 275: H703-709.
148. Luoh HF, Chan SH. Participation of AT1 and AT2 receptor subtypes in the tonic inhibitory modulation of baroreceptor reflex response by endogenous angiotensins at the nucleus tractus solitarius in the rat. *Brain Res* 1998; 782: 73-82.
149. Baltatu O, Silva JA, Jr., Ganten D *et al.* The brain renin-angiotensin system modulates angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2000; 35: 409-412.
150. Schinke M, Baltatu O, Bohm M *et al.* Blood pressure reduction and diabetes insipidus in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3975-3980.
151. Mulrow PJ, Franco-Saenz R. The adrenal renin-angiotensin system: a local hormonal regulator of aldosterone production. *J Hypertens* 1996; 14: 173-176.
152. van Kats JP, Chai W, Duncker DJ *et al.* Adrenal angiotensin: origin and site of generation. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1104-1110.
153. Iyer SN, Yamada K, Diz DI *et al.* Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) during chronic blockade of the renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 109-117.
154. O'Brien E, Barton J, Nussberger J *et al.* Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276-284.
155. Takemitsu T, Ichihara A, Kaneshiro Y *et al.* Association of (pro) renin receptor mRNA expression with angiotensin-converting enzyme mRNA expression in human artery. *Am J Nephrol* 2009; 30: 361-370.

**Nefrologia Intensiva/Intervencionista**



## CUIDADOS RENAIIS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Nilzete Liberato Bresolin

Julio Toporovski



### INTRODUÇÃO

Os pacientes gravemente enfermos frequentemente são suscetíveis a inúmeras condições que podem levar ao comprometimento renal traduzido por insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, tubulopatias isoladas e, até mesmo, síndrome nefrótica (por uso de drogas, nefrotóxicas ou a agentes infecciosos)<sup>1,2</sup>. A insuficiência renal aguda engloba uma família de síndromes que se caracteriza por interrupção abrupta e, na maioria das vezes, em crianças é reversível<sup>1,2</sup>.

### TERMINOLOGIA

Em relação à terminologia para definir insuficiência renal aguda é importante observar que há mais de 30 definições publicadas na literatura. Este fato impede a comparação racional de estudos que avaliam estratégias para a prevenção e tratamento da insuficiência renal aguda e limita a generalização de dados gerados em centros únicos para a estratificação de pacientes com base na gravidade da doença. Assim, recentemente, um grupo de estudo da Sociedade Americana de Nefrologia<sup>3</sup> publicou uma recomendação para que se substituísse o termo insuficiência renal aguda por lesão renal aguda. Tal recomendação tem por base em uma classificação que utiliza o critério da taxa de filtração glomerular e o critério do débito urinário (o pior dentre os dois) para definir três níveis crescentes de disfunção renal: (*Risk*) Risco, (*Injury*) Lesão e (*Failure*) Insuficiência, além de dois critérios clínicos evolutivos: (*Lost*) perda da função renal e (*End*) fase final de doença renal resultando na sigla RIFLE. Perda da função renal (*Lost*) é definida como a necessidade de terapia de substituição renal por mais de quatro semanas e fase final de doença renal é definida como a necessida-

de de terapia de substituição renal por mais de três meses. Em crianças, os novos critérios foram avaliados inicialmente por Akcan-Arikan *et al*<sup>4</sup>, em estudo publicado em 2007, no qual os autores demonstraram que a maioria das crianças criticamente enfermas desenvolve lesão renal aguda precocemente e que esta se associa com altos custos hospitalares e, principalmente, à maior taxa de mortalidade. Além disso, os autores puderam observar que aumentos na gravidade da lesão renal aguda se associaram, significativamente, com o aumento na mortalidade<sup>5</sup>.

Em unidade de terapia intensiva, a lesão renal aguda é, mais frequentemente, multifatorial, predominantemente devido à sepse e outros estados inflamatórios sistêmicos e agrega aos pacientes aumentos significantes nas taxas de morbidade e mortalidade<sup>3,6</sup>. Em um grande estudo multicêntrico, com pacientes adultos, Uchino *et al*<sup>7</sup> demonstraram que o principal fator contribuinte para lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva foi o choque séptico (47,5%), com taxa de mortalidade hospitalar de 60,3%. Esta alta associação (lesão renal aguda e sepse) foi demonstrada em estudo realizado em nosso serviço, e publicado recentemente, no qual foram incluídas 110 crianças com lesão renal aguda. Dessas, 18% tinham como diagnóstico de base sepse e 36% choque séptico, perfazendo um total de 55% de diagnóstico ligado à sepse. A taxa de mortalidade hospitalar desses pacientes foi de 33% (37/110), 31 em choque séptico e 6 por disfunção de múltiplos órgãos e sistemas<sup>8</sup>.

### FISIOPATOLOGIA

Diversos são os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da lesão renal aguda em pacientes em unidade de terapia intensiva. Estes pacientes, comumente, apresentam situações de hipovolemia, hipoxemia

e hipoperfusão que resultam em uma resposta orgânica fisiologicamente orquestrada, envolvendo mecanismos autorreguladores a partir de receptores de volume, liberação de fatores humorais (prostaglandinas, angiotensina II, endotelina, noradrenalina), além de liberação de hormônio antidiurético, que atuam visando manter a taxa de filtração glomerular e que podem levar à insuficiência renal aguda pré-renal. Neste caso, quando a hemodinâmica renal não é restabelecida por reposição volêmica, oxigenoterapia, administração de drogas vasoativas ou correção da doença de base, pode estabelecer-se necrose tubular aguda e, nos casos de isquemia mais intensa, necrose cortical aguda<sup>8</sup>. No que se refere à necrose tubular aguda, acredita-se que haja contribuição tanto de eventos hemodinâmicos quanto de fatores não hemodinâmicos, os quais incluem: ação de lipolissacarídeos, liberação de mediadores de atividade inflamatória. Várias teorias surgiram para explicar os fatores envolvidos neste evento. Alterações regionais do fluxo sanguíneo renal têm assumido importância quanto à maior suscetibilidade de alguns segmentos do néfron, principalmente a medula renal externa, à hipoxemia e hipovolemia, que resultarão em necrose tubular aguda. Isto vai de encontro ao fato de o suprimento de O<sub>2</sub> renal ser heterogêneo e haver na medula renal externa uma forma fisiológica de hipóxia, já que o córtex recebe 80% do fluxo sanguíneo renal e a medula renal externa apenas 20% e é na medula renal externa que ocorrem os mecanismos de concentração urinária envolvendo transporte tubular ativo e formação de gradiente osmótico na alça ascendente de Henle<sup>9</sup>. Para proteger esta região dos danos induzidos por este desequilíbrio entre oferta e consumo de O<sub>2</sub>, existem sistemas de proteção eficientes que envolvem desvio do fluxo sanguíneo renal do córtex para a medula e troca do processo de filtração dos néfrons superficiais para os profundos com maior capacidade de concentração urinária, visando manter o suprimento de O<sub>2</sub> da medula renal externa preservado<sup>9</sup>.

No entanto, apesar de todos estes mecanismos protetores, há estudos experimentais e clínicos de lesão renal aguda induzida por sepse demonstrando que o fluxo sanguíneo renal e o medular podem estar aumentados, normais ou diminuídos. Estes 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>10</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>1</sup> observaram, em estudo experimental, que a infusão por via intravenosa de lipopolissacarídeos reduzia o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e a filtração glomerular por *single néfron*. Schaller *et al*<sup>2</sup> observaram que a infusão de endotoxinas exercia ação ativando os hormônios vasoconstritores da angiotensina II e a endotelina e/ou inibiam os vasodiladores 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 vasoconstrução de arteríolas aferente e eferente e contração da célula mesangial, culminando em redução do coeficiente de ultrafiltração (Kf) por reduzir a área disponível para a filtração glomerular<sup>11</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 da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)<sup>13</sup>. Neste processo inflamatório inespecífico, a ativação da cascata 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. Esta oxidação resulta em lesão celular, contribuindo para a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, e a lesão renal aguda é um dos componentes desta síndrome<sup>13</sup>. Dentre as citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a sepse e/ou SIRS, 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>10</sup>. Quando em altos níveis, o TNF- $\alpha$  apresenta 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>14</sup>. Além dos efeitos sistêmicos bem documentados, o TNF- $\alpha$  pode apresentar um efeito renal específico<sup>15</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>14</sup>. Iglesias *et al*<sup>4</sup> publicaram, recentemente, um estudo com 112 pacientes com sepse e lesão 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. Estes dados permitem inferir que eles atuam como mediadores diretos dos efeitos das toxinas na lesão renal aguda sepse induzida<sup>14</sup>.

Há necessidade de destacar, ainda, que pesquisas recentes apontam para um novo conceito em relação à patogênese da lesão da célula tubular renal, que é a apoptose aguda. Este conceito parece estar de acordo com as poucas alterações histológicas comumente observadas na chamada necrose tubular aguda e, também, com evidências crescentes do papel da apoptose na lesão de órgãos durante sepse e inflamação em geral<sup>10</sup>. Apoptose pode ser definida como morte celular sem precipitar resposta inflamatória. Difere da necrose tubular aguda porque requer ativação de um programa geneticamente determinado que provoca fragmentação do DNA, condensação citoplasmática e formação de corpos apoptóticos. O



processo é ativado em resposta a um estímulo (isquemia, hipóxia, lesão oxidante, ação de lipopolissacarídeos e citocinas) que funciona como um gatilho, ativando o programa e enzimas intracelulares que levam à proteólise de múltiplos substratos intracelulares e, conseqüentemente, morte celular<sup>10</sup>.

Em unidade de terapia intensiva além dos casos de **necrose tubular aguda** secundários à sepse, há diversas outras situações de alterações hemodinâmicas que podem resultar em lesão renal aguda. O **pós-operatório de cirurgia cardíaca** merece destaque devido aos inúmeros relatos de alta incidência de lesão renal aguda associada ao *bypass* cardiopulmonar<sup>16-19</sup>. Neste caso, embora a etiologia da lesão renal aguda também seja multifatorial, o baixo débito e lesão isquêmica do rim por perfusão inadequada representam fatores etiológicos maiores. O segmento S<sub>3</sub> do túbulo proximal e o ramo ascendente da alça de Henle (caracterizados por alto consumo de O<sub>2</sub>) são particularmente sensíveis a qualquer comprometimento na disponibilidade de O<sub>2</sub> causado por baixo débito cardíaco<sup>19</sup>. Além do dano isquêmico direto, o *bypass* cardiopulmonar pode desencadear, também, dano inflamatório e comprometimento funcional dos rins e há ainda risco de que a circulação extracorporeal, prótese valvular ou reação transfusional podem desencadear hemoglobinúria com seus efeitos tóxicos sobre as células tubulares<sup>20</sup>. A síndrome do baixo débito, que é uma disfunção transitória do ventrículo esquerdo, resulta da liberação de radicais livres de O<sub>2</sub> em resposta à indução do estado inflamatório após o *bypass*. Além disso, sabe-se que o *bypass* prolongado está correlacionado com o desenvolvimento de lesão renal aguda<sup>21</sup> e, embora não se conheça o verdadeiro limite de tempo de circulação extracorporeal, sabe-se que para preservar a função renal é desejável visar um tempo de circulação extracorporeal menor<sup>21</sup>. Em relação à lesão renal aguda induzida por hemoglobinúria, sugere-se considerar essa possibilidade quando a um evento hemolítico se seguir, em minutos ou horas, urina escura acompanhada, ou não, por redução no débito urinário ou na função renal<sup>20</sup>. A fisiopatologia da lesão renal aguda secundária à hemoglobinúria será abordada a seguir. Os quadros de lesão renal aguda que ocorrem tardiamente, em relação ao pós-operatório de cirurgia cardíaca, podem estar associados a sepse, administração de nefrotóxicos, baixo débito cardíaco (por disfunção miocárdica ou defeito cardíaco residual) e/ou disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS).

Além das possibilidades etiológicas descritas até aqui, há a **lesão renal aguda induzida por toxinas endógenas**. Destacam-se neste grupo três situações clínicas que merecem atenção especial porque o dano renal pode ser prevenido com tratamento específico e precoce. A hemoglobinúria, já citada como uma das causas de lesão renal aguda em pós-operatório de cirurgia cardíaca, também pode ocorrer secundariamente a hemólise, transfusão, acidentes por abelhas ou por aranha<sup>2</sup>. A mioglobinúria, secundária a **rabdomiólise**, síndrome do esmagamento, hipertermia **maligna**, acidente por picada de abelhas ou mesmo alterações metabólicas tais como hiperosmolaridade,

hipofosfatemia e hipocalcemia<sup>22</sup>. A hiperuricosúria, secundária à síndrome da lise tumoral após quimioterapia ou espontânea nas doenças linfoproliferativas<sup>23</sup>. Os mecanismos pelos quais a hemoglobinúria, a mioglobinúria e a uricosúria podem causar lesão renal permanecem indefinidos. Nos casos de hemoglobinúria, a lesão renal aguda parece estar associada a alterações sofridas pelo pigmento heme quando em contato com a urina ácida. A hemoglobina dissocia-se e há evidências de que a hematina seja um pigmento tóxico que, principalmente em situações de depleção de volume, pode predispor à lesão renal aguda pigmento-induzida<sup>20</sup>. Em relação à rabdomiólise, há três mecanismos potenciais: vasoconstrição-hipoperfusão (induzida por perda de fluido para o terceiro espaço, ativação da cascata citocina-endotoxina, redução do óxido nítrico pela mioglobina), obstrução tubular secundária à formação de cilindros facilitada por pH urinário baixo, citotoxicidade tubular mediada por mioglobina secundária à lesão por radicais livres e peroxidação lipídica (agravada por baixo pH urinário)<sup>24</sup>. Na síndrome da lise tumoral, um mecanismo potencial de lesão renal aguda é a cristalização do ácido úrico ou do fosfato de cálcio no túbulo renal, que pode resultar em obstrução tubular do fluxo urinário ou nos microvasos renais que podem eventualmente diminuir o fluxo sanguíneo renal<sup>23</sup>.

Quanto à **lesão renal aguda droga-induzida**, deve-se ressaltar que o rim está particularmente exposto à agressão tóxica por receber 25% do volume do débito cardíaco e também porque numerosas substâncias são transportadas pelo epitélio tubular e concentram-se no interstício renal. Os danos renais, neste caso, estabelecem-se por: mecanismos diversos, especialmente por efeitos tóxicos diretos nos túbulos renais induzindo dano celular, indução de comprometimento da função lisossômica, indução de apoptose via receptor de cálcio, e **levando** à morte em necrose tubular aguda; ou pode também induzir inflamação no interstício renal que poderá determinar nefrite intersticial aguda<sup>25,26</sup>. Outras possibilidades de lesão tubular nefrotóxica incluem nefrose osmótica induzida por solução hipertônica e obstrução tubular por precipitação de drogas.

Necrose tubular aguda é usualmente um fenômeno dose-dependente que acomete principalmente pacientes com alto risco para lesão renal aguda (recém-nascido, idosos, doença renal preexistente, uso de múltiplos agentes nefrotóxicos) e, por natureza, é um processo não inflamatório<sup>25</sup>.

Por outro lado, a **nefrite intersticial aguda** é uma resposta inflamatória indiossincrásica à exposição a drogas. Há, também, a possibilidade de que as drogas sejam indiretamente nefrotóxicas por modularem o fluxo sanguíneo renal e, dessa forma, aumentam a vulnerabilidade renal à isquemia e lesão em situações de redução do fluxo sanguíneo renal. Raramente, alguns agentes terapêuticos têm sido associados com doença glomerular ou vasculite<sup>25</sup>.

Serão apresentadas a seguir algumas considerações específicas em relação às drogas mais comumente utilizadas em unidade de terapia intensiva e seus mecanismos de nefrototoxicidade.

## NECROSE TUBULAR AGUDA DROGA-INDUZIDA

Os aminoglicosídeos, sabidamente ototóxicos e nefrotóxicos, são amplamente utilizados para o tratamento de infecções graves por agentes gram-negativos. A ocorrência de lesão renal aguda nestes pacientes é complicação relativamente frequente com taxas que variam entre 10 e 20% dos casos. Por serem drogas não ligadas à proteína, que não são metabolizadas e que são excretadas primariamente por filtração glomerular e devido a suas propriedades catiônicas, as quais facilitam sua ligação às células da membrana tubulopitelial no túbulo proximal, são rapidamente transportadas para o intracelular<sup>25-27</sup>. O número de grupos catiônicos nas moléculas determina a facilidade com a qual estas drogas são transportadas através da membrana celular e é um determinante importante de toxicidade. Dentre estes, segundo Pannu e Nadim<sup>25</sup>, a neomicina está associada ao maior grau de nefrotoxicidade, enquanto amicacina, gentamicina e tobramicina apresentam nefrotoxicidade intermediária, e a estreptomycina apresenta a menor nefrotoxicidade<sup>25</sup>. Ressalta-se aqui, no entanto, que Smyth *et al* demonstraram associação de insuficiência renal aguda com gentamicina e não com tobramicina<sup>26</sup>. Há diversas hipóteses para explicar os efeitos nefrotóxicos dos aminoglicosídeos. Acredita-se que o acúmulo intracelular, intralissômico, interfira com as funções celulares, tais como síntese proteica e função mitocondrial que pode resultar em morte celular. Além disso, sabe-se que os aminoglicosídeos estimulam os receptores sensíveis ao cálcio na membrana apical, que induz a sinalização e morte celular por apoptose<sup>27</sup>. Evidência clínica de necrose tubular aguda aminoglicosídeo-induzida é observada em 5 a 10 dias após o início do tratamento. A lesão renal aguda é usualmente não oligúrica e pode estar associada à diminuição da capacidade de concentração urinária e à perda urinária de magnésio<sup>25,28</sup>. Estes efeitos são, na maioria dos casos, reversíveis, com descontinuação da administração da droga, no entanto, pode haver necessidade de terapia de substituição renal<sup>25</sup>. Os fatores de risco para a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos incluem tipo (conforme exposto acima), altos níveis séricos máximos, dose cumulativa, duração e frequência de administração, e fatores relacionados ao paciente (idade, disfunção renal prévia, hipoalbuminemia, disfunção hepática, diminuição da perfusão renal e uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos)<sup>28</sup>.

A anfotericina B tem sido por décadas o antifúngico mais comumente utilizado em pacientes gravemente enfermos para o tratamento de infecções fúngicas. Apresenta como vantagem amplo espectro de ação e grande disponibilidade, e como efeito colateral, alta nefrotoxicidade (80% dos pacientes que recebem anfotericina B apresentam algum grau de disfunção renal)<sup>25</sup>. A nefrotoxicidade associada à anfotericina convencional é dose-dependente e caracterizada por lesões glomerulares diretas ou tubulares<sup>25</sup>. Os possíveis mecanismos de disfunção glomerular incluem: vasoconstrição arteriolar aferente

(pré-glomerular) com alteração do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular; no túbulo a lesão é predominantemente distal por ligação direta com células epiteliais tubulares no ducto coletor cortical que resulta em alteração da permeabilidade celular e perda de sódio, potássio e magnésio, além de acidose tubular renal e perda da capacidade de concentração urinária<sup>25,29</sup>. Os principais fatores de risco para a nefrotoxicidade da anfotericina B são: lesão renal prévia, hipocalemia, depleção de volume, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, doses individuais ou cumulativas elevadas. A disponibilidade de formulações lipídicas de anfotericina B com menor nefrotoxicidade e a introdução recente de antifúngicos alternativos (por exemplo, caspofungina) têm sido indicadas em pacientes com alto risco de comprometimento renal<sup>25</sup>.

Vancomicina é a opção-padrão para tratar infecção por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente. O efeito nefrotóxico sinérgico da associação entre vancomicina e aminoglicosídeo está bem estabelecido com ocorrência de lesão renal aguda, variando entre 20 e 30% dos casos. Por outro lado, a nefrotoxicidade da administração isolada de vancomicina também vem sendo reconhecida com maior intensidade, desde que doses maiores de vancomicina têm sido empregadas para o tratamento de infecções por estafilococos meticilino-resistente<sup>25</sup>. A vancomicina é excretada por filtração glomerular, 80% a 90% de forma inalterada. O mecanismo de nefrotoxicidade permanece desconhecido. São reconhecidos como fatores de risco independentes de nefrotoxicidade o uso concomitante de agentes nefrotóxicos (administração concomitante de aminoglicosídeos pode elevar em até 10 vezes o risco de toxicidade), a idade do paciente, a duração da terapia e o nível sérico da droga. Níveis séricos mínimos > 15µg/mL estão associados a maior risco de toxicidade e níveis máximos também têm sido associados com nefrotoxicidade aumentada<sup>25</sup>. Assim, a administração de vancomicina requer monitorização cuidadosa de níveis séricos e da função renal.

A cisplatina mudou o prognóstico dos pacientes oncológicos de forma radical no que se refere à chance de cura. Paralelamente, no entanto, a introdução do componente platino como agente antitumoral fez reviver o problema da nefrotoxicidade causada por metais pesados. Vinte e cinco por cento dos pacientes que recebem cisplatina desenvolvem azotemia reversível, na maioria dos casos, nas primeiras duas semanas após quimioterapia. Em alguns pacientes, no entanto, pode ocorrer lesão renal irreversível, dose-dependente. Clinicamente observa-se lesão renal aguda não oligúrica entre o terceiro e o quinto dias após a quimioterapia. Os principais distúrbios decorrentes de desarranjo tubular são hipocalemia e hipomagnesemia. A diminuição da taxa de filtração glomerular resulta de alteração da vasculatura intraglomerular e pode haver também redução da síntese ou liberação de hormônio anti-diurético nas primeiras 48 horas.

Dentre as demais drogas antineoplásicas, o metotrexato pode ser nefrotóxico por lesão tubular direta, a ciclofosfamida pode causar cistite hemorrágica e a ifosfa-

mida pode provocar cistite hemorrágica, necrose tubular aguda e síndrome de Fanconi *like*. Além disso, a vincristina pode estar associada à tubulopatia isolada e à hipernatúria.

### NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA NEFROTÓXICA

A nefrite intersticial aguda nefrotóxica é uma reação de hipersensibilidade a diversos medicamentos utilizados em unidade de terapia intensiva, mais comumente antibióticos, que se manifesta como uma condição inflamatória aguda. Além de reação de hipersensibilidade a drogas pode, também, estar associada a sepse, doenças autoimunes e doenças glomerulares<sup>25</sup>. A nefrite intersticial aguda é responsável por 3 a 5% de todos os casos de insuficiência renal aguda droga-induzida. Usualmente, o comprometimento da função renal ocorre 7 a 14 dias após a exposição medicamentosa, embora possa surgir mais precocemente em indivíduos previamente sensibilizados. As manifestações clínicas podem incluir febre e *rash* cutâneo. Laboratorialmente, podem-se observar eosinofilia, piúria estéril e eosinofília. A biópsia renal pode demonstrar infiltrado inflamatório intersticial e granulomas. Deve-se suspeitar de nefrite intersticial aguda em pacientes gravemente enfermos que desenvolvem lesão renal aguda que estejam recebendo qualquer das drogas do quadro 13.1. Na maioria dos casos, a nefrite intersticial aguda é autolimitada e reversível com a retirada da droga e terapia de suporte. No entanto, a recuperação pode, eventualmente, demorar desde semanas até meses e alguns pacientes podem requerer transitoriamente terapia de substituição renal. A presença de insuficiência renal persistente após três semanas pode sugerir lesão renal irreversível<sup>25,30</sup>.

**Quadro 13.1** – Drogas comumente associadas à nefrite intersticial aguda<sup>25</sup>.

Anti-inflamatórios não hormonais, incluindo inibidores COX-2 seletivos
Penicilinas (principalmente oxacilinas) e cefalosporinas
Rifampicina
Sulfonamidas
Furosemida, diuréticos tiazídicos
Ciprofloxacino
Cimetidina
Alopurinol
Omeprazol e lansoprazol
Indinavir
5-Aminossalicilatos

### INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NEFROTÓXICA HEMODINAMICAMENTE MEDIADA

A insuficiência renal aguda nefrotóxica hemodinamicamente mediada pode ser causada por inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores

de receptores de angiotensina. A pressão intraglomerular e, conseqüentemente, a taxa de filtração glomerular são reguladas por meio do tônus vasomotor na arteríola aferente (pré-glomerular) e arteríola eferente (pós-glomerular). Nas situações de redução do fluxo sanguíneo renal, a pressão intraglomerular é mantida por vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente. Os iECAs e os bloqueadores de receptores de angiotensina alteram o sistema renina-angiotensina-aldosterona e assim impedem a vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II e, desse modo, comprometem o fluxo sanguíneo renal, podendo desencadear ou exacerbar lesão renal aguda, especialmente nos pacientes em estado de choque, insuficiência cardíaca congestiva e naqueles com diminuição da volemia<sup>31</sup>. Observa-se aumento dos valores da creatinina em 30%, três a cinco dias após o início da terapia, com estabilização em sete dias<sup>25</sup>.

### ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS

Os anti-inflamatórios não hormonais são particularmente lesivos em pacientes com diminuição da volemia e, conseqüentemente, da perfusão renal, situação bastante comum em pacientes em unidade de terapia intensiva. Eles inibem a vasodilatação induzida pelas prostaglandinas, podendo comprometer o fluxo sanguíneo renal e exacerbar a lesão isquêmica. Além da redução da volemia, são considerados fatores de risco para lesão renal aguda secundária ao uso de anti-inflamatórios não hormonais disfunção renal prévia, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática, uso de outros agentes nefrotóxicos, tais como iECA, bloqueadores de receptores de angiotensina e aminoglicosídeos.

### VASOPRESSORES

O uso de vasopressores para a manutenção da perfusão de órgãos e tecidos é bastante comum em pacientes críticos. No entanto, eles podem causar isquemia renal quando usados em pacientes hipovolêmicos.

### INIBIDORES DE CALCINEURINA

Com a introdução dos inibidores de calcineurina houve melhora tanto da meia-vida dos enxertos quanto da sobrevivência dos pacientes. No entanto, seu uso tem sido limitado por nefrotoxicidade aguda e crônica. A lesão renal aguda, neste caso, pode ocorrer semanas ou meses após o início da terapia e caracteriza-se por redução da taxa de filtração glomerular, hipercalemia, hipertensão, acidose tubular renal, aumento da reabsorção de sódio e oligúria. Estudos indicam, especificamente em relação à ciclosporina A, que a disfunção vascular resulta do aumento dos fatores vasoconstritores (endotelina, tromboxano e angiotensina II) e redução dos vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico)<sup>25</sup>. A alteração da hemodinâmica renal relaciona-se com a dosagem e o nível sérico



da ciclosporina A e tacrolimus e pode ser manuseada com redução da dose<sup>25</sup>. Modelos experimentais com ciclosporina demonstram vasoconstrição arteriolar aferente e eferente, com predomínio pré-glomerular<sup>25,32</sup>.

## NEFROSE OSMÓTICA

A administração de agentes hiperosmolares (contrastes radiológicos com alta osmolaridade, imunoglobulina por via intravenosa e hidroxietil starch) pode resultar em nefrose osmótica caracterizada por edema das células proximais tubulares com vacuolização citoplasmática e estreitamento e oclusão do lúmen tubular devido a edema celular.

## OBSTRUÇÃO TUBULAR

Além da possibilidade de obstrução tubular na **lesão renal aguda induzida por toxinas endógenas** nas situações de mioglobulinúria e hiperuricosúria secundária à formação de cilindros facilitada por pH urinário baixo<sup>2,23,24</sup>, mais recentemente, tem sido demonstrado que os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana e em tratamento com indinavir e tenofovir podem apresentar nefrotoxicidade.

O indinavir pode causar lesão renal aguda induzida por cristalização, nefrolitíase, insuficiência renal aguda por nefrite intersticial aguda ou nefropatia obstrutiva. Além disso, fatores de risco para nefrolitíase incluem: diminuição da ingestão hídrica, alta dose de indinavir, pH urinário > 6,0 e tratamento concomitante com sulfametoxazol-trimetoprima ou aciclovir<sup>33</sup>. Por outro lado, o tenofovir associa-se a disfunção tubular proximal (síndrome de Fanconi), *diabetes insipidus* nefrogênico, insuficiência renal aguda e proteinúria nefrótica ou não<sup>25,34</sup>.

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica deve começar com a prevenção por meio da identificação dos pacientes de risco e eliminação, sempre que possível, de fatores que causam comprometimento da perfusão renal, lesão celular ou obstrução ao fluxo urinário. Recomenda-se, concomitantemente, correção da doença de base e, a partir daí, evitar complicações que coloquem em risco a vida dos pacientes tais como sobrecarga hídrica, hipercalemia, acidose metabólica intratável, hipertensão, desnutrição etc.

Deve-se restaurar a hemodinâmica renal por meio da adequação da volemia, otimização da oxigenação e do débito cardíaco (administrando diuréticos, vasodilatadores, vasopressores e inotrópicos). Também em situações especiais, como, por exemplo, na doença hepática minimizando a formação de ascite, corrigindo estados que levem à depleção volêmica (diarreia, sangramento), evitando ou eliminando o uso de drogas nefrotóxicas e de drogas que causem efeito adverso sobre a hemodinâmica renal<sup>25</sup>. Quando isso não for possível, deve-se adequar a dose das drogas ao *clearance* de creatinina nos pacientes

em tratamento conservador ou naqueles em terapia de substituição renal, de acordo com sua capacidade de dialisância<sup>35</sup>.

Em relação à lesão renal aguda em **pós-operatório de cirurgia cardíaca**, destaca-se a importância do diagnóstico e a indicação precoce da terapia de substituição renal<sup>17</sup>.

As situações de lesão renal aguda **induzida por toxinas endógenas** (hemoglobinúria, mioglobulinúria e hiperuricosúria) podem ser prevenidas e manuseadas com a hidratação agressiva e furosemida (nos pacientes adequadamente hidratados ou normovolêmicos), visando diminuir a obstrução tubular. A alcalinização urinária (30-100mEq de bicarbonato de sódio por dia para manter o pH urinário  $\geq 7,5$ ) que, segundo alguns autores, pode aumentar a solubilidade dessas substâncias e reduz seus efeitos tóxicos sobre as células tubulares permanece controversa<sup>36,37</sup>. Os casos refratários devem ser submetidos à terapia de substituição renal. Especificamente na síndrome de lise tumoral, além das medidas citadas, recomendam-se utilizar inibidores da xantina oxidase (alopurinol). Esses inibidores reduzem o aumento do ácido úrico por meio do aumento da hipoxantina e xantina, precursores do ácido úrico e que são menos solúveis do que o ácido úrico, podendo, no entanto, determinar a nefropatia da xantina (complicação pouco frequente)<sup>37</sup>. Uma opção recentemente apresentada é o emprego de rasburicase, que é uma substância que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico em alantoína, substância hidrossolúvel facilmente excretada pelo rim<sup>36,37</sup>. A hiperfosfatemia deve ser tratada evitando-se qualquer oferta de fosfato, mantendo a hidratação adequada e com quelantes de fósforo. O uso de hidróxido de alumínio por via oral ou sonda nasogástrica deve ser limitado a dois dias para evitar a toxicidade cumulativa do alumínio<sup>37,38</sup>. Assim, quando à hiperfosfatemia se associa hipercalcemia, representando fator de risco maior para a calcificação vascular e extraesquelética, pode-se empregar como opção terapêutica o hidroclorido de sevelamer, que é um quelante livre de cálcio, não absorvido no trato gastrointestinal<sup>38</sup>. Nos casos mais graves, recomenda-se hemodiálise, diálise peritoneal ou hemofiltração. A terapia de substituição renal deve ser iniciada precocemente nos pacientes que não respondam à terapia conservadora<sup>36</sup>.

Nos casos de nefrotoxicidade por drogas, recomenda-se suspendê-la sempre que possível, fazer a correção dos distúrbios eletrolíticos que comumente se apresentam e nas situações de nefrite intersticial aguda que não melhorem com a retirada da droga, e usar corticoides<sup>25</sup>.

A seguir, serão apresentadas algumas considerações específicas em relação à terapêutica nas situações de nefrotoxicidade por drogas.

Durante o uso de **aminoglicosídeos**, destaca-se que a manutenção de níveis séricos elevados parece correlacionar-se com a toxicidade, enquanto a ação bactericida depende de picos máximos<sup>1</sup>. Além disso, a absorção do aminoglicosídeo por meio da célula tubular proximal é saturada e, ao administrar dose única, maior



quantidade da droga é excretada sem ser submetida à reabsorção tubular e, portanto, sem se acumular na célula tubular e sem causar dano renal. Assim, diversos estudos têm demonstrado que não há diferença na eficácia dos aminoglicosídeos quando administrados com dose única diária, mas há tendência em menor nefrototoxicidade<sup>1</sup>. Estas observações justificam, sempre que não seja possível evitar, seu uso e administração de dose única diária de aminoglicosídeo. Por outro lado, recomenda-se, em pacientes de risco para lesão renal aguda, considerar antimicrobianos alternativos. Nos pacientes em uso de aminoglicosídeo deve-se fazer monitorização diária de nível sérico, de função renal e ajuste da dosagem, sempre que necessário<sup>1,25</sup>.

Em relação aos **antifúngicos**, as formulações lipídicas de anfotericina B que são menos nefrotóxicas devem ser sempre preferidas. Estratégias preventivas para minimizar a nefrototoxicidade dos antifúngicos, tais como carga de sódio com hidratação por via intravenosa e taxas de infusão mais lenta, têm sido apresentadas com resultados ainda inconclusivos<sup>25</sup>. A função renal e a dosagem de eletrólitos (especificamente potássio) devem ser diárias.

Quando o uso de **vancomicina** for imperativo e não houver possibilidade de substituição por drogas, tais como a teicoplanina, sua dose deve ser adequada à função renal e à taxa de filtração glomerular e seus níveis máximos monitorizados e mantidos abaixo de 15µg/mL<sup>25</sup>.

O manuseio da **nefrite intersticial aguda nefrotóxica** envolve a remoção do agente causal suspeito e terapia de suporte. Na maioria dos casos, a nefrite intersticial aguda é autolimitada e reversível; no entanto, a recuperação pode demorar semanas ou meses e, alguns pacientes podem requerer terapia de substituição renal. Estudos têm demonstrado que a administração de prednisona 1 mg/kg/dia por até quatro semanas pode acelerar a taxa de recuperação renal<sup>25</sup>.

Nos casos de **lesão renal aguda nefrotóxica hemodinamicamente mediada**, nos quais mesmo com ótimo manuseio dos pacientes se observa dependência da ação de angiotensina II, pode ser necessário descontinuar iECA e bloqueadores de receptores de angiotensina em favor de agentes alternativos para a redução da pós-carga (nitrito e hidralazina). Os níveis séricos de creatinina e de potássio devem ser cuidadosamente monitorizados<sup>25</sup>. O uso de anti-inflamatórios não hormonais deve ser, absolutamente, criterioso em pacientes criticamente enfermos.

Em relação aos vasopressores, lembrar que não há evidência de que o emprego de dopamina em baixa dose determine renoproteção e que a recuperação adequada requer reposição volêmica e, sempre que indicado, uso criterioso de vasopressores<sup>25</sup>.

Quanto aos **inibidores da calcineurina**, a alteração da hemodinâmica renal relaciona-se com a dose e o nível sérico da ciclosporina A e tacrolimus e pode ser manuseada com redução dessas doses<sup>25</sup>. Além disso, recentemente, Kuypers *et al*<sup>26</sup> demonstraram em um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, com 118 receptores de transplante de cadáver (em uso de ciclospo-

rina A) que a administração de bloqueador de canal de cálcio resultou em melhora significativa da função do enxerto em dois anos, independente do controle da pressão arterial<sup>39</sup>. No entanto, esses dados não puderam ser demonstrados em outros estudos e o uso rotineiro dos bloqueadores de canal de cálcio não pode ainda ser recomendado para prevenir lesão renal aguda<sup>1</sup>.

Em relação aos casos de **nefrose osmótica** por administração de agentes hiperosmolares (contrastes radiológicos com alta osmolaridade, imunoglobulina por via intravenosa e hidroxietil starch), estudos com N-acetilcisteína têm demonstrado diminuição da nefropatia de contraste<sup>1,40</sup>. Devido ao baixo custo, segurança e possível benefício, a N-acetilcisteína pode ser utilizada em pacientes de alto risco para prevenir nefropatia de contraste. Deve-se observar, no entanto, que seu uso não deve impedir a administração de hidratação por via intravenosa adequada com fluido isotônico<sup>1</sup>.

## CONCLUSÕES

Lesão renal aguda é acontecimento frequente em pacientes gravemente enfermos internados em unidade de terapia intensiva. Mesmo alterações modestas na função renal podem agregar risco ao paciente. E, por isso, os cuidados renais devem ser focados na prevenção e identificação dos pacientes de risco, além da eliminação, sempre que possível, dos fatores predisponentes. Estratégias, tais como evitar hipotensão, desidratação e minimizar a exposição às nefrotoxinas são intuitivas e ainda carecem de evidências científicas. Por outro lado, a administração de aminoglicosídeo em dose única e o uso de formulações lipídicas de anfotericina B parecem minimizar a ocorrência de lesão renal aguda<sup>1</sup>. No pós-operatório de cirurgia cardíaca, destaca-se a importância do diagnóstico e a indicação precoce da terapia de substituição renal<sup>17</sup>. As situações de lesão renal aguda induzida por toxinas endógenas (hemoglobinúria, mioglobulinúria e hiperuricosúria) podem ser prevenidas e manuseadas com hidratação agressiva e furosemida (nos pacientes adequadamente hidratados ou normovolêmicos), visando diminuir a obstrução tubular. A alcalinização urinária, embora controversa, segundo alguns autores, pode aumentar a solubilidade destas substâncias e reduzir seus efeitos tóxicos sobre as células tubulares<sup>36</sup>. Nos casos de lesão renal aguda nefrotóxica hemodinamicamente mediada, pode ser necessário descontinuar iECA e bloqueadores de receptores de angiotensina em favor de agentes alternativos para a redução da pós-carga (nitrito e hidralazina). Da mesma forma, o uso de meio de contraste iso-osmolar é recomendado como medida para prevenir nefropatia de contraste. Estudos recentes têm demonstrado, também, que a administração de N-acetilcisteína pode reduzir a incidência de lesão renal aguda secundária a radiocontrastes. Devido ao baixo custo, e à baixa incidência de efeitos colaterais, alguns autores têm recomendado que eles sejam administrados concomitantemente aos fluidos por via intravenosa nos pacientes com doença renal prévia e naqueles com diabetes, doen-

ça cardiovascular ou hepática que necessitem receber contrastes radiológicos por via intravenosa<sup>1</sup>. Para finalizar, em relação a fatores prognósticos relacionados à lesão renal aguda, em um estudo prospectivo realizado em nossa unidade de terapia intensiva e recentemente publicado, foi possível constatar que dentre fatores prognósticos estão incluídos gravidade da doença de base, necessidade de vasopressores, necessidade de ventilação mecânica, nível sérico de lactato e necessidade de terapia de substituição renal<sup>8</sup>. Esses dados reforçam a já destacada importância do diagnóstico precoce, eliminação de fatores nefrotóxicos e tratamento imediato dos pacientes com lesão renal aguda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008; 36: S166-S171.
- Bresolin NL, Carvalho FLC, Góes JEC *et al.* Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 625-627.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
- 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* 2008; 8: 29-35.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL *et al.* Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035.
- Pötz FB, Bouma AB, van Wijk JAE *et al.* Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*, 2008; 34: 1713-1717.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multifactorial, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
- Bresolin N, Silva C, Hallal A *et al.* Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 537-544.
- Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *New Horizons* 1995; 3: 597-607.
- Wan L, Bellomo R, Giantomasso DD, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Care* 2003; 9: 496-502.
- Lugon JR, Boim MA, Ramos OL *et al.* Renal function and glomerular hemodynamics in male endotoxemic rats. *Kidney Int* 1989; 36: 570-575.
- 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.
- Durão MS Jr, Cendoroglo Neto M, Santos OFP, Schor N. Suporte renal na sepse. *Rev Bras Ter Intensiva* 2004; 16: 238-240.
- 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.
- Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 792-805.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-2004.
- Picca S, Ricci Z, Picardo S. Acute kidney injury in an infant after cardiopulmonary bypass. *Semin Nephrol* 2008; 28: 470-476.
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE *et al.* Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348.
- Bahar I, Akgul A, Ozatik MA *et al.* Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion* 2005; 20: 317-322.
- Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J *et al.* Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 589-595.
- Alkan T, Turkoglu H, Paker T *et al.* Postoperative prophylactic peritoneal dialysis in neonates and infants after complex congenital cardiac surgery. *ASAIO J* 2006; 52: 693-697.
- Pereira BJ, Cuvello AL, Abdulkader RCRM. Relato de caso: alterações metabólicas como causa de rabdomiólise e insuficiência renal aguda. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 78-84.
- Coiffer B, Altman A, Pui CH *et al.* Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-2778.
- Watanabe T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1072-1075.
- Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S216-S223.
- Smyth A, Lewis S, Bertenshaw C *et al.* Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax* 2008; 63: 532-535.
- Bockenbauer D, Hug MJ, Kleta R. Cystic fibrosis, aminoglycoside treatment and acute renal failure: the not so gentle micin. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 925-928.
- Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17: 27-33.
- Heyman SN, Clark BA, Kaiser N *et al.* In-vivo and in-vitro studies on the effect of amphotericin B on the endothelin release. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 69-77.
- Schwartz A, Krause PH, Kunzendorf U *et al.* The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 179-190.
- Chittineni H, Miyawaki N, Giuliopelli S *et al.* Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol* 2007; 27: 55-62.
- Perico N, Ruggenenti P, Gaspari F *et al.* Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 56-60.
- Daudon M, Estepa L, Viard JP *et al.* Urinary stones in HIV-1 positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349: 1294-1295.
- James CW, Steinhaus MC, Szabo S *et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 415-418.
- Daschner M. Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1675-1686.
- Darmon M, Malak S, Guichard I, Shlemmer B. Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20: 278-285.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH *et al.* Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-2778.
- Mahdavi H, Kuizon BD, Gales B *et al.* Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialysed children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1260-1264.
- Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L *et al.* Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 2004; 78: 1204-1211.
- Durham JD, Caputo C, Dokko J *et al.* A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-2207.

# NOVOS BIOMARCADORES E NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS NA LESÃO RENAL AGUDA

Nilzete Liberato Bresolin  
Maria de Fátima Santos Bandeira



## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, estudiosos de nefrologia têm sugerido o termo lesão renal aguda como uma nova nomenclatura para a alteração clínica reconhecida como insuficiência renal aguda. O objetivo é englobar um espectro maior de pacientes do que somente o grupo com insuficiência renal aguda grave e que necessita de terapia de substituição renal. Dessa forma, pretendem enfatizar que a lesão renal aguda ocorre em um *continuum* e assim destacar que o importante é reconhecer o declínio agudo da função renal secundário a uma lesão que cause alterações estruturais ou danos funcionais dos rins<sup>1</sup>.

A gravidade da lesão renal está ligada à periculosidade da causa e prediz o prognóstico do paciente. Inquestionavelmente a lesão renal aguda é uma alteração complexa que pode ocorrer em várias situações em pacientes criticamente enfermos. As manifestações clínicas e laboratoriais são inespecíficas e podem variar desde quadros assintomáticos caracterizados por discreto aumento da creatinina, até situações de oligoanúria, acompanhadas por hipervolemia, distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio acidobásico com consequências graves e variadas. A despeito de todo o desenvolvimento tecnológico em cuidados intensivos e nefrológicos, a lesão renal aguda, quando associada a mau prognóstico, apresenta taxas de mortalidade que variam entre 30 e 60% em estudos recentemente publicados<sup>2-6</sup>.

A análise dessas altas taxas de mortalidade que deu origem a questionamentos como os de Cahwla *et al*<sup>7</sup> seria inefetivas às intervenções para tratar lesão renal aguda ou o modelo de intervenção estaria inadequado?

Surge, então, a seguinte consideração: a insuficiência renal aguda é definida como uma diminuição rápida na taxa de filtração glomerular, que ocorre em período de minutos a dias e na qual a taxa de produção de escórias

metabólicas excede a taxa de excreção renal. Nessas circunstâncias, a concentração sérica de marcadores da função renal, tais como ureia e creatinina, aumenta por acúmulo, isto é, quando já houve lesão renal. Ainda, em relação à creatinina, 10 a 40% dos seus valores séricos são depurados do sangue por secreção tubular e esta secreção pode mascarar a redução inicial da taxa de filtração glomerular e assim contribuir para a demora no diagnóstico e no início da terapia<sup>6</sup>. Esse fato está de acordo com evidências recentes que demonstram que mesmo alterações mínimas nos níveis de creatinina podem contribuir para o aumento da taxa de mortalidade<sup>8</sup>. Em um estudo prospectivo com 4.118 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, Lassnigg *et al*<sup>9</sup> avaliaram a creatinina sérica em 48 horas de pós-operatório e a mortalidade em 30 dias (com correção para fatores demográficos) e observaram mortalidade de 32% nos pacientes com o aumento de creatinina sérica maior ou igual a 0,5mg/dL e de 6% quando a creatinina se mantinha inalterada ou com aumentos inferiores a 0,5mg/dL. Essa observação permitiu aos autores concluir que mesmo pequenos aumentos da creatinina poderiam resultar em redução substancial da sobrevida desses pacientes. Hoste *et al*<sup>10</sup>, em um outro estudo prospectivo, demonstraram em 28 adultos admitidos com creatinina sérica normal que a taxa de filtração glomerular era inferior a 80mL/min/1,73m<sup>2</sup> por via subcutânea em 46% (13/28), e em 25% (7/28) era inferior a 50mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Portanto, 71% dos pacientes recém-admitidos na unidade de terapia intensiva, com valores "normais" de creatinina sérica, já apresentavam algum grau de disfunção renal, demonstrando a baixa sensibilidade desse marcador na detecção de casos iniciais de insuficiência renal aguda. Resultados como esses levantaram interrogações sobre o valor da creatinina como marcador ideal para o diagnóstico de



insuficiência renal aguda e, embora a creatinina continue sendo o marcador mais utilizado para a avaliação da função renal, não parece ser ideal em pacientes criticamente enfermos, adultos ou pediátricos, uma vez que, embora as alterações na taxa de filtração glomerular produzam respostas previsíveis em seus valores, estas respostas são lentas.

Primariamente, a geração da creatinina é determinada pela massa muscular (diariamente 1-2% da creatinina muscular é convertida em creatinina) e, também, pela oferta diária da dieta. Esses fatores respondem, provavelmente, por variações séricas observadas entre diferentes faixas etárias, diferentes grupos étnicos, raciais e geográficos<sup>6,10</sup>. Além disso, os níveis séricos dependem do volume de distribuição (água corporal total) que pode estar dramaticamente aumentado em pacientes críticos, da função hepática (responsável por sua geração) e da função renal. Assim, principalmente, quando seu valor basal é baixo, um pequeno aumento de sua concentração, clinicamente inaparente (mesmo que dentro dos limites de normalidade), pode demonstrar perda significativa da função renal<sup>10</sup>. Pacientes gravemente enfermos com doença hepática crônica podem ter valores normais de creatinina (diminuição da produção por diminuição da síntese hepática de creatina, aumento da secreção tubular de creatinina ou perda de massa muscular esquelética), apesar da taxa de filtração glomerular gravemente reduzida e do comprometimento da função renal<sup>6,10</sup>. Deve-se observar, também, na análise do resultado da creatinina que algumas substâncias tais como cimetidina, trimetoprima e ácido acetilsalicílico podem inibir sua secreção tubular e, assim, aumentar falsamente seus níveis séricos sem que tenha ocorrido mudança na taxa de filtração glomerular. Além disso, outros fármacos (por exemplo, as cefalosporinas) podem alterar o resultado por interferir com o método de Jaffé (utilizado em diversos laboratórios) e produzir elevação artificial de seus níveis. Aumentos de bilirrubina também podem interferir com os resultados desse método e causar redução artificial nos seus valores<sup>10</sup>. Surge, neste contexto, a cistatina C<sup>6,11</sup>.

## CISTATINA C

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular produzida de modo, constante por todas as células nucleadas, eliminada da circulação apenas por filtração glomerular, sendo totalmente reabsorvida e não secretada pelas células tubulares. Posteriormente, a cistatina é totalmente catabolizada nas células epiteliais. Ela tem sido apresentada em diversos estudos como um marcador mais sensível da função renal que do a creatinina<sup>6,10,11</sup>. Stevens *et al*<sup>10</sup> e Parikh e Devarajan<sup>11</sup> afirmam que sua geração é menos variável pessoa a pessoa do que a creatinina. Herget-Rosenthal *et al*<sup>12</sup> demonstraram que o aumento nos níveis de cistatina C precede o dos níveis da creatinina e que, portanto, ela é mais sensível a variações precoces e leves da função renal. Zappitelli<sup>6</sup> afirma, em uma revisão recente, que em estudos de pós-operatório de cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar, em

adultos e crianças, a cistatina C pode elevar-se um a dois dias antes do aumento da creatinina nos pacientes com lesão renal aguda. Além disso, um outro fator observado é que, como a cistatina C não é normalmente eliminada na urina, sua detecção na urina de pacientes com lesão renal aguda tem sido uma ferramenta a mais como marcador desta e de sua gravidade em relação à necessidade de terapia de substituição renal<sup>12,13</sup>. Em recém-nascidos, Armangil *et al*<sup>14</sup> afirmam que, como a cistatina C não atravessa a placenta, seus valores refletem apenas a taxa de filtração glomerular, diferente da creatinina, cujos valores, nos primeiros dias de vida, refletem a taxa de filtração glomerular da mãe.

Apesar de todas as considerações, no entanto, há limitações em relação à cistatina C que devem ser registradas e que incluem os custos elevados e o fato de não estar facilmente disponível. Há também opiniões controversas sobre possíveis fatores a influenciar seus níveis. Assim, embora Parikh e Devarajan<sup>11</sup> afirmem que seus níveis não são significativamente afetados por idade, sexo, raça, massa muscular, essa afirmação contrapõe-se a um estudo *cross seccional* com 8.058 pacientes publicado por Knight *et al*<sup>15</sup>, que demonstraram que seus níveis podem apresentar-se alterados em idosos, no sexo masculino, em indivíduos com peso e altura maiores, nos tabagistas, nas situações de elevação dos níveis de proteína C-reativa, em enfermidades da tireoide e com o uso de corticoide. Andersen *et al*<sup>16</sup> afirmam, em revisão recente, que embora a sensibilidade da cistatina C para detectar a redução da taxa de filtração glomerular pareça ser superior a creatinina, especialmente em crianças com massa muscular pequena, há necessidade de novos estudos para avaliar a influência da proteína C-reativa, do uso de corticoide, disfunção de tireoide e diabetes descompensado nas dosagens da cistatina C.

## NOVOS BIOMARCADORES

Atualmente, a lesão renal aguda representa um problema clínico maior, com incidência crescente, principalmente em pacientes gravemente enfermos, e com influência marcante sobre a taxa de mortalidade. Sabe-se também que a falta de biomarcadores precoces tem resultado em demora em iniciar terapias adequadas<sup>11</sup>. Esses fatores incentivaram pesquisas para identificar novos biomarcadores de lesão renal aguda altamente sensíveis e específicos. Destacam-se neste contexto: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* mais conhecida pela sigla NGAL, interleucina-18 e molécula 1 de lesão renal (KIM-1)<sup>11</sup>.

### NGAL

É uma proteína produzida pelas células tubulares renais e resulta da indução de genes renais pós-isquemia. Pode ser detectada precocemente na urina e no soro de pacientes com lesão renal aguda mesmo antes da redução da taxa de filtração glomerular. Mishra *et al*<sup>16</sup> estudaram 71 crianças em pós-operatório de cirurgia com *bypass* cardiopulmonar e demonstraram que a NGAL se elevou significativamente 2 horas após o procedimento em 20



(28%) crianças que desenvolveram lesão renal aguda. A análise multivariada demonstrou que o valor urinário de NGAL 2 horas após o procedimento era fator independente para diagnóstico de lesão renal aguda.

Observações semelhantes foram encontradas em pacientes com lesão renal aguda após transplante renal, na síndrome hemolítico-urêmica e também pela nefrotoxicidade após administração de contraste<sup>18,19</sup>. Além disso, em um estudo prospectivo em crianças em terapia intensiva, Zappitelli *et al*<sup>20</sup> demonstraram que os níveis de NGAL são marcadores precoces da lesão renal aguda e também se correlacionam com a gravidade e necessidade de terapia de substituição renal<sup>11</sup>. Deve-se observar, no entanto, que as dosagens de NGAL podem ser influenciadas por fatores tais como doença renal preexistente, infecção urinária ou sistêmica<sup>11</sup>. A avaliação urinária da NGAL foi comercializada recentemente nos EUA e estudos posteriores poderão confirmar sua aplicabilidade clínica.

### INTERLEUCINA-18

É uma citocina pró-inflamatória induzida e clivada no túbulo proximal e facilmente detectada na urina após lesão isquêmica na lesão renal aguda. É candidata à inclusão no painel de biomarcadores urinários de lesão renal aguda como um marcador sequencial em relação à NGAL, uma vez que a NGAL costuma elevar-se 2 horas após a lesão isquêmica, com pico em 6 horas, e a interleucina-18 aumenta em 6 horas, com pico de 25 vezes em 12 horas. Estudos têm demonstrado que, em pacientes criticamente enfermos (adultos e crianças) em unidade de terapia intensiva, o aumento da interleucina-18 pode prever a lesão renal aguda um a dois dias antes do aumento da creatinina sérica. O aumento da interleucina-18 representou um fator preditor de mortalidade<sup>21,22</sup>. Embora tenha maior especificidade para lesão renal aguda em comparação com a NGAL, por não sofrer influência de comprometimento prévio da função renal, infecção urinária e/ou síndrome nefrótica, seus níveis podem ser alterados por endotoxemia, dano imunológico e uso de cisplatina<sup>11</sup>. Já existem métodos de avaliação comercial da interleucina-18 urinária utilizando-se *kit* de imunoenensaio (ELISA), porém não há ainda aplicação ampla na prática clínica<sup>23</sup>.

### KIM-1

É uma proteína transmembrana com alta expressão em células de túbulo proximal após lesão renal aguda isquêmica ou nefrotóxica em modelos animais. Uma forma solúvel de KIM-1 pode ser detectada na urina de pacientes com insuficiência renal aguda e pode ser útil como marcador de lesão tubular renal, facilitando o diagnóstico precoce da doença e servindo para discriminar formas diferentes de disfunção renal<sup>23</sup>. A KIM-1 adiciona mais especificidade ao diagnóstico de lesão tubular renal em relação à NGAL, uma vez que sua expressão é limitada à doença renal e até o momento nenhuma outra fonte foi observada. Um fator limitante como biomarcador precoce é que o aumento da KIM-1 ocorre apenas 12 a 24 horas após a lesão. No entanto, em conjunto com

NGAL e interleucina-18 pode adicionar especificidade ao diagnóstico precoce da lesão renal aguda<sup>24</sup>. Destaca-se, porém, que seus níveis urinários podem ser influenciados por nefrotoxinas, tais como ciclosporina A, cisplatina, gentamicina, mercúrio, e, também, por estados protei-núricos, inflamatórios e de doenças fibróticas<sup>11,24</sup>.

Obviamente, a sensibilidade e a especificidade desses biomarcadores deverão ser validadas em estudos clínicos multicêntricos em um futuro breve. E, certamente, a disponibilidade de um painel de biomarcadores revolucionará os cuidados de pacientes gravemente enfermos, porque, ao permitirem o diagnóstico da lesão renal aguda em poucas horas após ocorrência da lesão, garantirão uma abordagem diferenciada<sup>11,24</sup>. Dessa forma, pode-se objetivar, sempre que possível, evitar o uso de nefrotoxinas, indicar precocemente a terapia de substituição renal e possibilitando no futuro a análise e a utilização de novas opções terapêuticas (por exemplo, peptídeo atrial natriurético, fator de crescimento *insulin-like* e substâncias antiapoptóticas) que tem-se mostrado úteis, experimentalmente, desde que utilizadas precocemente<sup>24</sup>.

### NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Até que estes biomarcadores estejam disponíveis, no entanto, a realidade é de que há mais de 30 definições para lesão renal aguda publicadas na literatura. A falta de uma definição-padrão que possa ser aplicada a diferentes populações impede a comparação racional de estudos que avaliam estratégias para a prevenção e tratamento da insuficiência renal aguda, limita a generalização de dados gerados em um único centro e impede a estratificação de pacientes com base na gravidade da doença. Neste ponto, cabe relatar o trabalho do grupo denominado *acute dialysis*, Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda (AQDI) que realizou em maio de 2002 em Vicenza, Itália, a Segunda Conferência para Consenso Internacional da AQDI<sup>1</sup>. A AQDI, criada no início dos anos 2000, é composta por nefrologistas e intensivistas, incluindo representação pediátrica ([www.AQDI.net](http://www.AQDI.net)). O grupo analisou de forma objetiva os dados descritos na literatura sobre insuficiência renal aguda e classificou-os de acordo com sua validade científica. A partir desta análise, foram propostos e definidos os critérios de lesão renal aguda para adultos, denominados classificação RIFLE (Quadro 14.1). Esta classificação utiliza o acréscimo nos valores da creatinina (ou taxa de filtração glomerular) a partir dos níveis basais ou a redução do débito urinário (o pior dos dois critérios) para definir três níveis crescentes de disfunção renal: risco, lesão, insuficiência, além de dois critérios clínicos evolutivos: perda da função renal e fase final de doença renal. Os detalhes dessa classificação foram publicados em 2004<sup>1</sup> (Quadro 14.1) e vêm sendo validados na literatura em diversos estudos<sup>3,25-36</sup>.

Dentre as diversas publicações<sup>3,26-36</sup> que analisaram a classificação RIFLE, destaca-se o estudo de Hoste *et al*<sup>31</sup>, que envolveu 5.383 pacientes adultos admitidos em unidade de terapia intensiva entre 2000 e 2001, dos quais 67% tinham algum grau de disfunção renal (12% clas-

Quadro 14.1 – Classificação RIFLE<sup>1</sup>.

	Critério TFG	Critério débito urinário
<i>Risk</i> – risco, disfunção renal	Cr sérica × 1,5 ↓ TFG < 25%	< 0,5mL/kg/h × 6h
<i>Injury</i> – lesão renal	Cr sérica × 2,0 ↓ TFG < 50%	< 0,5mL/kg/h × 12h
<i>Failure</i> – insuficiência renal	Cr sérica × 3,0 Cr ≥ 4mg/dL ou aumento Cr > 0,5mg/dL	< 0,3mL/kg/h × 24h ou anúria × 12h
<i>Loss</i> perda FR	TSR > 4 semanas	
<i>End</i> – doença final	TSR > 3 meses	

TFG = taxa de filtração glomerular; Cr = creatinina; TSR = terapia de substituição hormonal; FR = função renal.

Quadro 14.2. Classificação RIFLE para pacientes pediátricos (pRIFLE)<sup>29</sup>.

	eClCr	Critério débito urinário
<i>Risk</i> – risco, disfunção renal	eClCr diminuído 25%	< 0,5mL/kg/h × 8h
<i>Injury</i> – lesão renal	eClCr diminuído 50%	< 0,5mL/kg/h × 16h
<i>Failure</i> – insuficiência renal	eClCr diminuído 75% eClCr < 35mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3mL/kg/h × 24h ou anúria × 24h
<i>Loss</i> – perda FR	TSR > 4 semanas	
<i>End</i> – doença final	TSR > 3 meses	

eClCr = *clearance* estimado de creatinina; FR = função renal; TSR = terapia de substituição renal.

sificados como *Risk* – risco, 27% como *Injury* – lesão, e 28% como *Failure* – insuficiência renal). Os autores demonstraram que aumentos nos níveis de gravidade da lesão renal aguda estavam associados a aumento na mortalidade, 8,8% nos pacientes classificados como *R*, 11,4% nos classificados como *I* e 26,4% nos classificados como *F*, comparados com 5,5% nos pacientes sem lesão renal aguda. Demonstraram, ainda, que havia risco maior dos pacientes classificados como *R* de evoluírem para *I* ou *F* quando comparados com aqueles pacientes sem lesão renal aguda. Os pacientes classificados *I* ou *F* tiveram maior tempo de internação em comparação àqueles com *R* ou sem lesão renal aguda.

Em crianças, os critérios foram analisados e modificados por Akcan-Arikan *et al*<sup>30</sup>, para desenvolver uma versão do RIFLE para pacientes pediátricos (pRIFLE) (Quadro 14.2). Os critérios de pRIFLE propostos são baseados na redução do *clearance* da creatinina estimado<sup>37</sup> (eCCL), calculado pela fórmula de Schwartz e na variação do débito urinário em relação ao peso corporal. Os autores estudaram 150 crianças em unidade de terapia intensiva e demonstraram que 123/150 (82%) apresentavam algum grau de lesão renal aguda. Sessenta pacientes (48%) encontravam-se na categoria *R*, 32 crianças (26%) na categoria *I* e 31 crianças (25%) na categoria *F*. Aqueles que se encontravam nas classes *I* ou *F* apresentavam risco de óbito duas vezes maior (21% vezes 8%) em relação aos da categoria *R* ou sem lesão renal aguda. Quando são feitos os ajustes em relação ao índice prognóstico PRISM II, o risco de óbito foi três vezes

maior para os pacientes com lesão renal aguda. Em relação ao momento do diagnóstico de lesão renal aguda, os autores demonstraram também, que esta lesão ocorreu muito precocemente no curso da unidade de terapia intensiva frequentemente, na primeira semana, e os que não desenvolveram lesão renal aguda na primeira semana provavelmente não viriam a desenvolver. Por outro lado, se a função renal não melhorasse nas primeiras 48 horas, havia grande risco de necessidade de terapia de substituição renal. Com base nessas observações, os autores sugeriram a utilização dos critérios de RIFLE como guia para a possibilidade de melhora da função renal ou para a indicação precoce da terapia de substituição renal<sup>30</sup>.

Após esta publicação dos critérios modificados de RIFLE para pacientes pediátricos, Plötz *et al*<sup>3</sup> publicaram, em 2008, um estudo com 103 crianças em ventilação mecânica por mais de quatro dias. Destas, 60 (58%) apresentavam algum grau de lesão renal aguda, 34 (50%) preencheram o critério máximo de lesão renal aguda no primeiro dia. Os pacientes com lesão renal aguda tiveram taxa de óbito cinco vezes maior do que os pacientes sem lesão renal aguda (25% vezes 5%). Os autores concluíram que os critérios de pRIFLE permitem a identificação precoce da lesão renal aguda e, conseqüentemente, o início precoce de terapia apropriada.

A partir do exposto, com estes novos critérios para definição/classificação da lesão renal aguda, estudos em pacientes adultos e em crianças gravemente enfermos têm demonstrando consistentemente que a lesão renal aguda tem um impacto independente na sobrevida dos pacien-

tes, mesmo após correção de comorbidades, complicações e gravidade da doença. Portanto, observa-se que, diferente da crença de muitos autores, há atualmente muitas evidências de que os pacientes não apenas morrem com lesão renal aguda, mas a presença dessa disfunção pode agregar risco de mortalidade<sup>3,7,30,31,38</sup>. Assim, a lesão renal aguda, definida pela classificação RIFLE, tem sido reconhecida como importante síndrome em unidade de terapia intensiva e, semelhante ao que ocorre com a lesão pulmonar aguda e a síndrome da angústia respiratória aguda e com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, choque séptico, tem servido como referência para o diagnóstico, recomendações e tratamento. A padronização para o diagnóstico e classificação garantirá melhora na capacidade de manuseio desses doentes.

O eClCr de base foi calculado utilizando a equação de Schwartz<sup>37</sup> a partir de uma creatinina medida até três meses antes da internação em unidade de terapia intensiva e, se esta não fosse disponível, considerava-se eClCr de base o valor de 100mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
- 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* 2008; 8: 29-35.
- Pötz FB, Bouma AB, van Wijk JAE *et al.* Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*, 2008; 34: 1713-1717.
- 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.
- Bresolin NL, Silva C, Hallal A *et al.* Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 537-544.
- Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28: 436-446.
- Chawla LS. Evolving paradigms in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2007; 35: 2866-2867.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.
- Hoste EAJ, 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.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Medical progress assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
- Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(Suppl): S159-S165.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-1122.
- Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J *et al.* Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552-558.
- Armangil D, Yurdakök M, Canpolat FE *et al.* Determination of reference values of plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2081-2083.
- Knight EL, Verhave JC, Spielman D *et al.* Factor influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.
- Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children: can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 929-941.
- 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.
- Mishra J, Ma Q, Kelly C *et al.* Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-863.
- Hirsch R, Dent C, Pfrim H *et al.* NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-2095.
- Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA *et al.* Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R84.
- Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M *et al.* Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3046-3052.
- Parikh CR, Jani A, Melnikov VY *et al.* Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-414.
- Han WK, Waikar SS, Johnson A *et al.* Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-869.
- Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management – biomarkers. *Semin Nephrol* 2008; 28: 493-498.
- Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R73-R82.
- Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care* 2007; 35: 1837-1843.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-1574.
- Maccariello E, Soares M, Valente C *et al.* RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007; 33: 597-605.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Lofitis LL *et al.* Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035.
- Hoste EAJ, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 531-537.
- Kellum JA. Defining and classifying AKI: one set of criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1471-1472.
- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M *et al.* The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-1048.
- Bell M, Liljestam E, Granath F *et al.* Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 354-360.
- Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylien R *et al.* Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542-546.
- Lopes JA, Fernandes J, Jorge S *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in critically ill HIV-infected patients (abstract). *Crit Care* 2007; 11: 401.
- 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.
- Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008; 36: S166-S171.



## NOVAS CLASSIFICAÇÕES RIFLE E AKIN: FATORES PREDITIVOS DE GRAVIDADE DA LESÃO RENAL AGUDA

Krasnalhia Livia Soares de Abreu  
Geraldo Bezerra da Silva Júnior  
Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda afeta 5 a 7% dos pacientes hospitalizados e cerca de 30% dos pacientes de unidades de terapia intensiva, a depender da definição de lesão renal aguda utilizada<sup>1-5</sup>. A taxa de mortalidade associada à lesão renal aguda varia de acordo com a causa e com a existência de comorbidades e complicações. A mortalidade intra-hospitalar varia de 20 a 40%<sup>6,7</sup>, aumentando para 70-80% nos casos mais graves<sup>3,5,8,9</sup>.

Múltiplas etiologias contribuem para o desenvolvimento de lesão renal aguda. Em pacientes internados, está mais comumente relacionada a situações de depleção de volume, toxicidade de drogas, nefropatia por contraste, hipotensão e sepse. Nos pacientes não hospitalizados, pode estar associada a nefrites intersticiais agudas, toxicidade por drogas, glomerulonefrites, vasculites, obstruções e depleção de volume<sup>10</sup>.

Doenças infecciosas, tais como malária, febre amarela, cólera, leptospirose, enterocolite, dengue e exposição a animais peçonhentos são consideradas as principais causas de insuficiência renal aguda em países em desenvolvimento localizados nos trópicos<sup>8</sup>.

A falta de consenso na definição quantitativa de lesão renal aguda, em particular, tem dificultado a investigação clínica e a comparação entre os estudos. Algumas definições empregadas nos estudos clínicos têm sido extremamente complexas, com elevação da creatinina sérica para diferentes valores de creatinina sérica basal<sup>11</sup>.

Em 2002, o grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), criado por intensivistas e nefrologistas, propôs

uma definição de lesão renal aguda representada por três níveis crescentes de gravidade: *Risk* – R (definida como débito urinário < 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas, ou aumento da creatinina sérica de pelo menos 50% do basal); *Injury* – I e *Failure* – F (ambos definidos por maior aumento da creatinina sérica, ou duração da oligúria, em comparação com o grupo do *Risk*). Essas categorias – R, I e F – foram associadas a dois desfechos clínicos: *Loss* e *End-stage*, definidos pela necessidade de terapia de substituição renal por mais de quatro semanas e mais de três meses, respectivamente. Esses critérios foram definidos pela acronímia RIFLE<sup>12</sup>.

O grupo ADQI, posteriormente, formou o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). O AKIN é um critério composto por três fases de gravidade crescente de disfunção renal – estágios 1, 2 e 3. O grupo AKIN visou aumentar a sensibilidade da classificação RIFLE, recomendando que uma pequena alteração na creatinina sérica ( $\geq 0,3$  mg/dL do valor basal) fosse usada como um limite para definir a presença de lesão renal aguda e identificar pacientes como AKIN 1 (análogo à classe R – RIFLE). Um período de 48 horas para o diagnóstico da insuficiência renal aguda foi proposto<sup>13</sup>.

Após essas iniciativas, o conceito de lesão renal aguda foi proposto para representar todo o espectro da antes denominada insuficiência renal aguda, compreendendo desde leve diminuição da função renal até à necessidade de terapia de substituição renal<sup>14</sup>.

A aplicabilidade clínica desses sistemas de classificação tem sido estudada em diferentes grupos de pacientes. A classificação RIFLE foi correlacionada com o prognós-



tico em uma série de estudos, mostrando importante associação com a mortalidade<sup>15-21</sup>. Apesar da heterogeneidade significativa entre os estudos, os resultados da maior parte dos relatos individuais foram qualitativamente semelhantes.

Assim, serão abordadas as atuais definições de lesão renal aguda, as classificações RIFLE e AKIN, apresentando um espectro dos estudos realizados nas diversas áreas.

## EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da lesão renal aguda varia de acordo com a definição utilizada em cada estudo. Os números relatados na literatura são bastante diferentes. Feest *et al*<sup>22</sup> e McGregor *et al*<sup>23</sup>, usando uma definição restrita de lesão renal aguda (nível de creatinina sérica  $\geq 500\mu\text{mol/L}$  ou  $2,3\text{mg/dL}$ ), encontraram incidência de 172 e 185 casos por milhão de habitantes por ano, respectivamente. No mesmo ano, Liaño<sup>4</sup> publicou os resultados do *Madrid Study Group*, em que se verificou incidência de lesão renal aguda (definida por creatinina sérica  $\geq 2\text{mg/dL}$ ) de 209 pacientes por milhão de habitantes. A influência da idade como fator de risco para lesão renal aguda foi estabelecida por Feest *et al*<sup>22</sup>. A incidência em pacientes com idade entre 80 e 89 anos foi de 949 casos por milhão de habitantes, enquanto em pacientes mais jovens (< 50anos) a incidência foi de 17,1 casos por milhão de habitantes. Resultados semelhantes foram relatados por McGregor *et al*<sup>23</sup>.

No Brasil, Burdmann *et al*<sup>24</sup> relataram uma mudança do espectro de etiologia da lesão renal aguda no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. No período de 1957 a 1966, as causas mais frequentes de lesão renal aguda foram reações transfusionais por incompatibilidade sanguínea e cirurgias. A partir de 1980, a nefrotoxicidade foi a principal causa e, após 1993, sepse, hipotensão e insuficiência cardíaca foram as principais causas de lesão renal aguda.

A lesão renal aguda é mais frequentemente observada no sexo masculino e em faixas etárias mais avançadas, com incidência variando de 17 por milhão/ano para adultos < 50 anos até 620 por milhão/ano para os que têm entre 80 e 89 anos de idade<sup>25</sup>.

Necrose tubular aguda continua a ser a causa mais comum de lesão renal aguda e é frequentemente multifatorial, associada a sepse, estado pós-cirúrgico, uso de contraste e nefrotoxicidade, situações comuns em pacientes de unidade de terapia intensiva<sup>26</sup>. A incidência de lesão renal aguda em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva tem aumentado ao longo das últimas décadas, provavelmente relacionada ao aumento da incidência de sepse e da prevalência de fatores de risco para lesão renal aguda, incluindo doença renal crônica, *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca congestiva, uso de contraste por via intravenosa e uso de drogas nefrotóxicas<sup>27</sup>.

Dois grandes estudos observacionais prospectivos fornecem uma nova visão a respeito da epidemiologia da

lesão renal aguda grave: BEST e PICARD<sup>28,29</sup>. Foi demonstrado que lesão renal aguda é comum na unidade de terapia intensiva e está associada a maior impacto na morbidade e mortalidade desses pacientes. Ambos os estudos observaram que a principal causa de lesão renal aguda foi sepse. O estudo BEST mostrou que os pacientes sépticos com lesão renal aguda eram mais graves, tendo maior taxa de mortalidade em comparação com os pacientes com lesão renal aguda não séptica. Além de sepse, outros preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar foram idade avançada e maior tempo entre a internação hospitalar e o desenvolvimento de lesão renal aguda<sup>3</sup>.

Análises retrospectivas mais recentes têm demonstrado uma mudança significativa na incidência e mortalidade associada à lesão renal aguda grave (definida pela necessidade de terapia de substituição renal)<sup>3,27-33</sup>. A incidência de lesão renal aguda grave aumentou de 4 para 27 por 100.000 habitante, e a mortalidade hospitalar, entretanto, diminuiu de 41,3 para 28,1% ( $p < 0,001$ )<sup>27</sup>. A partir da análise de dados de pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva da Austrália e da Nova Zelândia, no período de 1996 a 2005 foi observado aumento anual progressivo na incidência de lesão renal aguda e diminuição progressiva anual de 3,8% dos casos, associada à mortalidade, fato não observado em pacientes com esta doença fora da unidade de terapia intensiva<sup>30</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO RIFLE

Uma definição precisa de lesão renal aguda nunca havia sido proposta e, até recentemente, não existia um consenso para critérios diagnósticos ou sua definição clínica. O grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) reportou que em 2002 mais de 35 definições poderiam ser encontradas na literatura, englobando conceitos desde menor gravidade até situações que envolviam a necessidade da utilização de terapia de substituição renal<sup>34</sup>. Esse estado de indefinição tem dado razão a uma maior variação nos índices de prevalência e significância clínica da lesão renal aguda.

Havia assim a necessidade de uma definição clara e universal para descrever e entender a epidemiologia, randomizar pacientes em estudos controlados, testar terapias em grupos similares de pacientes, além de validar testes diagnósticos e desenvolver modelos animais<sup>21</sup>.

A fim de delinear questões-chave para futuros estudos e elaborar recomendações para o diagnóstico de lesão renal aguda, o grupo ADQI, em setembro de 2004, propôs uma definição/classificação desta doença identificada pela acronímia RIFLE (*risk, injury, failure, loss e end-stage renal disease*) representando um sistema de escalonamento no qual podem ser enquadradas classes crescentes de gravidade de lesão renal aguda. O grupo considerou que a definição de lesão renal aguda requeria os seguintes aspectos: aplicabilidade clínica nos diversos centros, sensibilidade e especificidade para diferentes populações e pesquisas, consideração da mudança da

creatinina sérica a partir do seu valor basal normal e implantação de classificações para a doença renal aguda e crônica. O sistema de classificação deveria ainda incluir e distinguir os casos de acometimento renal brando (com alta sensibilidade para a detecção da disfunção renal, mas limitada especificidade para identificar sua presença) ou grave (alta especificidade para verificar disfunção renal, mas limitada sensibilidade na detecção precoce de uma perda ainda subaguda da função renal)<sup>35</sup> (Fig. 15.1).

A classificação RIFLE inclui um largo espectro da disfunção renal, porém sua aplicação encontra limitações:

- As classes R, I e F são definidas pelas alterações da creatinina sérica e débito urinário. Porém, a atribuição de alterações nesses parâmetros para as mesmas classes não é baseada em evidências. Em uma avaliação da classificação RIFLE que comparou creatinina sérica e débito urinário, a creatinina sérica foi um forte preditor de mortalidade na unidade de terapia intensiva, enquanto o débito urinário não foi um fator independente de mortalidade<sup>19</sup>. Na série de Hoste *et al*<sup>7</sup>, pacientes com RIFLE F baseados na taxa de filtração glomerular apresentaram mortalidade maior do que os pacientes na mesma classificação com base no débito urinário. Cruz *et al*<sup>9</sup> verificaram que a creatinina sérica parecia ser o melhor preditor de mortalidade, sendo superior ao volume urinário. No entanto, observaram que quando a classificação era feita levando em consideração o pior parâmetro (creatinina sérica ou volume urinário), o valor preditivo era estatisticamente mais confiável.

- A creatinina sérica durante a lesão renal aguda não se correlaciona diretamente com a mudança da taxa de filtração glomerular.
- Não é possível calcular a variação da creatinina sérica em pacientes que apresentam lesão renal aguda sem uma medida basal de referência. Os autores do RIFLE sugerem calcular uma estimativa inicial de creatinina sérica utilizando a equação MDRD, assumindo uma linha de base da taxa de filtração glomerular de 75mL/min<sup>38</sup>. No entanto, esta abordagem não foi validada prospectivamente.
- Os critérios RIFLE não consideram a etiologia da lesão renal aguda e a necessidade de terapias substitutivas.

Para a validação da classificação RIFLE elaborada, mais de 71.000 pacientes foram incluídos nos diversos estudos publicados (Tabela 15.1). Entre os 13 estudos que dispunham de dados sobre a mortalidade dos pacientes, naqueles que não desenvolveram lesão renal aguda a taxa foi de 6,9%, enquanto nos pacientes que a tiveram foi de 31,2%. A mortalidade de acordo com o critério RIFLE foi de 18,9, 36,1 e 46,5%, respectivamente, nas classes *Risk*, *Injury* e *Failure*. Observou-se ainda aumento gradual do risco relativo (RR) de morte no curso dessas três classes: *Risk* (RR 2,40), *Injury* (RR 4,15) e *Failure* (RR 6,15). O efeito negativo sobre a mortalidade pareceu mais pronunciado entre os pacientes que foram submetidos a cirurgias cardíacas<sup>21</sup>. Foi possível observar entre os estudos heterogeneidade significativa, ainda que os resultados tenham sido qualita-

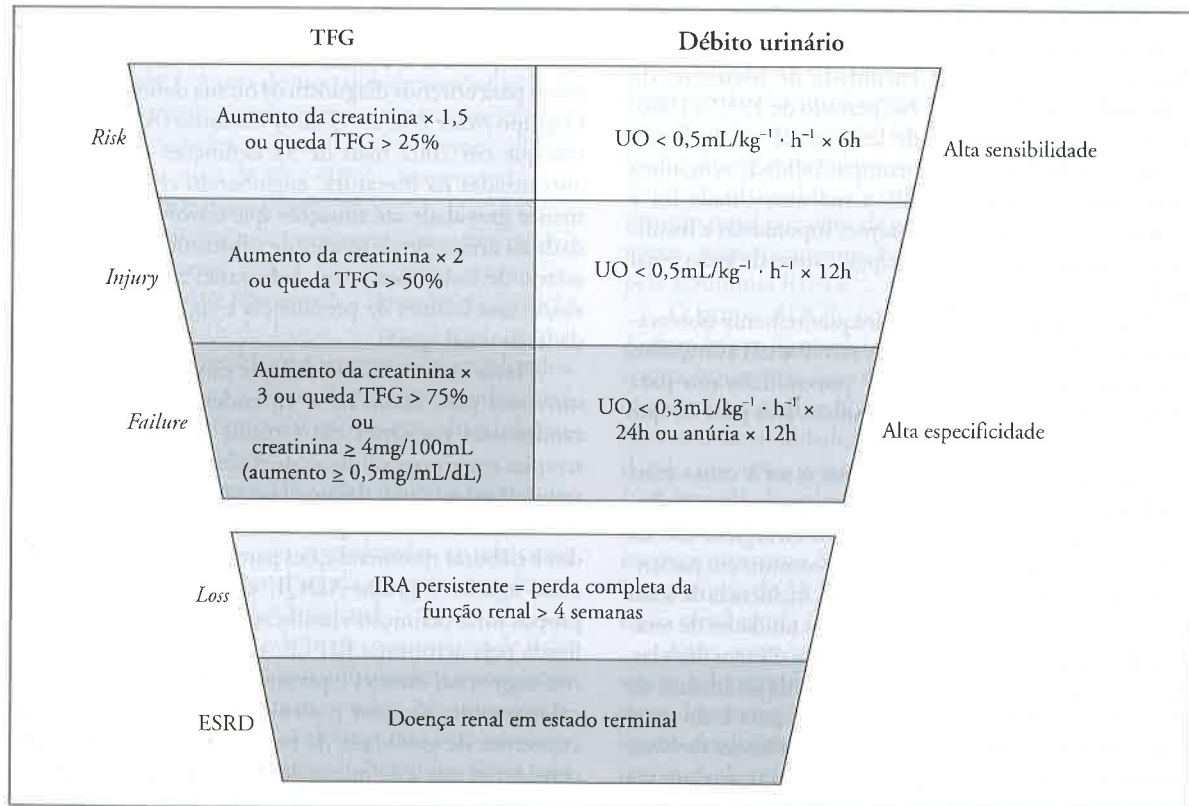


Figura 15.1 – Esquema de classificação proposto para lesão renal aguda (LRA). TGF = taxa de filtração glomerular; IRA = insuficiência renal aguda.

Tabela 15.1 – Sumário dos estudos iniciais utilizando a classificação RIFLE.

Autor	Cohort	Nº total	LRA, %	Risk, %	Injury, %	Failure, %	Loss, %	Resultados
Uchino <i>et al</i> <sup>5</sup> (2005)	Hospital	20.126	18	9,1	5,2	3,7	–	Todos os critérios RIFLE foram significativamente preditivos para mortalidade hospitalar do que um aumento quase linear no <i>odds ratio</i> de Risk para Failure
Hoste <i>et al</i> <sup>17</sup> (2006)	UTI	5.383	67	12,4	26,5	28,1	–	Pacientes da classe R do RIFLE tiveram risco maior de progredir para as classes I ou F. Classe I ou F estiveram relacionadas com o aumento do tempo de internação e mortalidade hospitalar
Kuitunen <i>et al</i> <sup>18</sup> (2006)	CC-UTI	813	19,1	10,8	3,4	4,9	–	Classificação RIFLE foi um fator de risco independente para mortalidade em 90 dias, ao contrário de mudança em TFG e mudança de creatinina no plasma isoladamente
Cruz <i>et al</i> <sup>19</sup> (2007)	UTI	2.164	10,8	2,1	3,8	4,9	–	RIFLE é um preditor independente de mortalidade. A mortalidade foi maior na classe F
Ostermann <i>et al</i> <sup>20</sup> (2007)	UTI	41.972	35,8	17,2	11	7,6	–	Existe uma boa associação entre LRA e resultados hospitalares, mas a associação com DMOS, admissão não cirúrgica e internação após a cirurgia de emergência teve maior impacto sobre o prognóstico
Lopes <i>et al</i> <sup>27</sup> (2007)	Sepse	182	37,4	6,0	11,5	19,8	–	RIFLE é preditor de mortalidade na sepsis
Abosaif <i>et al</i> <sup>38</sup> (2005)	UTI	183	86,9	32,8	30,6	23,5	–	Mortalidade na UTI foi significativamente maior no grupo F se comparada a outras classes do RIFLE
Bell <i>et al</i> <sup>39</sup> (2005)	UTI-TRS	207	90,8	8,2	24,2	58,5	–	Os pacientes na classe F tiveram mortalidade maior
Maccariello <i>et al</i> <sup>40</sup> (2007)	UTI-TRS	214	100	25,0	27,0	48,0	–	A classificação RIFLE não discriminou o prognóstico em pacientes com IR que necessitaram de TRS
Ahlstrom <i>et al</i> <sup>41</sup> (2006)	UTI	685	52,0	25,5	15,2	11,2	–	RIFLE máximo para os primeiros 3 dias na UTI apareceu como preditor independente de mortalidade hospitalar
Lopes <i>et al</i> <sup>42</sup> (2007)	HIV	97	47,4	12,4	9,6	25,8	–	RIFLE é preditor de mortalidade em pacientes com HIV
Lin <i>et al</i> <sup>43</sup> (2006)	ECMO-UTI	46	78,2	15,2	39,1	23,9	–	Critérios RIFLE podem ser confiavelmente aplicados para ECMO pacientes com IRA
Silva Jr <i>et al</i> <sup>44</sup> (2009)	Obstetria	63.882	0,08	–	13	40	47	A classificação RIFLE não apresentou associação com mortalidade
Daher <i>et al</i> <sup>45</sup> (2008)	UTI-doenças infecciosas	722	17,7	5,6	21,7	72,7	–	A classificação RIFLE apresentou associação com a mortalidade e foi semelhante ao APACHE II na determinação da gravidade

Tabela 15.1 – Continuação.

Autor	Cohort	Nº total	LRA, %	Risk, %	Injury, %	Failure, %	Loss, %	Resultados
Silva Júnior <i>et al</i> <sup>46</sup> (in press)	HIV	532	37	18	7,7	11	–	A classificação RIFLE apresentou associação com mortalidade. Pacientes com IRA apresentaram maior mortalidade
Heringlake <i>et al</i> <sup>58</sup> (2006)*	CC-UTI	29.623	16	9	5	2	–	IRA é uma complicação frequente após a cirurgia cardíaca. Variações na incidência entre os centros podem estar relacionadas a diferentes estratégias em relação ao tratamento de fluidos e vasopressores
Lopes <i>et al</i> <sup>59</sup> (2007)	Burn	126	35,7	14,3	8,7	12,7	–	RIFLE é preditor de mortalidade em pacientes queimados
Lopes <i>et al</i> <sup>60</sup> (2006)	HCT	140	33,5	13,5	10	14,3	–	RIFLE é preditor de mortalidade no transplantes de células hematopoiéticas
O’Riordan <i>et al</i> <sup>61</sup> (2007)	Tx hepático	359	35,9	NA	10,9	25,1	–	RIFLE foi útil em identificar IRA após transplante hepático
Guitard <i>et al</i> <sup>62</sup> (2006)	Tx hepático	94	63,8	NA	41,5	22,3	–	RIFLE foi útil em identificar e descrever o impacto da IRA na mortalidade após transplante hepático
Daher <i>et al</i> <sup>56</sup> (2009)	Leptospirose	299	100	5,4	36,1	58,5	–	As classificações RIFLE e AKIN apresentaram associação com mortalidade

UTI = unidade de terapia intensiva; CC = cirurgia cardíaca; HCT = transplante de células hematopoiéticas; Tx = transplante; ECMO = membrana de oxigenação extracorporeal; TRS = terapia de substituição renal. TGF = taxa de filtração glomerular; LRA = lesão renal aguda; DMOS = disfunção de múltiplos órgãos e sistemas; IR = insuficiência renal; IRA = insuficiência renal aguda.

tivamente semelhantes em sua maioria. Em geral, o débito urinário não foi utilizado como critério para a classificação RIFLE<sup>3,15,20,36</sup>.

Entre os estudos realizados com pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva gerais, o risco relativo de morte parecia ser maior quando apenas as alterações nos níveis de creatinina eram consideradas, aumentando progressivamente com a gravidade da lesão renal aguda<sup>17,19,20,37-41</sup>.

Uma série de estudos epidemiológicos foi realizada para quantificar o desempenho do RIFLE, comparando-o a outros sistemas de gravidade adotados na prática clínica<sup>37,38,42,43</sup>. Porém, esse tipo de análise não corresponde aos princípios do RIFLE, que foi destinado originalmente para padronizar a classificação, definição e gravidade da lesão renal aguda, incidindo assim apenas sobre o aspecto renal dentro de um contexto maior da doença, o que torna sua capacidade preditiva inferior aos escores aplicados aos aspectos gerais da doença. No entanto, a lesão renal aguda tem significância clínica global e assim o valor preditivo desse sistema deve ser avaliado.

No estudo multicêntrico que descreveu as características clínicas, a incidência de lesão renal aguda em pacientes críticos de 19 unidades de terapia intensiva no nordeste da Itália foi o primeiro estudo prospectivo a utilizar a classificação de lesão renal aguda de acordo com

critério RIFLE. Nesse grande estudo, foram admitidos 2.164 pacientes, sendo que 234 (10,8%) desenvolveram lesão renal aguda e, desses, 19% foram classificados em *Risk*, enquanto 35% em *Injury* e 46% como *Failure*. Doença renal preexistente estava presente em 36,8%. Taxa de mortalidade observada em dois e seis meses, respectivamente, foi de 74,4% e de 86%, sendo maior no grupo F quando comparado com todos os outros grupos. A mortalidade foi de 20% em R; 29,3% em I e 49,5% em F<sup>19</sup>.

Em um estudo retrospectivo de 183 pacientes com lesão renal aguda, foi aplicado o critério RIFLE para avaliar sua sensibilidade e especificidade. Foram divididos em quatro grupos (sem lesão renal aguda, R, I, F). O grupo F associou-se ao pior índice do APACHE II, à acidose metabólica, à hipotensão e à escala de coma de Glasgow<sup>38</sup>.

Hoste *et al*<sup>7</sup>, em estudo retrospectivo com 5.383 pacientes, mostraram taxa de mortalidade crescente com a progressão da lesão renal aguda (8,8, 11,4 e 26,3% para R, I e F, respectivamente). Os pacientes com RIFLE R apresentaram risco significativo de progredir para classes mais graves de lesão renal aguda e aqueles com RIFLE I e F tiveram um aumento significativo do tempo de permanência hospitalar e do risco de mortalidade comparados com aqueles que não a desenvolveram.



Em análise retrospectiva (banco de dados) de 41.972 pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva do Reino Unido e da Alemanha entre 1989 e 1999, foi observado que a classificação RIFLE, idade, APACHE II, presença de doença renal preexistente, ventilação mecânica, lesão de múltiplos órgãos e cirurgia de emergência foram fatores de risco independentes para mortalidade<sup>20</sup>.

Apenas dois estudos analisaram especificamente pacientes tratados com terapia de substituição renal, com exceção naquela que os critérios RIFLE parecem ser menos efetivos como preditores do risco de mortalidade<sup>39,40</sup>.

Os estudos realizados em pacientes não admitidos em unidades de terapia intensiva, com aplicação do RIFLE, demonstraram que a taxa de mortalidade é crescente, de acordo com a classificação RIFLE. Por meio de análise por regressão logística, o RIFLE foi tido como um fator preditivo a para mortalidade hospitalar. O RIFLE também foi útil para a previsão da recuperação da função renal, necessidade de terapia de substituição renal, tempo de permanência hospitalar e mortalidade. Contudo, o RIFLE não foi preditor de mortalidade após três ou seis meses de internação<sup>15,16</sup>.

Silva Jr *et al*<sup>44</sup>, investigando os fatores de risco associados com oligúria e mortalidade em 63.882 pacientes obstétricas, relataram que a lesão renal aguda ocorreu em 55 pacientes (0,08%) e foi classificada de acordo com o critério RIFLE em I (13%), F (40%) e L (47%). Os pacientes classificados como F e L apresentaram maior mortalidade, porém a diferença não foi significativa ( $p = 0,55$ ).

No contexto das doenças infecciosas, Daher *et al*<sup>45</sup>, em estudo retrospectivo, avaliando 732 pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva de doenças infecciosas, observaram que 147 casos (17,7%), em sua maioria do sexo masculino, desenvolveram lesão renal aguda ao longo da internação. De acordo com a classificação RIFLE, foi observado R em 5,6%, I em 2,7% e F em 72,7%. Pacientes da classe F tiveram maior mortalidade ( $p = 0,007$ ). Sepsé foi a principal causa de lesão renal aguda em 41,5% dos casos. Porém, a classificação RIFLE não foi fator preditor de mortalidade nesses pacientes.

Dois estudos retrospectivos foram realizados avaliando pacientes com HIV. Lopes *et al*<sup>42</sup> avaliaram 97 pacientes infectados pelo HIV. De acordo com o RIFLE, 46 pacientes (47,4%) apresentaram algum grau de disfunção renal. Destes, 12 pacientes (26%) eram da classe R, 9 (19,5%) da classe I e 25 (54,3%) da classe F. A mortalidade

total foi de 43,3% e aumentou significativamente na classe F. A classificação RIFLE foi um fator preditor independente para mortalidade nesses pacientes. Silva Jr *et al*<sup>46</sup> avaliaram 532 pacientes portadores de HIV. Lesão renal aguda foi observada em 37% dos casos. Os pacientes foram classificados em R (18%), I (7,7%) e F (11%). Mortalidade geral foi de 25,7% e maior nos pacientes com lesão renal aguda (40,2%,  $p < 0,001$ ). Lesão renal aguda (OR = 3,1,  $p < 0,001$ ) e a classificação RIFLE – R (OR = 2,4,  $p < 0,001$ ), I (OR = 3,0,  $p < 0,001$ ) e F (OR = 5,1,  $p < 0,001$ ) estavam associadas com mortalidade.

A classificação RIFLE parece ser uma ferramenta simples e de utilidade clínica na detecção e estratificação da gravidade da lesão renal aguda. Investigações deverão ser direcionadas para especificar que tipo de intervenção (terapia clínica e terapia de substituição renal) poderá ser aplicada aos diferentes níveis de lesão renal aguda.

### ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK (AKIN)

Diante das limitações apresentadas pela classificação RIFLE, em setembro de 2005 em Amsterdã, Holanda, uma modificação desses critérios foi proposta pelo *Acute Kidney Injury Network*. Além disso, o conceito de lesão renal aguda foi proposto para representar todo o espectro da insuficiência renal aguda<sup>13,47,48</sup> (Quadro 15.1).

Há evidências de que um pequeno acréscimo nos níveis de creatinina sérica estejam associados a diversos eventos que se manifestam a curto prazo e a longo prazo na taxa de mortalidade<sup>49,50</sup>. Assim, o incremento de 0,3mg/dL (25 $\mu$ mol/L) no valor da creatinina sérica foi adotado como parâmetro para considerar perda da função renal após correção da volemia<sup>51</sup>. Um período de 48 horas foi estipulado para o diagnóstico, baseado na evidência de que os prejuízos com pequenas mudanças na creatinina foram observados quando a elevação da creatinina ocorria em 24 a 48 horas<sup>52,53</sup>.

A necessidade de inclusão do débito urinário como critério diagnóstico baseia-se no conhecimento de que, em pacientes graves, esse parâmetro se modifica muitas vezes antes da alteração da creatinina sérica. Uma minoria dos membros do grupo, entre intensivistas e nefrologistas, considerou que uma redução do débito urinário superior a 0,5mL/kg/h durante 6 horas não foi suficientemente específico para diagnosticar lesão renal aguda<sup>47</sup>.

Sabe-se que o estado de hidratação, o uso de diuréticos e a presença de obstrução poderiam influenciar no volume urinário, daí a necessidade maior de se considerar o quadro clínico do paciente. Além disso, medições

Quadro 15.1 – Sistema AKIN de classificação/estadiamento para lesão renal aguda.

	TFG	Débito urinário
AKIN 1	Aumento da Cr sérica por 1,5-2 $\times$ Cr basal ou de 0,3mg/dL	DU < 0,5mL/kg/h $\times$ 6h
AKIN 2	Aumento da Cr sérica em 2-3 vezes do seu valor basal	DU < 0,5mL/kg/h $\times$ 12h
AKIN 3	Aumento da Cr sérica em > 3 vezes do seu valor basal ou em $\geq$ 0,3mg/dL em pacientes com Cr sérica > 4mg/dL	DU < 0,3mL/kg/h $\times$ 24h ou anúria por 12h

AKIN = *Acute Kidney Injury Network*; TFG = taxa de filtração glomerular; DU = débito urinário; Cr = creatinina.

precisas do débito urinário não estão facilmente disponíveis em todos os centros. Apesar dessas limitações, alterações no débito urinário foram consideradas um método sensível, porém seu valor como critério independente para o diagnóstico de lesão renal aguda ainda deve ser validado.

A classificação AKIN tem como objetivo a classificação da lesão renal aguda no curso de uma doença, proporcionando identificação precisa, prognóstico e intervenções terapêuticas.

Um estudo de coorte retrospectivo realizado por Barrantes *et al*<sup>54</sup> buscou validar esses novos conceitos. Dos 496 pacientes estudados, 471 não estavam recebendo terapia de substituição renal antes de serem admitidos na unidade de terapia intensiva, 213 tiveram mudanças de mais de 0,3mg/dL na creatinina sérica em 48 horas e/ou débito urinário menor que 0,5mL/kg/h por mais de 6 horas. Todos os pacientes cujo aumento da creatinina sérica foi maior que 50% também tiveram incrementos maiores que 0,3mL/dL. A taxa de mortalidade dos pacientes com lesão renal aguda foi maior que a dos pacientes que não tiveram lesão renal aguda (45,8 *vs.* 16,4%). Lesão renal aguda foi um fator de risco independente para mortalidade (OR 3,7, 95%; IC de 2,2-6,1). A média de permanência hospitalar foi duas vezes mais longa em pacientes com lesão renal aguda e três vezes maior em pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal.

Um estudo realizado a partir da análise do registro de internações de adultos de 57 unidades de terapia intensiva do *Australian New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Adult Patient Database (APD)* no período de 2000 a 2005 comparou a aplicação dos critérios RIFLE e AKIN para o diagnóstico e classificação da lesão renal aguda e taxa de mortalidade. Foram incluídos 120.123 pacientes críticos, dos quais 27,8% apresentavam sepse. Foi observada pequena diferença (< 1%) no número de pacientes com grau de lesão renal aguda, de acordo com o RIFLE e o AKIN. O AKIN aumentou discretamente o número de pacientes classificados como estágio I (classe R do RIFLE), de 16,2 para 18,1%, mas diminuiu o número de pacientes classificados como estágio II (classe I do RIFLE), de 13,6% *versus* 10,1%. A área sob a curva ROC para mortalidade hospitalar foi de 0,66 para o RIFLE e de 0,67 para o AKIN para o total de pacientes e de 0,65 em ambos para os pacientes sépticos. Em comparação ao critério RIFLE, o AKIN não melhorou a sensibilidade, a capacidade preditiva da definição e a classificação da lesão renal aguda nas primeiras 24 horas após a admissão<sup>55</sup>.

Recentemente, Daher *et al*<sup>56</sup> realizaram um estudo para comparar a aplicação dos critérios RIFLE e AKIN em pacientes com lesão renal aguda grave na leptospirose. Um total de 299 pacientes foram incluídos no estudo e classificados como R (5,4%), I (36,1%) e F (58,5%), de acordo como critério RIFLE, e como AKIN 1 (25,8%), AKIN 2 (17%) e AKIN 3 (57,2%). Mortalidade de acordo como RIFLE foi de 7,4% na classe I e

17,1% na F; de acordo com o AKIN foi de 5,2% para o AKIN 1, 7,8% para o AKIN 2 e 17,5% para o AKIN 3. Foi observada, portanto, associação significativa entre os critérios RIFLE e AKIN e a mortalidade em pacientes com leptospirose. Essas classificações mostraram ainda associação com gravidade, como foi demonstrado com a maior incidência de oligúria e morte nos pacientes com as piores classes.

## NOVAS CLASSIFICAÇÕES PARA LESÃO RENAL AGUDA

Recentemente foi proposta uma nova classificação para lesão renal aguda por Waikar e Bonventre baseados na cinética da creatinina<sup>57</sup>. Os autores basearam-se no fato de que alterações dos valores da creatinina sérica dependem da função renal de base e do tempo em que ocorrem estas mudanças e propõem uma definição alternativa que incorpora alterações absolutas na creatinina em 24 a 48 horas. Esta nova classificação é composta por três estágios de lesão renal aguda: estágio 1 – aumento de 0,3mg/dL da creatinina em 24 horas ou 0,5mg/dL em 48 horas, estágio 2 – aumento de 0,5mg/dL em 24 horas ou 1mg/dL em 48 horas, estágio 3 – aumento de 1mg/dL em 24 horas ou 1,5mg/dL em 48 horas.

## CONCLUSÃO

A lesão renal aguda é comum nos pacientes hospitalizados e está associada com mortalidade significativa. Novos critérios de diagnóstico, como RIFLE e AKIN, que utilizam pequenas alterações na creatinina e no débito urinário na definição de lesão renal aguda foram desenvolvidos para facilitar o diagnóstico e auxiliar no prognóstico, apresentando associação significativa com a mortalidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB *et al.* Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-248.
2. Nash K, Haffez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
4. Liaño F. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818.
5. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-198.
6. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D *et al.* Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208-212.
7. Shusterman N, Strom BL, Murray TG *et al.* Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Am J Med* 1987; 83: 65-71.
8. Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC *et al.* Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit – a homogeneous population? *Crit Care* 2006; 10: R68.

9. Lombardi R, Zampedri L, Rodriguez I *et al.* Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. *Ren Fail* 1998; 20: 725-732.
10. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289: 747-751.
11. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-2187.
12. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005; 21: 223-237.
13. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG *et al.* Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 439-442.
14. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S141-S145.
15. Ali T, Khan I, Simpson W *et al.* Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292-1298.
16. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.
17. Hoste EA, Clermont G, Kersten A *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R73.
18. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542-546.
19. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA *et al.* North East Italian Prospective Hospital renal outcome survey on acute kidney injury (NEIPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 418-425.
20. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843.
21. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538-546.
22. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306: 481-483.
23. McGregor E, Brown I, Campbell H *et al.* Acute renal failure. A prospective study on incidence and outcome. Paper presented at 29th Congress of EDTA-ERA, Paris, June 28-July 1, 1992.
24. Burdmann E, Oliveira MB, Ferraboli R *et al.* Epidemiologia. In Schor N, Boim MA, Pavão OF (eds). *Insuficiência Renal Aguda. Fisiopatologia, Clínica, Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 1997, pp 1-7.
25. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 191-198.
26. Liaño F, Junco E, Pascual J *et al.* The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings: the Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1998; 66: S16-S24.
27. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 844-861.
28. Pisoni R, Wille KM, Tolwani AJ. The epidemiology of severe acute kidney injury: from BEST to PICARD, in acute kidney injury: new concepts. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c188-c191.
29. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S *et al.* Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66: 1613-1621.
30. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R *et al.* Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 431-439.
31. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP *et al.* Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70: 1120-1126.
32. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1505-1511.
33. Xue JL, Daniels F, Star RA *et al.* Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-1142.
34. Kellum JA, Levin N, Bouman C *et al.* Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514.
35. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al.* Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
36. Coca SG, Bauling P, Schiffner T *et al.* Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 517-523.
37. Lopes JA, Jorge S, Resina C *et al.* Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 2007; 11: 408.
38. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M *et al.* The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-1048.
39. Bell M, Liljestam E, Granath F *et al.* Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 354-360.
40. Maccariello E, Soares M, Valente C *et al.* RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007; 33: 597-605.
41. Ahlstrom A, Kuitunen A, Peltonen S *et al.* Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 262-268.
42. Lopes JA, Fernandes J, Jorge S *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in critically ill HIV-infected patients. *Crit Care* 2007; 11: 401.
43. Lin CY, Chen YC, Tsai FC *et al.* RIFLE classification is predictive of short term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2867-2873.
44. Silva Júnior GB, Monteiro FA, Mota RMS *et al.* Acute kidney injury requiring dialysis in obstetric patients: a series of 55 cases in Brazil. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 131-137.
45. Daher EF, Marques CN, Lima RSA *et al.* Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit - an assessment of prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 128-133.
46. Silva Júnior GB, Libório AB, Mota RMS *et al.* Acute kidney injury in HIV patients: prevalence, RIFLE classification and outcome. *Braz J Med Biol Res*, 2010 *in press*.
47. Mehta, RL, Kellum, JA, Shah, SV *et al.* Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
48. Levin, A, Warnock, DG, Mehta, RL *et al.* Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 1-4.
49. Chertow GM, Burdick E, Honour M *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370.
50. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R *et al.* The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-1548.
51. Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. *Chest* 2006; 129: 217-218.
52. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.
53. Levy MM, Macias WL, Vincent JL *et al.* Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 2194-2201.

54. Barrantes F, Tian J, Vazquez R *et al.* Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 1397-1403.
55. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-1574.
56. Daher EF, Silva Júnior GB, Abreu KLS *et al.* Acute kidney injury in leptospirosis: association between RIFLE classification and AKIN with mortality (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 121A.
57. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 672-679.
58. Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O *et al.* Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 645-654
59. 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.
60. Lopes JA, Jorge S, Silva S *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure following myeloablative autologous and allogenic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 395.
61. O'Riordan A, Wong V, Mc Quillan R *et al.* Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 168-176.
62. Guitard J, Cointault O, Kamar N *et al.* Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin Nephrol* 2006; 65: 103-112.



## ANESTÉSICOS E DISFUNÇÃO RENAL AGUDA

Roxana de Fátima Camelo de Albuquerque

Vitor Galvão Moura Pereira

Ronaldo Roberto Bergamo



## INTRODUÇÃO

A disfunção renal aguda no pós-operatório é uma das principais complicações em pacientes cirúrgicos e corresponde acerca de 18-47% dos casos de insuficiência renal aguda adquirida em internações hospitalares<sup>1,2</sup>. Sua ocorrência é associada a sangramentos gastrintestinais, infecções respiratórias e sepse<sup>3,4</sup>, aumentando a mortalidade em pacientes de cirurgias cardíacas e não cardíacas. Outra causa de insuficiência renal aguda, porém pouco documentada, é o efeito direto e nefrotóxico dos anestésicos, principalmente dos anestésicos fluorados inalatórios (por exemplo, enflurano, sevoflurano).

Insuficiência renal aguda pré-renal ocorre em cerca de 30-40%, podendo progredir para lesão isquêmica e tóxica, com necrose tubular aguda em 20-40%<sup>1</sup>. Fatores nefrotóxicos e inflamatórios, além do tipo de cirurgia e existência de lesão renal preexistente e comorbidades, são de risco para sua ocorrência<sup>5</sup>. Entretanto, a maioria dos casos de disfunção renal é devido à hipoperfusão<sup>2</sup>; 8% dos pacientes no pós-operatório apresentam instabilidade hemodinâmica<sup>6</sup>.

Este capítulo considera a fisiologia e as causas da disfunção renal no período perioperatório, o efeito direto dos anestésicos sobre o rim e o que está atualmente disponível para sua prevenção e tratamento.

## DISFUNÇÃO RENAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda no perioperatório está associado à alta incidência de morbidade e mortalidade. Embora essa incidência varie de acordo com os diferentes procedimentos cirúrgicos e com

as definições utilizadas para insuficiência renal nos estudos, é importante compreender melhor a etiologia dessa disfunção.

## FLUXO SANGUÍNEO RENAL: EFEITOS DA HIPÓXIA

Em paciente saudável, o rim recebe cerca de 20% do débito cardíaco total (cerca de 1L/min), levando aproximadamente 80mL/min/100g de tecido de oxigênio. A distribuição do fluxo sanguíneo no rim não é uniforme, sendo que o córtex que recebe mais de 90% do fluxo total de sangue.

Por outro lado, o rim apresenta fração de extração de oxigênio baixa, com um consumo que geralmente não excede 10% da utilização total do corpo (1,5mL de oxigênio por 100mL de sangue). No entanto, o rim é altamente sensível à hipoperfusão, com insuficiência renal aguda, sendo uma complicação frequente da hipotensão. Este aparente paradoxo (de fluxo sanguíneo elevado, com baixa extração de oxigênio e alta incidência de lesão renal por hipoperfusão) está relacionado ao gradiente fisiológico de oxigenação intrarrenal.

Embora alta porcentagem do fluxo sanguíneo chega ao córtex (cerca de 5mL/min), o córtex extrai apenas 18% de oxigênio total. Por outro lado, a medula renal apresenta fluxo muito menor (0,03mL/min), mas tem uma taxa de extração de oxigênio muito maior (cerca de 79%), pois é na medula onde há maior atividade tubular de reabsorção de sódio e cloreto.

A oxigenação medular é assegurada por uma série de mecanismos de controle de fornecimento e consumo de oxigênio. A falência destes controles torna a região externa medular suscetível a episódios repetidos de lesão por hipóxia, que pode levar à necrose tubular aguda, espe-

cialmente da porção espessa ascendente da alça de Henle, no segmento S3 do túbulo proximal e na nefropatia tubulointersticial crônica<sup>7,8</sup>.

## HIPÓXIA E DANO RENAL

Como resultado da heterogeneidade do fluxo e necessidade de oxigênio, a tensão de oxigênio no córtex é cerca de 50mmHg maior do que a medula interna. Isso explica porque a alça espessa ascendente de Henle é extremamente vulnerável a lesões hipóxicas e necrose tubular aguda que pode ser induzida por diminuição de 40-50% no fluxo sanguíneo renal.

O principal determinante da taxa de oxigênio medular requisitado é a taxa de reabsorção de sal e água na região. Quando este processo é inibido por diuréticos de alça, há aumento no tecido medular da pressão parcial de oxigênio de 2 a cerca de 4kPa. Há alguns mediadores que podem afetar o fluxo sanguíneo medular e, portanto, alterar a magnitude de qualquer lesão isquêmica. Estes incluem:

- Vasodilatadores: óxido nítrico, prostaglandina E<sub>2</sub>, adenosina, dopamina, urodilatina (um análogo da PNA – peptídeo natriurético atrial).
- Vasoconstritores: endotelina, angiotensina II, hormônio antidiurético ou vasopressina.
- *Feedback* tubuloglomerular: quando há reabsorção de sódio insuficiente pelos túbulos renais, este mecanismo leva à constrição da arteríola aferente glomerular, reduzindo, assim, a filtração e, conseqüentemente, a excreção e reabsorção tubular de solutos.
- Fatores de crescimento medular e tubular: incluem fator de crescimento insulina-like I (IGF1), fator de crescimento epidérmico e fator de necrose tumoral. Em diferentes modelos animais, todos eles têm sido demonstrados para acelerar a taxa de recuperação após a insuficiência renal aguda experimental. No entanto, não há dados de estudos em humanos.

A necessidade de maior absorção de sal e água é um fator predisponente à lesão hipóxicomedular, pois aumenta a necessidade de concentração da urina e, por sua vez, o consumo de oxigênio medular. Em contrapartida, a lesão associada à hipóxia pode ser agravada por outros fatores, como uso de alguns antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II, mioglobina, hiperbilirrubinemia e contraste iodado.

A taxa de filtração glomerular pode ser apenas 10% do normal e continuar baixa, apesar de uma restauração do fluxo sanguíneo renal por causa da obstrução tubular. A combinação de *feedback* tubuloglomerular e estimulação excessiva do sistema renina-angiotensina, muitas vezes, leva à disfunção renal aguda grave e prolongada.

## CONTROLE FARMACOLÓGICO DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL

O rim é desprovido de receptores  $\beta_2$  e qualquer aumento de catecolaminas (adrenalina principalmente) pode

levar à vasoconstrição por meio dos receptores- $\alpha_1$  e ativação do sistema renina-angiotensina. Como resultado, apesar de uma taxa de filtração glomerular normal, isquemia intramedular pode ocorrer, especialmente na região da alça espessa ascendente de Henle, em que as enzimas Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase são muito sensíveis a efeitos da isquemia. Estes aumentos dos hormônios simpaticomiméticos levam à vasoconstrição cortical renal, que é uma tentativa de compensação do organismo de redistribuir fluxo sanguíneo para a medula renal, mas provoca isquemia. Como resultado, há diminuição da reabsorção de sódio pelo túbulo proximal, levando a um *feedback* tubuloglomerular por meio da mácula densa, com a ativação do sistema renina-angiotensina e constrição mesangial glomerular<sup>9</sup>.

## BALANÇO HÍDRICO NO PERIOPERATÓRIO

Durante o período perioperatório, há necessidade de abordar dois aspectos distintos do equilíbrio volêmico: os efeitos de depleção de fluido no pré-operatório e os fatores intraoperatórios, tais como perda de sangue e fluidos, e da resposta neuroendócrina à anestesia e cirurgia.

### EFEITOS DA ANESTESIA

A maioria dos anestésicos (especialmente os agentes voláteis) causa vasodilatação periférica e depressão miocárdica. A fim de manter a perfusão dos órgãos, vasoconstritores ou reposição de fluidos são necessários. No caso do rim, há também necessidade de manter vasoconstrição arteriolar eferente adequada, que é responsável para a manutenção da pressão de filtração glomerular. Esta está sob o controle da angiotensina II, e o paciente que faz uso crônico de inibidor de enzima conversora de angiotensina ou do receptor de angiotensina II que se submete à anestesia pode desenvolver diminuição significativa da pressão de perfusão com redução do débito urinário. Um segundo mecanismo é visto com os agentes de narcóticos que aumentam a liberação de hormônio antidiurético. Esta resposta pode ser exagerada pela depleção de fluido secundária ao jejum. Anestésias espinais, bem como a anestesia geral provocam vasodilatação, e a infusão de fluidos por via intravenosa será necessária para manter a pressão sanguínea<sup>9</sup>.

### EFEITOS DA CIRURGIA

Resultam da elevação de hormônios catabólicos e citocinas. O principal efeito é devido ao aumento da secreção de hormônio antidiurético e aldosterona. O hormônio antidiurético promove a retenção de água, a aldosterona (por meio da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), juntamente com glicocorticoides que levam à retenção de sódio e água e à perda de potássio. A atividade plasmática de renina também está elevada, como resultado de uma diminuição do volume sanguíneo circulante. Assim, alterações na volemia global e na homeostase eletrolítica ocorrem devido a excreção prejudicada de água, diminuição da excreção de sódio e aumento da excreção de potássio.

Perdas de fluidos perioperatórios são caracterizadas por perdas de sangue e de fluido intravascular, perdas insensíveis e a chamada perda para terceiro espaço. Há necessidade de reposição dessas perdas. Estas também surgem através de derrames e drenagem de cavidades. Para as perdas insensíveis durante cirurgia abdominal de grande porte, os pacientes podem necessitar de até 10mL/kg/h de cristalóide a ser administrado.

Um mecanismo adicional é a ventilação artificial durante a anestesia do paciente intubado. Durante a ventilação mecânica, os mecanismos normais para a umidificação de gases são ignorados. Por causa do gás frio e seco do equipamento de anestesia, quantidade considerável de fluido pode ser perdida pela ventilação, a menos que um umidificador seja usado.

Perdas também ocorrem por extravasamento de líquido para fora do compartimento vascular (o "efeito terceiro espaço"). Após a cirurgia, este líquido sequestrado está mobilizado para trás do espaço vascular (visto especialmente após cirurgia intra-abdominal e intratorácica), mas, enquanto ele está fora do compartimento vascular, volume circulante adequado deve ser mantido com fluidos por via intravenosa<sup>9</sup>.

## FLUIDOS PERIOPERATÓRIOS

**Intraoperatório** – varia de acordo com o grau da lesão cirúrgica, mas um guia geral: traumatismo mínimo de 4mL/kg/h, traumatismo moderado de 6-8mL/kg/h e traumatismo grave de 10-15mL/kg/h. Excesso de soluções salinas (0,9%) pode levar à acidose metabólica hipoclorêmica.

**Pós-operatório** – as necessidades diárias para um adulto de 70kg é a ingestão de líquidos de 100mL/h, compostos de 25-33% de soro fisiológico, 75-66% de dextrose (= água) e 10-20mmol por litro de fluido. No entanto, o clínico precisa evitar o desenvolvimento de hiponatremia, que pode causar danos cerebrais graves ou morte. Isto é particularmente prevalente em mulheres na pós-menopausa, nas quais o efeito pode ser agravado por doenças crônicas e de uso a longo prazo de medicamentos (especialmente diuréticos tiazídicos)<sup>10,11</sup>.

## ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO RENAL NO PÓS-OPERATÓRIO

A disfunção renal no paciente cirúrgico geralmente é multifatorial: a causa mais comum é a necrose tubular aguda, como resultado da hipóxia dos néfrons e danos na região medular do rim secundária a hipotensão, hipovolemia e/ou desidratação. Entre os fatores de risco comuns associados estão: insuficiência renal preexistente, *diabetes mellitus* tipo 1, paciente com idade superior a 65 anos, cirurgia vascular de grande porte, *bypass* cardiopulmonar por mais de 3 horas e exposição recente a agentes nefrotóxicos (tais como contraste iodado, tinturas, pigmentos biliares, aminoglicosídeo, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides)<sup>12</sup>.

Os fatores predisponentes para a disfunção renal podem ser divididos em pré e intraoperatórios.

## PRÉ-OPERATÓRIO

Evidências de que a arteriopatia renal promove a perfusão renal reduzida; declínio relativo à idade na massa do néfron (como resultado da redução da expressão de fator de crescimento endotelial vascular); presença de disfunção renal preexistente.

## INTRAOPERATÓRIO

Há inúmeros fatores predisponentes:

**Hipovolemia** – leva à ativação de sistemas vasoconstritores; estes incluem sistemas neuro-humorais (simpático, angiotensina, aldosterona e hormônio antidiurético). A resposta inicial a uma contração no volume extracelular promove o decréscimo na taxa de filtração glomerular e na carga filtrada de soluto. Estes efeitos são mediados pelo aumento dos níveis circulantes de epinefrina e norepinefrina nas terminações nervosas T8-L1, que atuam sobre as arteríolas aferentes. O aumento das concentrações de aldosterona promove a reabsorção de sódio e água.

**Nefrotoxinas** – incluem os meios de contraste. Elas agem sobre a medula renal, promovendo aumento da carga osmótica local, levando a aumento do consumo de oxigênio em tecido já com baixa tensão de oxigênio. Medidas podem evitar que o contraste, em pacientes de risco elevado, provoque lesão renal, como minimização da carga de contraste, hidratação e pré e pós-procedimento, bem como considerar o tratamento com N-acetilcisteína. Outras toxinas incluem o aumento da concentração de flúor de alguns agentes voláteis (particularmente enflurano), anti-inflamatórios não esteroides e aminoglicosídeos.

**Embolia** – pode ocorrer quando há liberação do fluxo sanguíneo após despinçamento aórtico.

**Isquemia renal** – resultado do uso terapias a longo prazo anteriormente ao procedimento cirúrgico. O uso crônico de inibidor de enzima conversora de angiotensina aumenta o risco de insuficiência renal pós-operatória, caracterizado por perda da capacidade do sistema renina-angiotensina de compensar a diminuição da perfusão renal<sup>13</sup>.

**Inflamação** – isquemia intestinal, diminuição da perfusão visceral e endotoxemia portal podem ocorrer durante cirurgia abdominal de aneurisma da aorta. A carga de endotoxina liberada (dependente do período de isquemia visceral) ativa outros compostos vasoativos.

**Predisposição genética** – associação foi encontrada entre o alelo variante épsilon 4 do gene apoE e o desenvolvimento de lesão renal aguda. Entretanto, outros estudos sugerem que este polimorfismo pode ser renoprotetor em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio<sup>14</sup>.

Uma meta-análise indicou importantes fatores predisponentes para a disfunção renal pós-operatória: insuficiência renal pré-operatória, cirurgia da aorta e revascularização miocárdica. No entanto, nenhum dos 28 trabalhos incluídos no estudo utilizou o mesmo critério de diagnóstico para falência renal. Assim, há possibilidade de fatores de confusão, levando a um viés de análise de variáveis<sup>15</sup>.

## INCIDÊNCIA DE DISFUNÇÃO RENAL PÓS-OPERATÓRIA

A incidência de insuficiência renal aguda perioperatória varia de acordo com a etiologia e definição e o tipo de cirurgia, porém, em todos os casos, a insuficiência renal está associada a taxas de mortalidade de 60-90%<sup>16</sup>. O desenvolvimento de disfunção renal no pós-operatório também é acompanhado por maior incidência de hemorragia gastrointestinal, infecções respiratórias e sepse. A definição de insuficiência renal aguda no pós-operatório varia entre os estudos. Três critérios úteis são: aumento da creatinina sérica por mais de 44mmol/L (> 0,5mg/dL) sobre o valor de referência, aumento da creatinina sérica maior que 50%, quando comparado com o valor basal pré-operatório. Disfunção renal perioperatória pode evoluir com insuficiência subclínica ou para insuficiência renal aguda. A incidência de insuficiência renal aguda varia entre 4 e 24% porque não existe nenhuma definição de disfunção renal<sup>3</sup>.

## PREVENÇÃO DA DISFUNÇÃO RENAL E PROTEÇÃO RENAL

O objetivo do anestesista durante o período perioperatório deve ser manter um fluxo urinário maior que 0,5mL/kg/h, embora não existam estudos randomizados para confirmar. Não há evidências consistentes que sugiram o benefício de terapias farmacológicas de proteção renal para prevenir insuficiência renal aguda e manutenção de perfusão renal<sup>7</sup>.

A perfusão renal pode ser garantida por manutenção de adequada volemia e débito cardíaco, a também chamada de otimização hemodinâmica. Essa estratégia refere-se à monitorização e à manipulação de parâmetros fisiológicos hemodinâmicos como fluidos, hemoglobina e hematócrito, drogas inotrópicas para manter valores normais ou supranormais de débito cardíaco e saturação de oxigênio para prevenir falência orgânica<sup>18</sup>.

Uma meta-análise demonstrou que a otimização hemodinâmica perioperatória parece prevenir o risco de disfunção renal aguda em pacientes de alto risco para insuficiência renal aguda e não sépticos. Esta estratégia nefroprotetora seria eficaz nestes pacientes, devendo ser ofertada carga adequada de fluidos com início no pré-operatório, mantendo-se até nas primeiras horas do pós-operatório<sup>19</sup>.

## EFEITOS DA ANESTESIA E DA CIRURGIA NA FUNÇÃO RENAL

De modo geral, os anestésicos gerais e as técnicas empregadas causam alterações nas principais funções renais (Quadro 16.1), sendo dependentes principalmente do tipo de cirurgia, uso de fluidos no intra-operatório e da função renal e cardíaca prévia dos pacientes<sup>21</sup>. Na maioria dos casos as causas de diminuição da filtração glomerular são reversíveis.

Quadro 16.1 – Drogas anestésicas empregadas e a função renal.

Fluxo sanguíneo renal
Taxa de filtração glomerular
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Volume urinário
Excreção de sódio

Os mecanismos de alteração na taxa de filtração glomerular podem ser divididos em indiretos e diretos, exercidos pela própria droga anestésica utilizada. Os efeitos indiretos são principalmente os cardiovasculares, neurológicos e os endocrinológicos, tais como depressão miocárdica, vasodilatação, queda da pressão arterial média, hiperativação simpática com aumento da resistência vascular periférica e resposta ao estresse aumentada pela hipóxia e acidose, gerando aumento de catecolaminas e hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, todos eles culminando com filtração glomerular reduzida<sup>21</sup>.

## EFEITOS DOS AGENTES ANESTÉSICOS NA FUNÇÃO RENAL

A maioria dos anestésicos utilizados dependem da excreção renal para sua eliminação completa do organismo. Na presença de disfunção renal, ajustes nas doses utilizadas tornam-se mandatórios para prevenir nefrotoxicidade direta da droga ou de seus metabólitos ativos (Quadro 16.2). Além disso, os efeitos sistêmicos da uremia podem potencializar o mecanismo de ação dos anestésicos empregados no procedimento cirúrgico. Isto deve-se à diminuição das proteínas ligadoras do receptor específico de cada droga, devido a sua maior penetração tecidual por quebra da barreira hematoencefálica, ou sinergismo com as toxinas próprias do paciente com disfunção renal<sup>22</sup>.

### BARBITÚRICOS

Têm sua sensibilidade aumentada quando usados em doentes renais, devido principalmente a sua livre circulação por queda nas proteínas ligadoras de seus respectivos receptores e por rápida distribuição no tecido cerebral. Sua fração não ionizada pode ter penetração mais rápida no sistema nervoso central caso haja acidose prévia.

### CETAMINA

As alterações são mínimas quando utilizadas em doentes renais, mas alguns de seus metabólitos dependem exclusivamente da excreção renal, podendo ter sua ação potencializada. O principal efeito é secundário, representado por hipertensão arterial.

### PROPOFOL E ETOMIDATO

Raramente causam alterações em pacientes renais, somente naqueles com hipalbuminemia importante, os quais podem ter seu mecanismo de ação potencializado.



Quadro 16.2 – Drogas anestésicas e sua contraindicação/efeitos adversos.

Drogas anestésicas	Contraindicação/efeitos adversos
Barbitúricos	Sistema nervoso central, podem ser precipitados por acidose
Cetamina	Hipertensão arterial
Propofol/etomidato	Hipoalbuminemia
Benzodiazapínicos	Hipoalbuminemia
Opioides	Convulsões
Anticolinérgicos (atropina)	Sistema nervoso central
Óxido nítrico	Anemia (hemoglobina < 7g/dL)
Relaxantes musculares (succinilcolina/curares)	Hipercalemia
Agentes voláteis (halotano/sevo/iso/metoxi/enflurano)	Nefrotoxicidade por fluoretos (dose e tempo-dependentes)

### BENZODIAZEPÍNICOS

São drogas de metabolismo hepático, mas em renais com hipoalbuminemia devem ter seu uso evitado devido ao acúmulo de metabólitos ativos.

### OPIOIDES

O uso da morfina e meperidina em doentes renais pode ocasionar depressão do sistema respiratório de maior gravidade com maior risco de convulsões.

### AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

O uso de repetidas doses de atropina em renais pode levar à nefrotoxicidade, já a escopolamina pode ter seus efeitos no sistema nervoso central aumentado devido à uremia.

### ÓXIDO NÍTRICO

Deve ter seu uso restrito em doentes renais com anemia grave (hemoglobina < 7g/dL).

### RELAXANTES MUSCULARES

A succinilcolina deve ter seu uso restrito em casos de hipercalemia. Atracúrio, cisatracúrio, pancurônio, vecurônio e rocurônio podem ser usados com segurança em pacientes com disfunção renal.

### AGENTES VOLÁTEIS

Os agentes halogenados são os mais utilizados em cirurgias de pacientes com função renal alterada, devido ao seu melhor controle na pressão arterial e mínimo efeito no fluxo plasmático renal. Entretanto, já foi descrita nefrotoxicidade pelo uso de metoxiflurano, caracterizada por poliúria hipo-osmótica, hipernatremia e hiperosmolaridade plasmática. A toxina responsável pela disfunção renal é o íon fluoreto (F<sup>-</sup>), metabólito do metoxiflurano. Este, a depender dos níveis sanguíneos (acima de 50mM/L), causará alterações no ultratransporte na alça de Henle, aumento do fluxo sanguíneo medular, edema e destruição mitocondrial do túbulo contornado proximal.

Os anestésicos voláteis são metabolizados principalmente por enzimas hepáticas. A nefrotoxicidade induzida por fluoretos depende da duração da exposição dos

túbulos renais ao íon flúor, como também do aumento absoluto de sua concentração sérica<sup>23</sup>. Como resultado, é possível que pacientes com taxas de filtração glomerular diminuídas possam ter risco aumentado quando expostos a níveis séricos de fluoretos considerados não tóxicos (abaixo de 50mM/L).

A nefrotoxicidade induzida por fluoretos é um risco potencial do metabolismo dos anestésicos voláteis, principalmente o enflurano. O metabolismo do enflurano para fluoretos é potencialmente grande o bastante para produzir quedas transitórias na capacidade de concentração urinária, particularmente após administração prolongada. Entretanto, durante o uso clínico, o fluoreto sérico atinge cerca de metade do nível tóxico estimado de 50mM/L, tornando reduzida a possibilidade de nefrotoxicidade. A produção de fluoretos no metabolismo do halotano e do isoflurano é insuficiente para produzir nefrotoxicidade<sup>24</sup>.

O sevoflurano tem potencial nefrotóxico controverso. Embora seu metabolismo gere flúor, não foi detectada nefrotoxicidade clinicamente significativa induzida pelo flúor. O composto A (pentaflúoro-isopropenil fluorometil), nefrotoxina também formada pelo seu metabolismo, poderia ser a causa de sua toxicidade. Eger *et al* demonstraram evidência de lesão renal (albuminúria – lesão glomerular, enzímúria –  $\alpha$ -glutathione-S-transferase e glicosúria – lesão tubular) em voluntários que foram submetidos a 8 horas de 1,25CAM (concentração alveolar mínima) de sevoflurano com fluxo de 2L/min. Não foi observada lesão renal naqueles que receberam o desflurano. O estudo sugere que a “dose” de sevoflurano que leva à insuficiência renal aguda foi de 1,25CAM durante 4 horas com fluxo de 2L/min, devido à produção de 80-168ppm/h do composto A. Não foi observada lesão renal na mesma dose naqueles pacientes que receberam o desflurano<sup>25</sup>. Bito *et al* demonstraram em outro estudo que fluxos baixos de sevoflurano, mesmo com a formação de composto A, é tão seguro quanto baixo fluxo de isoflurano<sup>26</sup>. Atualmente, ainda é controversa a relação entre composto A e lesão renal, e o efeito nefrotóxico parece ser dose-dependente.

## CONCLUSÕES

O desenvolvimento de insuficiência renal no pós-operatório de cirurgias cardiovasculares ou outras é uma das principais causas de morbidade e mortalidade perioperatória. O tipo de cirurgia empreendida é importante, assim como a presença de disfunção renal preexistente. Apesar de o número de estratégias preventivas ter sido descrito, nenhum parece ser superior à manutenção de normovolemia. Uma série de novas terapias tem sido identificada, mas estas devem aguardar os resultados de ensaios clínicos randomizados com um número maior de pacientes. Existem múltiplas etiologias para a disfunção renal aguda, incluindo hipovolemia, hipotensão, sepse, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise e administração de drogas nefrotóxicas. Outra possível, mas pouco documentada como fator de risco, pode ser a anestesia geral por si só. Por exemplo, a administração de anestésicos fluorados, como isoflurano, enflurano ou halotano, está normalmente associada com 20 a 30mmHg de diminuição na pressão arterial média, e doses acima de 50mM/L são consideradas nefrotóxicas. Isso pode produzir hipoperfusão renal e, possivelmente, isquemia, levando à necrose tubular<sup>24s</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg* 2003; 73: 144-153.
2. Tang I, Murray PT. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 91-111.
3. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 567-586.
4. Thakar CV, Yared JB, Worley S *et al*. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-246.
5. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 2002; 48: 64-70.
6. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ *et al*. Predictors of postoperative acute renal failure after non cardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007; 107: 892-902.
7. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-655.
8. Heyman SN, Fuchs S, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *N Horizons* 1995; 3: 597-607.
9. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2005; 95: 20-32.
10. Scheingarter S, Rehm M, Schmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265-1270.
11. Kumar S, Berl T. Sodium. Electrolyte quintet. *Lancet* 1998; 352: 220-228.
12. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL *et al*. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-884.
13. Chew ST, Newman MF, White WD *et al*. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 325-331.
14. Cittanova ML, Zubicki A, Savu C *et al*. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg* 2001; 93: 1111-1115.
15. Novis BK, Roizen MF, Aronson S *et al*. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-149.
16. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494.
17. Zacharias M, Gilmore IC, Herbison GP, *et al*. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD003590.
18. Jarnberg P-O. Renal protection strategies in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 645-660.
19. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2079-2090.
20. Nishiyama T, Aibiki Hanaoka B. Inorganic fluoride kinetics and renal tubular function after sevoflurane anesthesia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 477-482.
21. Lochhead K, Kharasch E. Spectrum and subcellular determinants of fluorinated anesthetic-mediated proximal tubular injury. *Am J Pathol* 1997; 22: 2319-2387.
22. Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ. Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction. *Anesthesiology* 1971; 35: 247-252.
23. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1977; 46: 265-271.
24. Wagener G, Brentjens TE. Renal disease: the anesthesiologist's perspective. *Anesthesiol Clin* 2006; 24: 523-547.
25. Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD *et al*. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 1154-1163.
26. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 173-176.

# FISIOPATOGENIA DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA LESÃO RENAL AGUDA SÉPTICA

Giselle Martins Gonçalves  
Tarcio Teodoro Braga  
Niels Olsen Saraiva Câmara



## DEFINIÇÕES

Na unidade de terapia intensiva, a sepse é a principal causa de morte não coronariana. Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que a incidência de novos casos de sepse por ano é de 750.000, com aproximadamente 215.000 mortes<sup>1</sup>. No Brasil, dados epidemiológicos são limitados, no entanto, um estudo feito em 2003, que incluiu pacientes de unidade de terapia intensiva das Regiões Sul e Sudeste do País estimou em 398.000 os casos de sepse que evoluíram para choque séptico, com um total de 227.000 mortes. A incidência de mortalidade na sepse grave foi de 35%, sendo que no final do 28º dia da doença sua mortalidade aumentou para 47%. Estes resultados foram similares aos estudos epidemiológicos europeus e americanos<sup>1,2</sup>.

A lesão renal aguda é uma importante síndrome clínica caracterizada pela anormalidade do balanço hidroeletrólítico. A incidência desta doença é bastante variável, entre 1 e 25% dos pacientes de unidade de

terapia intensiva, sendo responsável por índices de mortalidade de 15 a 60%<sup>3</sup>. A principal razão para estas grandes variabilidades é a falta de uma definição consensual sobre a classificação desta doença, prejudicando a validação de muitos estudos e, dessa forma, levando a um atraso no desenvolvimento de possíveis tratamentos. Por isso, então, esforços têm sido feitos para a unificação dos critérios de disfunção renal aguda em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. O grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) publicou uma definição de consenso para a lesão renal aguda em pacientes de unidade de terapia intensiva, o estudo RIFLE<sup>4</sup>, que foi uma iniciativa para possibilitar uma uniformidade de conceitos (Quadro 17.1). Assim, foram classificados três grupos de gravidade crescentes de lesão renal – risco (*Risk*), dano (*Injury*) e falência (*Failure*) – e de grupos de desfecho: perda (*Loss*) e doença renal em estágio terminal (*End-stage kidney disease*). Uma característica original da classificação RIFLE é que fornece três classes de gravidade para a lesão renal baseada em mudanças na creatinina sérica e no débito urinário.

Quadro 17.1 – Classificação da insuficiência renal – RIFLE<sup>4</sup>.

	Critério de RFG	Critério de débito urinário (DU)
Risco ( <i>Risk</i> ) de disfunção renal	Aumento da creatinina sérica 1,5× ou decréscimo do RFG > 25%	DU < 0,5 mL/kg/h durante 6h
Lesão ( <i>Injury</i> ) renal	Aumento da creatinina sérica 2× ou decréscimo do RFG > 50%	DU < 0,5 mL/kg/h durante 12h
Falência ( <i>Failure</i> ) da função renal	Aumento da creatinina sérica 3×, decréscimo do RFG > 75% ou creatinina sérica > 4mg/dL	DU < 0,3 mL/kg/h durante 24h ou anúria por 12h Oligúria
Perda ( <i>Loss</i> ) da função renal	IRA persistente = perda completa da função renal > 4 semanas	
Doença renal de estágio final (ESRD)	Doença renal de estágio final/terminal (> 3 meses)	

RFG = ritmo de filtração glomerular; IRA = insuficiência renal aguda. Critical Care, 2004<sup>4</sup>.

A sepse grave e o choque séptico permanecem a mais importante causa de lesão renal aguda em pacientes em estado crítico, acometem mais de 50% desses casos na unidade de terapia intensiva. Lesão renal aguda séptica é definida pela presença simultânea de disfunção renal aguda, classificada por meio dos critérios RIFLE, e de sepse, juntamente com a ausência de outra causa de lesão renal aguda relacionada à não sepse (por exemplo radio-contraste, nefrotoxinas). Apesar do aumento da nossa habilidade de dar suporte a órgãos vitais e da manutenção de pacientes, a incidência de mortalidade na lesão renal aguda séptica permanece alta. Uma possível explicação para isso pode estar relacionada com o limitado entendimento da fisiopatologia desta doença. Neste capítulo, estudaremos a importância do processo inflamatório na fisiopatogenia da lesão renal aguda séptica.

## FISIOPATOGENIA DA LESÃO RENAL AGUDA SÉPTICA

O entendimento da fisiopatogenia da lesão renal aguda séptica, em humanos, tem tido um avanço muito pequeno durante os últimos 50 anos, principalmente devido à falta de informação histopatológica renal. Na ausência deste importante dado, o estudo tem sido baseado no comportamento dos marcadores séricos e urinários. Para superar tais limitações, modelos experimentais de lesão renal aguda séptica em animais foram desenvolvidos, permitindo assim a investigação dos papéis das diversas vias da resposta inflamatória na lesão renal aguda séptica<sup>5</sup>.

A ligadura com perfuração cecal (CLP, *cecal ligation and puncture*) é um importante modelo de estudo da sepse, inicialmente descrita por Wichterman *et al* em 1980<sup>6</sup>. A consequente liberação gradual da flora bacteriana na cavidade peritoneal leva inicialmente a uma peritonite que progride para sepse, sepse grave com disfunções em diferentes órgãos (por exemplo rins, pulmão, fígado etc.) e finalmente evolui para choque séptico (presença de alterações hemodinâmicas graves). Esta evolução é semelhante ao que é visto durante a sepse humana. Embora CLP seja um dos melhores modelos para o estudo da sepse, poucos estudos têm utilizado este modelo para abordar a fisiopatologia da lesão renal aguda séptica. Em vez disso, o estudo da lesão renal aguda tem sido baseado principalmente nos modelos de isquemia e reperfusão e de lesão renal induzida por drogas. No entanto, os dados obtidos com estes modelos não podem ser diretamente aplicados para a compreensão da lesão renal aguda séptica, pois poderá levar a interpretações errôneas do que está acontecendo em um paciente de unidade de terapia intensiva séptico que desenvolveu lesão renal aguda.

Outro modelo experimental muito utilizado no estudo da sepse, mas também pouco explorado no estudo da lesão renal aguda séptica, é a administração por via intravenosa ou intraperitoneal de bactérias ou parte delas, como, por exemplo, o lipopolissacarídeo e as toxinas das cepas gram-positivas de *Staphylococcus aureus* ou *Strepto-*

*coccus pyogenes* (estreptococos do grupo A)<sup>7</sup>. Dados da literatura, de estudos que usaram estes modelos, mostram resultados diferentes dos obtidos com o modelo CLP, principalmente porque a administração de único estímulo leva a uma cinética de liberação de mediadores inflamatórios diferentes se comparada com a liberação gradual de diferentes moléculas e patógenos observada na técnica de CLP<sup>8</sup>.

Apesar destas dificuldades, sabe-se que lesão renal aguda séptica envolve importantes alterações hemodinâmicas que alteram o fluxo sanguíneo renal e a resistência intrarrenal<sup>9</sup>, e isto têm sido o foco da maioria dos estudos. Porém, neste capítulo não discutiremos em detalhes essas alterações, pois o enfoque é discutir o papel dos fatores não hemodinâmicos na fisiopatologia da lesão renal aguda séptica, já que estudos mais recentes têm evidenciado sua importância, especificamente a resposta inflamatória<sup>10</sup>. A grande quantidade de dados experimentais sugere que diferentes tipos de células e mediadores inflamatórios podem estar envolvidos na patogênese da disfunção de órgãos secundária à sepse<sup>11</sup>.

Os cinco sinais cardinais da inflamação, rubor, calor, tumor, dor e perda de função, podem ser observados macroscopicamente. Microscopicamente, na zona inflamada, a maioria desses sinais pode ser explicada por mudanças na circulação sanguínea levando à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade. Na inflamação induzida por patógenos, ela é iniciada pelo reconhecimento de parte deste patógeno por células do sistema imune e células residentes nos tecidos, o que leva a sua ativação. A descoberta dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, *pattern recognition receptors*) como os receptores do tipo Toll, (TLR – *Toll-like receptors*) tornou possível compreender todo este complexo processo<sup>12</sup>. Os TLRs também têm sido implicados no reconhecimento de ligantes endógenos liberados durante o processo inflamatório, como por exemplo produtos de células que sofreram necrose, por isso atualmente os TLRs também têm sido correlacionados como sensores de moléculas não patogênicas, as chamadas alarminas, após a lesão tecidual<sup>13</sup>.

## RECEPTORES DO TIPO TOLL (TLR)

O sistema imune inato é filogeneticamente conservado e está presente em quase todos os organismos multicelulares. Esta primeira linha de defesa se dá por meio de receptores expressos por macrófagos, células dendríticas, monócitos, neutrófilos, células *natural killer*, entre outros<sup>14</sup>. A função destes receptores é reconhecer padrões moleculares, muitos dos quais conservados por patógenos, e por isso são designados receptores de reconhecimento-padrão (PRRs). Existem várias classes de PRRs e, entre elas, a família TLR, caracterizadas como glicoproteínas do tipo I integrantes de membranas. Esses receptores transmembrana podem detectar uma grande variedade de moléculas conservadas evolutivamente presentes em patógenos como vírus, bactérias, fungos, parasitas e



são conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*). Além de PAMPs, vários estudos têm demonstrado que os TLRs também são capazes de reconhecer substâncias endógenas liberadas durante a lesão tecidual e o termo padrões moleculares associados ao dano (DAMPs, *damage-associated molecular patterns*)<sup>14</sup>. Os DAMPs incluem a HMGB1, hialuronanas, fibronectina A, e a proteína de choque térmico 60, entre outros. A ativação dos TLRs desencadeia uma série de eventos que levam à expressão de genes com potencial pró-inflamatório. A ligação de agonistas aos TLRs induz à maturação das células dendríticas, que é essencial para a indução da resposta imune adaptativa específica ao patógeno.

Até o momento, foram descritos 12 membros da família dos TLRs em mamíferos, sendo todos receptores transmembrana com grande domínio extracelular e um domínio intracelular conhecido como *Toll-interleukin-1 resistance* (TIR), devido a sua similaridade com o receptor de interleucina-1. O domínio extracelular contém aproximadamente 16 a 28 repetições ricas em leucina (LRR, *leucine-rich repeats*), e cada LRR consiste de 20 a 30 aminoácidos envolvidos na ligação ao patógeno. Os TLRs são divididos em dois grupos, baseados em sua localização: aqueles expressos exclusivamente na superfície celular e que reconhecem componentes da membrana microbiana como lipídios, lipoproteínas e proteínas (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6 e TLR-11) e aqueles localizados em vesículas intracelulares como os endossomos que reconhecem predominantemente diferentes padrões de ácidos nucleicos (TLR-3, TLR-7, TLR-8 e TLR-9)<sup>15</sup>.

Há duas principais vias que podem ser ativadas por TLRs: a via dependente de MyD88, que resulta na ativação do NF- $\kappa$ B (fator nuclear-kappa B e AP-1, e a via dependente de TRIF, que resulta na ativação de interferons do tipo I (IFNs  $\alpha/\beta$ )<sup>2</sup>. Todos os TLRs, exceto o TLR-3, recrutam MyD88. A ligação de TLR-5, TLR-7, TLR-9 e TLR-11 à molécula de MyD88 forma-se diretamente, enquanto TLR-1, TLR-2, TLR-4 e TLR-6 recrutam a proteína adaptadora TIRAP (também chamada de MAL – MyD88 *adaptor-like protein*), que une o MyD88 ao domínio TIR do TLR. O TLR-3 recruta somente a proteína TRIF, e o TLR-4 também o faz. Além disso, o TLR-4 utiliza da molécula adaptadora TRAM (TRIF – *related adaptor molecule*) para comunicar o domínio TIR do TLR-4 com o TRIF. Portanto, TLR-4 inicia ambas as vias, dependente de MyD88 e dependente de TRIF. O MyD88 recruta proteínas da família IRAK e TRAF-6, o que acaba por desencadear uma sinalização ativadora do complexo IKK e, conseqüentemente, do fator de transcrição NF- $\kappa$ B. Tal sinalização também ativa a via da MAPK. A via de sinalização dependente de TRIF também ativa TRAF-6 e, por conseqüência, induz à ativação de MAPK e a fosforilação de NF- $\kappa$ B. Além disso, na sinalização por TRIF, há interação com TRAF-3 e posterior ativação de IRF (*interferon regulatory factor*). NF- $\kappa$ B e MAPK iniciam a transcrição de genes codifi-

cadores de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, enquanto IRF inicia a transcrição de interferon do tipo I (Fig. 17.1). Há possibilidade de uma comunicação entre as vias dependentes de MyD88 e de TRIF, uma vez que MyD88 pode, por exemplo, ativar TRAF-3, com posterior expressão de interferon do tipo I<sup>16</sup>.

Há inúmeras perspectivas em estratégias terapêuticas contra a inflamação usando moduladores da ativação de TLR. Tais estudos se baseiam no uso de antagonistas e agonistas destes receptores. Dentre eles, podemos citar o uso de antagonista de TLR-4 para a prevenção de sepse após cirurgia coronariana (CABG – *Coronary artery by pass graft*)<sup>17</sup>.

Outra família de receptores da imunidade inata extensivamente estudada são os receptores do tipo NOD (NLRs). Tais receptores diferem dos TLRs por serem citoplasmáticos, e serão mais bem descritos posteriormente. Mostraremos a importância de tais receptores do sistema imune inato para o desenvolvimento de lesão renal aguda após a sepse.

### EVIDÊNCIA DO PAPEL DOS TLRs NA PATOGÊNESE DA LESÃO RENAL AGUDA SÉPTICA

Uma grande quantidade de trabalhos mostra a importância dos TLRs no desenvolvimento da sepse. Armstrong *et al* observaram que a expressão de TLR-2 e TLR-4 em monócitos de pacientes sépticos apresentavam-se significativamente aumentadas quando comparados aos níveis de expressão em indivíduos saudáveis<sup>18</sup>. No entanto, Viemann *et al* observaram que os níveis de expressão de TLR-4 em recém-nascidos com sepse não estavam alterados se comparados aos recém-nascidos saudáveis<sup>19</sup>.

Além destas informações em humanos, diversos estudos realizados em modelos experimentais de sepse evidenciaram a relevância dos TLRs. Poltorak *et al* mostraram que camundongos C3H/HeJ, que carregam uma mutação missense no domínio TIR do TLR-4, são resistentes ao desafio de endotoxinas, mas são altamente suscetíveis à infecção por bactérias gram-negativas<sup>12</sup>. Estas observações foram confirmadas com a utilização de camundongos totalmente deficientes para TLR-4 gerados por recombinação homóloga. Outros grupos observaram que camundongos deficientes para TIRAP, MyD88 ou TRIF também mostraram ausência de resposta ao lipopolissacarídeo e resistência ao choque séptico, indicando que estas proteínas adaptadoras são essenciais para a resposta inflamatória induzida pelo lipopolissacarídeo<sup>20</sup>. Os camundongos deficientes para IRAK-1 ou IRAK-4 também apresentaram maior resistência à endotoxina, confirmando o importante papel destas quinases nesta entidade<sup>21</sup>. Além disso, o choque séptico induzido por lipopeptídeo bacteriano foi demonstrado ser dependente de TLR-2, enquanto os efeitos tóxicos do CpG-DNA foram mediados por TLR-9<sup>22</sup>.

Usando o modelo de CLP (*cecal ligation and puncture*), Tsujimoto *et al* observaram que a expressão de

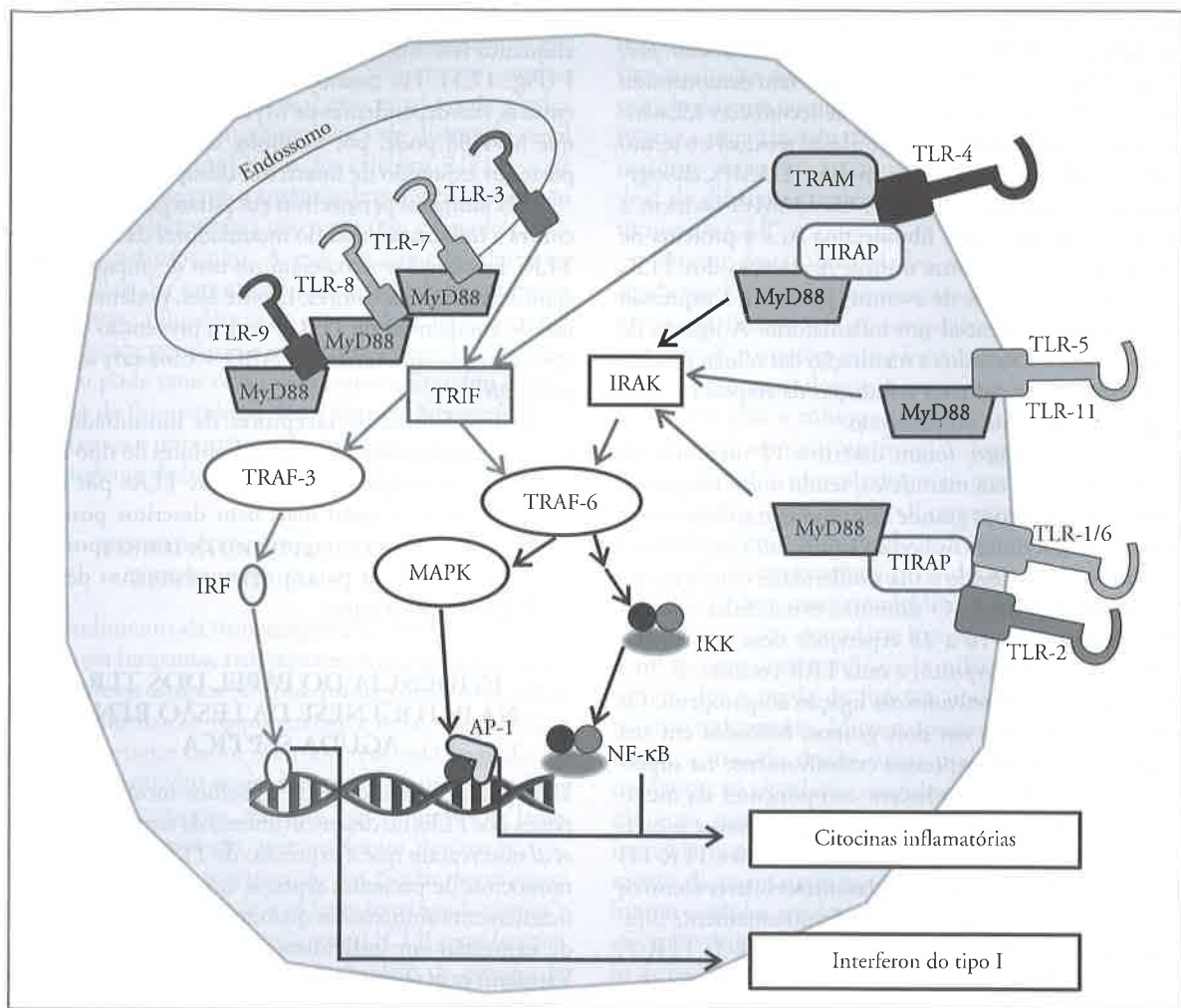


Figura 17.1 – Vias de sinalização por Toll dependente de MyD88 e de TRIF

TLR-2 e TLR-4/MD-2 nos macrófagos do fígado e do baço estava significativamente aumentada<sup>23</sup>. Williams *et al* também observaram que a expressão de RNAm de TLR-2 e TLR-4 nos pulmões e no fígado foi significativamente aumentada em relação aos camundongos controle, ocorrendo logo após 1 hora do início da peritonite<sup>24</sup>. Em contraste, Echtenacher *et al* não observaram nenhuma diferença na sobrevivência entre C3H/HeJ e camundongos selvagens submetidos à CLP. Estes dados corroboram que as observações feitas em pacientes sépticos que possuem mutação no TLR-4 com perda de função não apresentaram alteração na incidência de mortalidade por sepse bacteriana mista<sup>25</sup>. No entanto, parece claro que durante a sepse polimicrobiana múltiplos TLRs são acionados. Apesar de esta grande quantidade de importantes dados confirmar a importância dos TLRs na patogênese da sepse, na literatura, há poucos estudos que correlacionam ativação de TLR com desenvolvimento de lesão renal aguda. A identificação de TLR em órgãos e tecidos fora do sistema imune tem acrescentado um nível inesperado de complexidade para a compreensão do papel destas moléculas. No rim, Wolfs *et al* mostraram

que TLR-2 e TLR-4 estão constitutivamente expressos, com predomínio, nas células epiteliais dos túbulos distais e proximais, epitélio da cápsula de Bowman, glomerular e nas células endoteliais, e suas expressões podem ser aumentadas durante o processo inflamatório, na presença de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ <sup>26</sup>. Estas observações sugerem que estes TLRs possam contribuir para a ativação da resposta imune em lesões tubulointericiais instigada por sepse e por outros tipos de lesão renal. Na verdade, o TLR-2 é conhecido por estar envolvido na isquemia e reperfusão<sup>27</sup>. Usando o modelo de CLP, Dear *et al* observaram que camundongos C3H/HeJ desenvolveram disfunção renal aguda semelhante a dos animais selvagens<sup>28</sup>. No entanto, camundongos deficientes para MyD88 não desenvolveram insuficiência renal aguda. Yasuda *et al* mostraram, pela primeira vez, que TLR-9, previamente implicado na patogênese da nefrite lúpica, é também um importante receptor na sepse e na lesão renal aguda induzida pela sepse<sup>29</sup>. Neste estudo, utilizando o modelo de CLP em camundongos, eles observaram que quando era administrada a cloroquina, uma droga inibidora de TLRs endocíticos comumente utilizada no tratamento de lúpus

eritematoso sistêmico, esses camundongos apresentavam melhora substancial na mortalidade e na disfunção renal se comparados aos não tratados. Estudo utilizando oligonucleotídeo antissense, capaz de bloquear TLR-9, confirmou a importância do envolvimento do TLR-9 na patogênese da sepse<sup>29</sup>. Nestes rins lesados, há aumento rápido da quantidade de “alarminas”, tais como HMGB-1, fibronectina, ácido hialurônico, dentre outras, e os TLRs têm a capacidade de reconhecer estes ligantes endógenos, contribuindo para a fisiopatogenia da sepse e consequente disfunção de órgãos.

## RECEPTORES DO TIPO NOD (NLR)

Recentemente, os receptores do tipo NOD (NLR, *nod like receptors*) foram identificados como um grupo citoplasmático de receptores de reconhecimento de patógenos. Até então, 23 membros da família foram identificados em humanos, apesar de seus ligantes e funções não estarem bem esclarecidos. Mesmo assim, há um consenso de que o principal papel desses receptores é reconhecer, dentro da célula, PAMPs e/ou outros “sinais de perigo” endógenos para iniciar uma resposta imune. Nos NLRs, estão incluídos os NODs (domínio-1 de oligomerização ligador de nucleotídeos), os NALPs (proteínas contendo domínios NACHT, LRR e pirina), IPAF (fator ativador de protease-ICE), NAIPs (fator inibidor de apoptose neuronal) e CITA. A família do NLR é caracterizada por um domínio C-terminal LRR, um domínio central NACHT ligador de nucleotídeos composto por um domínio recrutador de caspase (CARD), e um domínio pirina (PYD) ou domínio de inibição de repetição de apoptose de baculovírus (BIR). Os NLRs podem ser agrupados de acordo com seus domínios efetores, sendo que os NODs e IPAF possuem domínios efetores CARD; os NALPs, domínios PYD; e os NAIPs, domínios BIR<sup>30</sup>.

O mecanismo que permite que os NLRs reconheçam componentes de bactérias não é totalmente compreendido. Os receptores NOD-1 e NOD-2, os primeiros NLRs identificados, reconhecem peptídios produzidos durante a degradação de peptídeo-glicanos, um componente da parede celular bacteriana. O NOD-1 reconhece o ácido  $\gamma$ -D-glutamil-mesodiaminopimélico (iE-DAP), enquanto NOD-2 reconhece dipeptídeo muramila. Quando os NODs detectam os peptídeo-glicanos, rapidamente eles se oligomerizam, o que promove o recrutamento de uma quinase, a proteína-2 de interação com receptor (RIP-2). Esse complexo NOD-1/RIP-2 ou NOD-2/RIP-2 recruta então o complexo de quinase do inibidor do NF- $\kappa$ B (IKK), levando a sua translocação para o núcleo. A ativação do NOD-1 e do NOD-2 também leva à sinalização via ERK e p38. A sinalização do NOD-1 também promove ativação da JNK (*junk kinase*)<sup>31</sup>.

Muitos NLRs, denominados NALP-1, NALP-2, NALP-3 e IPAF estão envolvidos na montagem de complexos proteicos citosólicos, chamados inflamassomo. O estímulo para a ativação de NALP-1 é desconhecido; entretanto, a ruptura mecânica da parede celular é capaz

de iniciar a formação do inflamassomo. Parece que os motivos de LRR do NALP-1 são capazes de reconhecer “sinais de perigo”. O inflamassomo do NALP-3 é ativado por ATP e estresse hipotônico, os quais parecem mimetizar “sinais de perigo” endógenos. Recentemente, também foi demonstrado que o NALP-3 consegue reconhecer RNA bacteriano, ATP e cristais de ácido úrico, bem como os componentes R837 e R838 do antiviral imidazoquinolina<sup>32</sup>. O inflamassomo do IPAF consiste em IPAF, ASC e caspase-1 e foi relacionado com a detecção de flagelina intracelular de *S. typhimurium* e *L. pneumophila*. A caspase-1 é o efetor central do inflamassomo, e a ativação desse complexo de proteínas multi-méricas resulta na clivagem e ativação dessa protease de cisteína. Por sua vez, a caspase-1 ativa, cliva e libera as citocinas pró-inflamatórias interleucinas-1 $\beta$  e 18.

## EVIDÊNCIA DO PAPEL DOS NLRs NA PATOGÊNESE DA LESÃO RENAL AGUDA SÉPTICA

O papel dos NLRs no rim é menos claro, mas indícios de sua participação em doenças renais têm sido relatados. Petrilli *et al* demonstraram que os NLRs podiam ser ativados pelo influxo de potássio para dentro das células<sup>33</sup>. A ativação do NALP-3 é bloqueada via inibição de efluxo de potássio. A baixa concentração do íon é necessária para a ativação do receptor e síntese de citocinas. Martinon e Tschopp mostraram que cristais de ácido úrico poderiam ativar NLR e desencadear inflamação, resultante da produção de interleucinas-1 $\beta$  e 18<sup>34</sup>. Dados preliminares do nosso laboratório mostram que a lesão renal aguda induz ao aumento da expressão de RNAm de NOD-1 e NOD-2 nas primeiras 12 horas após a perfusão.

Outro fato importante a considerar é que os NLRs e os TLRs podem atuar de forma interativa, um com o outro, e o melhor exemplo disso é a formação do complexo inflamassomo que leva à secreção de interleucinas-1 $\beta$  madura durante a infecção bacteriana. A ativação dos TLRs por diversos ligantes leva à produção de pró-interleucina-1 $\beta$  e pró-interleucina-18 e, para que se tornem biologicamente ativas, é necessária a clivagem da forma pró pela caspase-1.

Os NALP-1 e -3 e o IPAF também detectam produtos bacterianos e ativam a caspase-1. Além de o NALP-3 responder a infecções bacterianas, um estudo recente mostrou que ele é também ativado em resposta à presença intracelular de ácido úrico, uma molécula liberada de células necróticas para o meio extracelular. Com esses achados, a função dos NALP-3 estende-se também para a detecção de sinal de danos endógenos, sendo capaz de interagir com estímulos do hospedeiro e de micróbios. Dessa maneira, a ativação de NLR, é mais importante, a ação coordenada desses dois receptores demonstraram complexidade adicional na imunidade inata, promovendo um triplo sistema de reconhecimento de agressores.

O papel dos ligantes endógenos na ativação dos TLRs/NLRs na patogênese da sepse é ainda incipiente.



Porém, recentemente, foi demonstrado que biglicana, um proteoglicano da matriz extracelular, pode ser liberado após a lesão do tecido e ativar o inflamassomo via TLR-2/4 e P2X4/P2X7<sup>35</sup>. Os camundongos deficientes para biglicana apresentam menores níveis de interleucina-1 $\beta$  madura no tecido renal após sepse induzida por lipopolissacarídeo<sup>35</sup>.

A apoptose é um evento bastante presente na sepse e está relacionada com a mortalidade devido a essa doença<sup>36</sup>. As caspases desempenham papel central no controle da apoptose celular, e o papel das caspases-7, 9, e 12 na sepse tem sido descrito previamente<sup>35</sup>. Os camundongos deficientes para caspase-7 são resistentes à sepse induzida pelo lipopolissacarídeo<sup>36</sup>. A caspase-12 regula negativamente ações pró-inflamatórias da caspase-1, e os animais deficientes em caspase-12 apresentam aumento da sobrevivência após sepse<sup>37</sup>. Além disso, pacientes sépticos têm níveis mais elevados do soro de caspases-1, 3, 8 e 9<sup>38</sup>. A caspase-1 tem sido amplamente estudada na sepse e no AKI (*acute kidney injury*) séptico. A caspase-1 faz parte de um complexo proteico chamado inflamassomo e é responsável pela maturação de interleucinas-1 $\beta$  e 18. A inibição da caspase-1 está associada com reduzida inflamação pulmonar em um modelo murino de endotoxemia<sup>39</sup>. Os camundongos caspase-1 deficientes estão protegidos do desafio bacteriano, enquanto camundongos interleucinas-1 $\beta$  e 1 $\beta$ /18 deficientes não são<sup>40</sup>. No entanto, inibição de caspase-1 em camundongos deficientes interleucina-1 $\beta$ /18 leva à diminuição da mortalidade de camundongos submetidos à sepse<sup>40</sup>.

Curiosamente, os níveis de RNAm das moléculas que fazem parte do complexo inflamassomo, como ASC, NALP-1 e caspase-1, têm níveis diminuídos em pacientes com sepse, em trabalho realizado por Fahy *et al*<sup>68</sup>. Além disso, os níveis de RNAm de NALP-1 correlacionam-se com a gravidade e com a mortalidade em pacientes sépticos. Em contraste, Sutterwala *et al* demonstraram que o NALP-3 estava associado com uma proteção parcial contra os efeitos letais de endotoxina<sup>41</sup>. Além disso, os camundongos ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*) deficientes também foram resistentes ao choque séptico induzido por lipopolissacarídeo<sup>32</sup>.

Embora muito se saiba sobre o papel do inflamassomo na patogênese da sepse, seu impacto sobre a disfunção renal ainda permanece desconhecido. O papel da caspase-1 na lesão renal aguda séptica foi investigado. Os camundongos caspase-1 deficiente apresentam maiores taxas de sobrevivência e redução da disfunção renal após sepse<sup>42</sup>. Curiosamente, o antagonismo de interleucina-1 $\beta$  e/ou 18 não foi capaz de induzir semelhante renoproteção conferida nos animais caspase-1 deficientes, sugerindo um papel mais robusto para a caspase-1<sup>42</sup>.

## CONCLUSÕES

A compreensão da patogênese da lesão renal aguda séptica ainda é limitada. Durante os últimos anos, a maioria

dos estudos concentrou-se em fatores hemodinâmicos que seguem a invasão de bactérias, embora recentemente, após a descoberta dos receptores do sistema imune inato e os "sinais de perigo", o papel da inflamação na fisiopatogenia da lesão renal aguda séptica foi revisitado. Evidências sugerem claramente que as vias de sinalização dos TLRs e NLRs estão envolvidas na resistência à endotoxina e às bactérias e na detecção de "alarminas" liberadas após a lesão tecidual. A ativação desses receptores está associada com disfunção de órgãos, especialmente dos rins. A sinergia de ambos resulta na formação de um complexo proteico chamado inflamassomo, o qual é importante para a maturação das citocinas pró-inflamatórias, levando, dessa maneira, à elucidação do papel das interleucinas-1 $\beta$  e 18 na sepse. Novas abordagens que estão sendo projetadas para melhorar a sobrevivência dos pacientes e a disfunção orgânica da sepse devem considerar o papel fundamental da sinalização dos receptores da imunidade inata em sua patogênese.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J *et al*. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H *et al*. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al*. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum J A *et al*. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
5. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C *et al*. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: S198-S203.
6. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189-201.
7. Alouf JÉ, Müller-Alouf H. Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects. *Int J Med Microbiol* 2003; 292: 429-440.
8. Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG *et al*. Cecal ligation and puncture. *Shock* 2005; 24(Suppl 1): 52-57.
9. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL *et al*. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990; 98: 170-179.
10. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P *et al*. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002; 168: 5817-5823.
11. Wang Y, Rangan GK, Goodwin B *et al*. Lipopolysaccharide-induced MCP-1 gene expression in rat tubular epithelial cells is nuclear factor-kappa B dependent. *Kidney Int* 2000; 57: 2011-2022.
12. Poltorak A, He X, Smirnova I *et al*. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085-2088.
13. Tsan MF, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 514-519.
14. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335-376.



15. O'Neill LA. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. *Curr Opin Immunol* 2006; **18**: 3-9.
16. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **388**: 621-625.
17. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009; **21**: 242-253.
18. Armstrong L, Medford AR, Hunter KJ *et al*. Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis. *Clin Exp Immunol* 2004; **136**: 312-319.
19. Viemann D, Dubbel G, Schleifenbaum S *et al*. Expression of toll-like receptors in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 2005; **58**: 654-659.
20. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H *et al*. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003; **301**: 640-643.
21. Suzuki N, Suzuki S, Duncan GS *et al*. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4. *Nature* 2002; **416**: 750-756.
22. Meng G, Rutz M, Schiemann M *et al*. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. *J Clin Invest* 2004; **113**: 1473-1481.
23. Tsujimoto H, Ono S, Majima T *et al*. Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis. *Shock* 2005; **23**: 39-44.
24. Williams DL, Ha T, Li C *et al*. Modulation of tissue Toll-like receptor 2 and 4 during the early phases of polymicrobial sepsis correlates with mortality. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1808-1818.
25. Echtenacher B, Freudenberg MA, Jack RS, Mannel DN. Differences in innate defense mechanisms in endotoxemia and polymicrobial septic peritonitis. *Infect Immunol* 2001; **69**: 7271-7276.
26. Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A *et al*. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol* 2002; **168**: 1286-1293.
27. Leemans JC, Stokman G, Claessen N *et al*. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 2005; **115**: 2894-2903.
28. Dear JW, Yasuda H, Hu X *et al*. Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 2006; **69**: 832-836.
29. Yasuda H, Leelahavanichkul A, Tsunoda S *et al*. Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; **294**: F1050-F1058.
30. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 2009; **21**: 317-337.
31. Girardin SE, Tournebize R, Mavris M *et al*. CARD4/Nod1 mediates NF-kappaB and JNK activation by invasive *Shigella flexneri*. *EMBO Rep* 2001; **2**: 736-742.
32. Mariathasan S, Newton K, Monack DM *et al*. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 2004; **430**: 213-218.
33. Petrilli V, Papin S, Dostert C *et al*. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ* 2007; **14**: 1583-1589.
34. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol* 2005; **26**: 447-454.
35. Babelova A, Moreth K, Tsalasra-Greul W *et al*. Biglycan: a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via toll-like and P2X receptors. *J Biol Chem* 2009; **284**: 24035-24048.
36. Lamkanfi M, Moreira LO, Makena P *et al*. Caspase-7 deficiency protects from endotoxin-induced lymphocyte apoptosis and improves survival. *Blood* 2009; **113**: 2742-2745.
37. Saleh M, Mathison JC, Wolinski MK *et al*. Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice. *Nature* 2006; **440**: 1064-1068.
38. Fahy RJ, Exline MC, Gavrillin MA *et al*. Inflammasome mRNA expression in human monocytes during early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**: 983-988.
39. Meissner F, Molawi K, Zychlinsky A. Superoxide dismutase 1 regulates caspase-1 and endotoxic shock. *Nat Immunol* 2008; **9**: 866-872.
40. Sarkar A, Hall MW, Exline M *et al*. Caspase-1 regulates *Escherichia coli* sepsis and splenic B cell apoptosis independently of interleukin-1beta and interleukin-18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**: 1003-1010.
41. Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M *et al*. Critical role for NALP3/CIAS1/Cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity* 2006; **24**: 317-327.
42. Wang W, Faubel S, Ljubanovic D *et al*. Endotoxemic acute renal failure is attenuated in caspase-1-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; **288**: F997-F1004.

## REPOSIÇÃO VOLÊMICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS NA LESÃO RENAL AGUDA

Henrique Palomba  
Vladimir Antunes Silva Nascimento



### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, foram diversas as contribuições científicas em terapia intensiva e, de certa maneira, a abordagem terapêutica dos pacientes com lesão renal aguda nas unidades de terapia intensiva também vem sofrendo algumas modificações importantes, como avanços na metodologia diagnóstica e técnicas de diálise. Neste capítulo, serão abordados os principais avanços sobre reposição volêmica nos pacientes com lesão renal aguda, como os mais recentes tipos de fluidos, *timing* e quantidade ideal de administração.

### TIPO DE FLUIDO

O tipo de fluido a ser administrado nos pacientes com lesão renal aguda merece especial atenção. Entre as diversas opções disponíveis, atualmente existe grande discussão sobre as diferenças entre coloides e cristaloides na prevenção e tratamento da lesão renal aguda. Finfer *et al*<sup>1</sup> compararam os efeitos da reposição volêmica com soro fisiológico a 0,9% ou albumina a 4% na evolução clínica dos pacientes em terapia intensiva e não observaram diferenças na mortalidade em 28 dias. Da mesma maneira, esse mesmo estudo também não demonstrou diferenças em desfechos secundários, como tempo de internação hospitalar e duração da permanência em ventilação mecânica. Infelizmente, dados importantes como incidência de lesão renal aguda e necessidade de diálise não foram descritos nessa análise.

Diversas preparações de amidos sintéticos encontram-se disponíveis, com diferentes combinações de peso molecular e substituição molar. A prescrição de amidos

sintéticos (HES a 6 ou 10%) como método de escolha para a reposição volêmica em pacientes graves deve ser vista com cautela. Em análise recente, Brunkhorst *et al*<sup>2</sup> demonstraram maior incidência de lesão renal aguda nos pacientes expandidos com HES a 10%, quando comparados com pacientes que receberam Ringer-lactato como expansor volêmico. De maneira semelhante, Schortgen *et al*<sup>3</sup> observaram que a utilização de HES a 6% foi o fator de risco independente para o desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes com sepse. Por outro lado, a prescrição de amidos sintéticos não é isenta de efeitos colaterais, como alterações na função plaquetária e no fator de von Willebrand, dificultando sua utilização em situações com risco de complicações hemorrágicas, como pós-operatório de grandes cirurgias, falência hepática, plaquetopenia e outras.

As soluções salinas hipertônicas representam outro método alternativo de ressuscitação volêmica na sepse, em função de benefício como efeitos hemodinâmicos e imunomodulatórios<sup>4</sup>. Entretanto, o impacto dessas soluções na evolução da função renal em pacientes graves não é descrito, apontando para a necessidade do desenvolvimento de novos estudos clínicos que analisem a relação entre soluções salinas hipertônicas e filtração glomerular.

Em relação à discussão sobre qual o melhor cristalóide a ser administrado, podemos observar que grandes volumes de soro fisiológico a 0,9% também podem acarretar maior extravasamento de líquidos na microcirculação pulmonar e desenvolvimento de complicações no equilíbrio hidroeletrólítico, com maiores incidências de hiperclôremia e/ou hipernatremia, quando comparado com solução de Ringer-lactato<sup>5</sup>.

## TIMING DE ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS

Outro aspecto bastante discutido entre nefrologistas e intensivistas é sobre qual o melhor momento para iniciar a ressuscitação volêmica como método de prevenção da lesão renal aguda em pacientes graves e, mais importante ainda, saber quando parar, ou seja, quando quantidades adicionais de fluidos deixam de exercer efeitos benéficos na evolução da função renal e passam a atuar como facilitadores para o desenvolvimento de complicações sistêmicas, como congestão pulmonar e piora da função respiratória.

Após o trabalho clássico de Rivers *et al*<sup>6</sup>, no qual achado de que a aplicação de um pacote de intervenções agressivo e precoce nos pacientes com sepse pode reduzir as elevadas taxas de mortalidade frequentemente descritas, observou-se tendência exagerada para a utilização de reposição volêmica muito acima das reservas funcionais de cada paciente e que, não raro, persistia por vários dias durante a internação na unidade de terapia intensiva. Fisiologicamente, esse conceito é abordado pelo próprio Rivers<sup>7</sup>, que justifica a necessidade de uma abordagem mais conservadora após a redução da lesão inflamatória inicial, que, na grande maioria das vezes, é difícil de ser identificada clinicamente.

Do ponto de vista nefrológico, a difícil distinção na prática clínica diária entre lesão renal aguda pré-renal (volume responsiva) e necrose tubular aguda faz com que as decisões sobre qual o melhor momento para insistir na reposição volêmica agressiva, na tentativa de reverter o déficit de função renal, sejam baseadas na experiência clínica de cada profissional, sejam nas características individuais de cada paciente em particular, dificultando a adoção de uma abordagem terapêutica mais precisa<sup>8</sup>.

Com o desenvolvimento de novos biomarcadores que identificam o surgimento precoce de lesões tubulares renais, o diagnóstico e a estratificação prognóstica dos pacientes com lesão renal aguda pré-renal ou necrose tubular aguda poderão ser efetuados com mais clareza, facilitando a adoção e a implementação de algoritmos de reposição volêmica mais eficazes<sup>9</sup>.

Lin *et al*<sup>10</sup> demonstraram que a reposição volêmica precoce e guiada por metas nos pacientes com sepse reduziu a incidência do desenvolvimento de lesão renal aguda. Entretanto, é importante salientar que a definição de "precoce" incluiu somente as seis primeiras horas da admissão do paciente ao serviço de emergência, não se estendendo aos demais períodos da internação hospitalar, quando quantidades adicionais de fluidos se tornam fisiologicamente desnecessárias.

## QUANTIDADE DE FLUIDOS A SER ADMINISTRADA

Em função das alterações na microcirculação observadas na sepse, como aumento da permeabilidade capilar, redução da resistência vascular periférica e diminuição relativa do volume sanguíneo circulante, torna-se necessário maior infusão de fluidos para a manutenção dos

parâmetros hemodinâmicos dentro dos limites da normalidade<sup>11</sup>. Entretanto, esse conceito vem sendo questionado por diversos autores, em função da preocupação com a administração liberal de fluidos, com riscos de hipervolemia e consequente desenvolvimento de complicações sistêmicas nos pacientes graves<sup>12-15</sup>.

De maneira geral, muitas dúvidas ainda existem sobre qual a quantidade ideal de volume a ser prescrita para os pacientes com lesão renal aguda, principalmente secundária à sepse. Além disso, ainda não dispomos de nenhum método de monitorização hemodinâmica efetivo que determine a relação entre oferta e consumo de oxigênio nos túbulos renais e que permita guiar o tratamento dos pacientes com disfunção renal aguda em terapia intensiva.

Muitas vezes, mesmo com a otimização do tratamento intensivo dos pacientes graves com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva, a função renal pode piorar progressivamente, tornando tentadora a opção de administrar novos bolos de fluidos, na tentativa de reverter a lesão renal aguda em progressão<sup>16</sup>.

Nos pacientes com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva, foi demonstrado que o acúmulo progressivo de fluidos representa importante impacto negativo na evolução clínica desses pacientes. Payen *et al*<sup>17</sup> observaram que a presença de balanço hídrico positivo nos pacientes com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva, principalmente associada a sepse, foi fator de risco independente para a mortalidade em 60 dias, provavelmente em função da maior gravidade desse grupo de pacientes ou um possível efeito causal direto do aumento da volemia nas alterações fisiopatológicas responsáveis pela evolução desfavorável dos pacientes com lesão renal aguda. De maneira semelhante, Bouchard *et al*<sup>18</sup> também demonstraram que o acúmulo progressivo de fluidos (definido como ganho de peso > 10% sobre o valor basal) nos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda durante a permanência na unidade de terapia intensiva foi fator de risco independente para mortalidade hospitalar. Curiosamente, a presença de balanço hídrico positivo reduziu a probabilidade de recuperação da função renal nos pacientes com lesão renal aguda, contrariando o conceito de que a administração progressiva de fluidos "protege" a função renal da deterioração progressiva.

## CONCLUSÕES

Em resumo, a administração de amidos sintéticos deve ser evitada nos pacientes com lesão renal aguda, até que surjam evidências mais concretas que permitam sua utilização com segurança nessa situação. A reposição volêmica agressiva nos pacientes com lesão renal aguda deve ser vista com cautela e reservada somente para aquele grupo de pacientes com potencial para a melhora da função renal, como causas pré-renais e nas seis primeiras horas da apresentação inicial da sepse, não demonstrando benefícios quando realizada em pacientes com necrose tubular aguda instalada ou após a resolução

da lesão inflamatória inicial da sepse. A manutenção de balanço hídrico positivo nos pacientes com lesão renal aguda é fator de risco independente para mortalidade hospitalar e pode prejudicar a recuperação da função renal nesses pacientes.

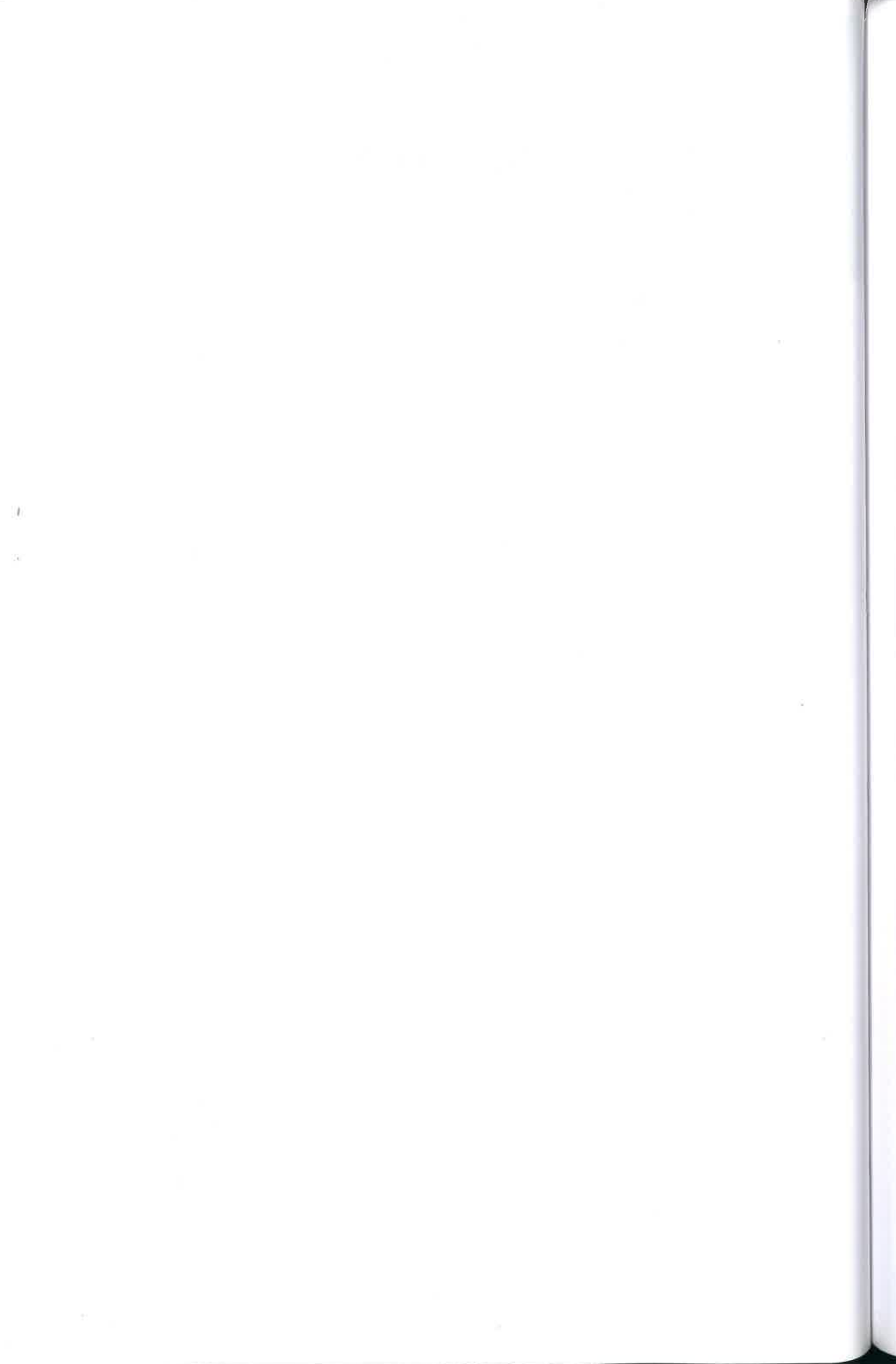
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finfer S, Bellomo R, Boyce N *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
2. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-139.
3. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F *et al.* Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911-916.
4. Oliveira RP, Velasco I, Soriano F *et al.* Clinical review: hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002; 6: 418-423.
5. Sakka SG. Resuscitation of hemorrhagic shock with normal saline versus lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water, and hemodynamics. *Crit Care* 2009; 13: 128.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
7. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury – liberal, conservative, or both? *N Engl J Med* 2006; 354: 2598-2600.
8. Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C *et al.* Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contrib Nephrol* 2007; 156: 1-9.
9. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J *et al.* Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008-1016.
10. Lin SM, Huang CD, Lin HC *et al.* A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006; 26: 551-557.
11. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(II Suppl): S451-S454.
12. Sakr Y, Payen D, Reinhart K *et al.* Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007; 98: 216-224.
13. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ *et al.* Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 924-929.
14. Van BW, Yegenaga I, Vanholder R *et al.* Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005; 18: 54-60.
15. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-2575.
16. Bagshaw SM, Bellomo R. Fluid resuscitation and the septic kidney. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 527-530.
17. Payen D, de Pont AC, Sakr Y *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.
18. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM *et al.* Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-427.



**Nefrologia Clínica**





## O QUE O NEFROLOGISTA PRECISA SABER SOBRE FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA

Juliano Sacramento Mundim  
Rodrigo Azevedo de Oliveira  
Giordano Ginani



### INTRODUÇÃO

A fibrose sistêmica nefrogênica, inicialmente denominada dermatopatia fibrosante nefrogênica<sup>1</sup>, é uma doença exclusiva dos portadores de insuficiência renal (aguda ou crônica)<sup>2,4</sup>. Trata-se de uma enfermidade atual, já que os primeiros casos identificados no mundo datam de 1997<sup>2,3</sup>. Inicialmente, acreditava-se que a doença se limitasse à pele, mas com o surgimento de novos casos observou-se a característica sistêmica da fibrose, com acometimento de diversos órgãos. Isto foi o que ocasionou a mudança na sua nomenclatura<sup>5</sup>.

Tal entidade guarda íntima relação com o uso do gadolínio (contraste radiológico) em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Esta substância é utilizada para a realização da ressonância magnética (RM) e angiorressonância<sup>6</sup>.

Uma publicação recente demonstra frequência de 4,3 casos/1.000 pacientes-ano dentre os dialíticos<sup>7</sup>.

Alguns fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica. O mais importante deles é, indubitavelmente, a disfunção renal avançada. Nas pessoas com taxa de filtração glomerular normal a meia-vida da fração livre do gadolínio é de aproximadamente 2 horas. Já nos portadores de doença renal crônica isso pode prolongar-se bastante<sup>3</sup>.

As hepatopatias avançadas que cursam com síndrome hepatorenal também estão entre os fatores de risco descritos, assim como cirurgias vasculares, acidose metabólica, diálise peritoneal e administração de ferro por via intravenosa e eritropoietina<sup>2</sup>.

Os diferentes tipos de gadolínio disponíveis no mercado têm sido amplamente estudados na tentativa de

correlacioná-los à fibrose sistêmica nefrogênica. Alguns deles parecem determinar maior risco (gadodiamida)<sup>2,3</sup> do que outros (gadoteridol)<sup>2</sup>. O volume de contraste utilizado, assim como a repetição do exame (RM), também determinam risco aumentado para a doença<sup>3</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

Essa doença começou a ser identificada após 1997 e, desde então, o Centro Internacional de Pesquisas sobre fibrose sistêmica nefrogênica já registrou 335 casos em todo o mundo<sup>8</sup>. Os norte-americanos demonstram frequência de 4,3 casos/1.000 pacientes/ano entre os dialíticos<sup>6</sup>.

A fibrose sistêmica nefrogênica é descrita igualmente entre homens e mulheres, nas mais variadas faixas etárias<sup>3</sup>.

### FATORES DE RISCO

Alguns fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica. O mais importante deles é a exposição ao gadolínio em portadores de disfunção renal avançada, quer seja por doença renal crônica, quer insuficiência renal aguda ou transplantada renal<sup>2</sup>.

### INSUFICIÊNCIA RENAL

A fibrose sistêmica nefrogênica ocorre no contexto da doença renal crônica, da insuficiência renal aguda ou mesmo nos transplantados renais<sup>2</sup>.

A doença renal crônica pode ser definida como lesão renal e/ou taxa de filtração glomerular < 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> mantida por um período maior ou igual a

três meses. A lesão renal (que independe da taxa de filtração glomerular) pode ser caracterizada por alteração patológica em exames de urina (por exemplo, proteinúria), de sangue (por exemplo, acidose tubular renal) ou de imagem (por exemplo, doença renal policística)<sup>9</sup>.

Segundo as diretrizes brasileiras de 2004, classifica-se a doença renal crônica como apresentado no quadro 19.1<sup>9</sup>.

A insuficiência renal aguda pode ser definida como uma súbita e mantida queda na taxa de filtração glomerular e/ou débito urinário. A classificação mais moderna é a do *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)<sup>10</sup> (Quadro 19.2).

Até o momento não há descrição de nenhum caso em paciente com *clearance* de creatinina maior que 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Talvez isso tenha correlação com a variação no tempo da meia-vida do gadolínio de acordo com a taxa de filtração glomerular<sup>3</sup>.

No paciente com função renal normal, a meia-vida da fração livre do gadolínio é de aproximadamente 2 horas. Já no portador de doença renal crônica isto pode se prolongar bastante<sup>3</sup>.

No grupo de pacientes com doença renal crônica em diálise, percebeu-se que a diálise peritoneal é outro fator de risco. Ao contrário da hemodiálise, na qual uma única sessão consegue remover entre 68 e 78,2% do gadolínio infundido, na diálise peritoneal a remoção é bem mais lenta: apenas 75% é eliminada após cinco dias<sup>2-4,9</sup>. Uma segunda sessão de hemodiálise remove cerca de 92,4%, e uma terceira, 98,9%<sup>4-6,11</sup>.

## GADOLÍNIO

O gadolínio é um elemento metálico que, para se dissolver em água, precisa estar na forma iônica (Gd<sup>+3</sup>). Trata-se de uma substância muito tóxica que pode precipitar em vários tecidos (fígado, nódulos linfáticos e ossos), bloquear o transporte de cálcio nas células musculares e nervosas e também interferir nas enzimas intracelulares e membrana celular por um processo de transmetalção.

Por isso, o Gd<sup>+3</sup> é administrado em associação a moléculas orgânicas maiores (quelantes), formando um complexo mais estável e evitando, assim, seus efeitos tóxicos<sup>4</sup>.

A transmetalção é facilitada pelo zinco, cobre, ferro, cálcio ou ácidos endógenos<sup>4</sup>, que desestabilizam tais complexos, liberando o Gd<sup>+3</sup>.

Todos os meios de contraste contendo gadolínio possuem quelantes na sua composição, existindo duas categorias estruturais: as macrocíclicas, que possuem o Gd<sup>+3</sup> localizado no interior da molécula, dificultando sua liberação e conferindo maior proteção; e as lineares, mais instáveis<sup>4</sup>.

Quanto à carga, eles podem ser iônicos e não iônicos, sendo os primeiros mais seguros<sup>4</sup>. De modo geral, os compostos mais estáveis são os que utilizam quelantes cíclicos e iônicos, já que estes têm maior tempo de meia-vida e mais dificilmente sofrem a transmetalção<sup>2</sup>.

A associação entre a fibrose sistêmica nefrogênica e o uso prévio de contrastes radiológicos à base de gadolínio foi demonstrada apenas em 2006 por um grupo europeu. Em seguida, foi encontrado gadolínio em biópsias de pele dos pacientes com a doença<sup>3</sup>.

Os diferentes tipos de gadolínio disponíveis no mercado estão listados no quadro 19.3. Vale ressaltar que, dentre eles, o mais relacionado à fibrose sistêmica nefrogênica é a gadodiamida<sup>2</sup>.

A exposição repetida, assim como grandes volumes de contraste infundidos, determinam maior risco<sup>3</sup>.

## OUTROS

As hepatopatias avançadas, cirurgias vasculares, acidose metabólica, uso de ferro por via intravenosa e eritropoietina também são descritos como possíveis fatores de risco<sup>2</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos de lesão orgânica relacionados ao gadolínio ainda não estão bem claros<sup>1-4</sup>.

Quadro 19.1 – Classificação da doença renal crônica.

Estágio	Descrição	TGF (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Lesão renal com TFG normal ou elevada	≥ 90
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60-89
3	TGF moderadamente diminuída	30-59
4	TGF gravemente diminuída	15-29
5	Falência renal	< 15 ou diálise

TGF = taxa de filtração glomerular.

Quadro 19.2 – Classificação da insuficiência renal aguda.

Grupo	Taxa de filtração glomerular	Débito urinário
1	Aumento da creatinina maior que 0,3mg/dL ou aumento maior ou igual a 150% do valor basal	Menor que 0,5mL/kg/h por mais de 6 horas
2	Aumento da creatinina maior que 200% do valor basal	Menor que 0,5mL/kg/h por mais de 12 horas
3	Aumento da creatinina maior que 300% do valor basal ou creatinina maior ou igual a 4mg/dL com elevação súbita acima de 0,5mg/dL	Menor que 0,3mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas



Quadro 19.3 – Características dos principais meios de contraste à base de gadolínio.

Nome genérico	Nome fantasia	Estrutura química	Carga proteica	Vias de eliminação	Ligação proteica
Gadodiamida	Omniscan	Linear	Não iônica	Renal	Não
Gadoversetamido	Optimark	Linear	Não iônica	Renal	Não
Ácido gadopentático	Magnevist	Linear	Iônica	Renal	Não
Ácido gadobênico	Multihance	Linear	Iônica	97% renal e 3% bile	< 5%
Ácido gadoxético	Primovist	Linear	Iônica	50% renal e 50% bile	< 15%
Gadofosveset	Vasovist	Linear	Iônica	91% renal e 9% bile	> 85%
Gadoteridol	Prohance	Cíclico	Não iônica	Renal	Não
Gadobutrol	Gadovist	Cíclico	Não iônica	Renal	Não
Gadoterato	Dotarem	Cíclico	Iônica	Renal	Não

Estudos com hibridização *in situ* e imuno-histoquímica mostraram o aumento de um marcador de expressão do fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ 1) no RNAm, distribuído difusamente na pele, fáscia e músculos afetados. Isto suscita a hipótese do envolvimento do TGF- $\beta$ 1 na fisiopatologia da doença<sup>4</sup>.

A presença de depósitos de gadolínio na biópsia de pele dos portadores de fibrose sistêmica nefrogênica sugere toxicidade direta<sup>3,4</sup>.

Existe uma hipótese de que a eritropoietina recombinante humana, devido as suas propriedades fibrogênicas, possa estar implicada na fisiopatologia da fibrose sistêmica nefrogênica. No entanto, não há nenhuma documentação nesse sentido<sup>4</sup>.

A inflamação crônica, típica do portador de doença renal crônica, assim como a infusão de ferro por via intravenosa podem predispor à transmetalção do gadolínio, contribuindo para a evolução da doença<sup>3</sup>.

## ACHADOS CLÍNICOS

Os sinais e sintomas costumam surgir entre 2 e 75 dias após a exposição ao gadolínio<sup>7</sup>, porém existe relato de fibrose sistêmica nefrogênica após 18 meses da exposição<sup>8</sup>.

As manifestações cutâneas poupam a face e o pescoço e aparecem, habitualmente, nas porções distais dos membros, progredindo para as regiões proximais e tronco. O quadro clássico é simétrico e consiste em edema, seguimento de aparecimento de placas rígidas e eritematosas, algumas vezes com aspecto de “casca de laranja”<sup>13</sup>. O espessamento cutâneo costuma acometer as regiões periarticulares, levando à limitação na movimentação e contraturas em flexão<sup>3,4</sup>.

O comprometimento de órgãos profundos (coração, músculos, meninges, olhos e testículos) tem sido descrito<sup>3,4</sup>.

## ACHADOS LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Os achados laboratoriais são inespecíficos, assim como alterações em exames de imagem. A presença de escórias nitrogenadas elevadas é o dado clássico<sup>3</sup>. Os marcadores

de atividade inflamatória (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, ferritina e albumina sérica) costumam estar alterados<sup>4</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A biópsia cutânea é fundamental para o diagnóstico<sup>1-6</sup>. Esta deve ser profunda, atingindo a gordura subcutânea<sup>3,4</sup>.

À histopatologia, há intenso espessamento da derme com acúmulo de colágeno em feixes separados por grandes fendas em sua profundidade. Um tecido fibroso espesso estende-se através do tecido adiposo até a fáscia, também espessada, acrescido de numerosos fibroblastos, depósitos de mucina e fibras elásticas na ausência de sinais inflamatórios<sup>6,13,14</sup>.

Nos músculos esquelético e cardíaco, surgem intensa inflamação do perimísio e endomísio com tecido fibrótico e atrofia das células musculares. Fibrose perivascular em arteríolas coronarianas também pode ser observada. No pulmão, ocorre faixas de fibrose intersticial com células inflamatórias, espessamento da adventícia de arteríolas de pequeno e médio calibres, levando à redução da capacidade de difusão de CO<sub>2</sub><sup>6,13,14</sup>.

No entanto, esses achados não são patognomônicos, o que obriga a correlacioná-los ao quadro clínico-epidemiológico<sup>4</sup>.

As alterações histopatológicas encontradas são evolutivas, dependendo da fase da doença, mas a fibrose, a marcação para CD34 e CD68 e os depósitos de gadolínio costumam estar presentes na maioria dos casos<sup>4,5,7,11</sup>.

O diagnóstico diferencial com esclerodermia, escleromixedema, fascíte eosinofílica, calcifilaxia e mixedema pré-tibial é facilmente realizado por meio das alterações clínicas, laboratoriais e histopatológicas<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO

Até o momento, não existe nenhuma terapêutica comprovada para fibrose sistêmica nefrogênica. A melhora da função renal em pacientes com insuficiência renal aguda parece ter efeito em diminuir a progressão e até mesmo parar e reverter o processo de fibrose. Dessa

forma, o emprego de estratégias para melhorar a função renal deve ser estimulado. Além disso, a fisioterapia deve ser empregada em todos os pacientes acometidos pela fibrose sistêmica nefrogênica, para diminuir as contraturas patológicas e a dor crônica<sup>8,11,13-15</sup>.

Entretanto, existem diversos relatos na literatura de tentativas terapêuticas sistêmicas e tópicas que obtiveram aparente sucesso em casos anedóticos.

O uso do corticoide por via oral (prednisona) tem mostrado alguma eficácia na dose de 1mg/kg/dia. No entanto, o paciente deve ser informado dos riscos relacionados ao seu uso crônico, já que não está claro o efeito da prednisona sobre a lesão cutânea e a doença renal<sup>8</sup>.

A Universidade Loma Linda localizada no sul da Califórnia, nos Estados Unidos, descreveu melhora em três casos de pacientes transplantados rim/fígado que utilizaram plasmaférese, porém um recuperou a função renal e outros autores não conseguiram reproduzir o mesmo feito<sup>6,8,11,13-16</sup>.

A talidomida até o momento não demonstrou eficácia concreta nos casos isolados em que foi utilizada<sup>8</sup>.

Terapia ultravioleta foi empregada de forma anedótica em dois casos e em associação com prednisona houve melhora segundo o autor<sup>17</sup>.

Um recente relato descreveu dois pacientes com fibrose sistêmica nefrogênica que receberam pentoxifilina 1.200mg/dia, por via oral. Os dois estabilizaram a doença e aquele com a forma mais branda obteve melhora. O uso de pentoxifilina é teoricamente justificado por sua conhecida atividade antifibrótica (relacionado com o antagonismo do fator de necrose tumoral alfa). No entanto, é necessário mais estudos para avaliar a eficácia desta droga<sup>4,8,15</sup>.

Chiu H *et al* utilizaram altas doses de imunoglobulina por via intravenosa demonstrando melhoras objetivas com um ciclo, porém não houve melhora com ciclos adicionais<sup>18</sup>.

Devido as suas propriedades quelantes e antioxidantes, o tiossulfato de sódio foi utilizado por Yerram *et al*, com resultado satisfatório na dose de 12,5g, três vezes por semana, por três meses<sup>19</sup>.

Diversos relatos descrevem a recuperação clínica após o transplante renal bem-sucedido, tanto com doadores falecidos como com doadores vivos, provavelmente devido à melhora da função renal e à excreção do gadolínio<sup>4,8,15,20,21</sup>.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico depende da extensão, gravidade, rapidez no desenvolvimento das lesões cutâneas e da gravidade das complicações sistêmicas. Alguns indivíduos podem apresentar certa melhora da movimentação com amolecimento da pele no decorrer do tempo, porém não há relato de melhora completa<sup>13</sup>.

A literatura mostra que 5% dos pacientes evoluem com curso rápido e fulminante, podendo ir a óbito de-

vido a complicações do acometimento de vários órgãos como disfunções, restrição da ventilação e dos movimentos, distúrbios da coagulação e complicações do transplante ou da insuficiência renal<sup>6,8,11,13</sup>.

## PREVENÇÃO E RECOMENDAÇÕES FINAIS

A fibrose sistêmica nefrogênica é devastadora, acomete a pele e diversos tecidos do corpo. Diversas entidades mundialmente reconhecidas organizaram-se e procuraram formular algumas recomendações quanto ao uso do gadolínio. As entidades são:

O *US Food and Drug Administration* (FDA)<sup>22</sup>, *Danish Medicines Agency* (DMA)<sup>23</sup>, *United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)<sup>24</sup> e *American College of Radiology* (ACR)<sup>25</sup>.

Destas, o FDA é a única que sugere que todos os quelantes de gadolínio estão potencialmente relacionados à fibrose sistêmica nefrogênica. As outras três mencionam especialmente a gadodiamida como associada ao alto risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica, pelo fato de que na maioria dos casos era esta a preparação envolvida<sup>2</sup>.

O DMA e MHRA sugerem que a gadodiamida seja contraindicada em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> e em pacientes submetidos ou que irão se submeter ao transplante hepático. Em pacientes com insuficiência renal moderada (taxa de filtração glomerular entre 30 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou crianças de até 1 ano de idade (devido à imaturidade do rim), a gadodiamida deve ser usada apenas após avaliação cuidadosa<sup>23,24</sup>. Já o ACR recomenda evitar a gadodiamida nos pacientes com qualquer grau de disfunção renal<sup>25</sup>.

É prudente evitar também o uso do gadoversetamida e do gadopentato de dimeglumina nos pacientes com disfunção renal, pois possuem estruturas, como a da gadodiamida, lineares e com curta meia-vida de dissociação<sup>23-26</sup>.

O MHRA recomenda a dosagem da creatinina sérica antes da administração do gadolínio<sup>24</sup>, enquanto o ACR recomenda a realização de um questionário pelo paciente ou pelo seu clínico<sup>25</sup>.

O FDA não contraindica nenhuma preparação em específico, ele recomenda que os clínicos considerem com cuidado a necessidade do gadolínio em pacientes com disfunção renal moderada e doença renal terminal. Este também recomenda hemodiálise pós-gadolínio apenas nos pacientes já em hemodiálise, porém enfatiza que até o momento não é sabido que a hemodiálise previna a fibrose sistêmica nefrogênica<sup>22</sup>.

O ACR advoga a realização de hemodiálise até 2 horas após a exposição ao gadolínio<sup>25</sup>. No entanto, não há nenhuma evidência que apoie esta recomendação. O MHRA não considera que a hemodiálise esteja indicada nessas instâncias por falta de evidências da sua eficácia<sup>24</sup>.

O risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica após exposição ao gadolínio em pacientes com doença

renal estágios 3 a 5 é desconhecido, mas visa ser menos que 2,5 a 4% postulado para a população de doentes renais crônicos terminais<sup>27,28</sup>.

Embora não se tenha certeza de sua patogênese, os dados existentes na literatura permitem sugerir recomendações para prevenir ou mesmo minimizar os riscos de adquirir esta doença.

No momento, o mais correto é sugerir que todo paciente que for se submeter à ressonância magnética seja avaliado quanto à presença de insuficiência renal e com isso identificar os que possuem risco aumentado de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica, sendo estes<sup>29,30</sup>:

- Pacientes com insuficiência renal aguda, principalmente associado com insuficiência hepática.
- Pacientes transplantados renais ou hepáticos e com doença renal.
- Pacientes com doença renal estágio 4 ou 5 e sem terapia dialítica.
- Pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal.

Para aqueles pacientes com creatinina sérica elevada, é recomendável que se estime a função renal, visando à segurança na realização do exame de ressonância magnética.

Identificando o grupo de risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica, preconiza-se evitar o uso do gadolínio, a não ser que este exame seja essencial<sup>4,7,22,30-32</sup>.

Se o exame de ressonância magnética com gadolínio for realmente fundamental, recomenda-se a menor dose possível, além de evitar os quelantes de gadolínio lineares e não iônicos, e múltiplas exposições. Todo paciente deve ser informado dos riscos, benefícios e alternativas. Todo paciente de risco que for exposto ao gadolínio deve ter uma avaliação clínica evolutiva. Deve-se evitar o gadolínio em paciente com insuficiência renal aguda, até a recuperação da função renal<sup>30,31</sup>.

Para o paciente em hemodiálise exposto ao gadolínio, recomenda-se três sessões de hemodiálise, iniciando a primeira sessão até 2 horas após a exposição, enfatizando que não se conhece a eficácia da hemodiálise em prevenir a fibrose sistêmica nefrogênica<sup>22,25,30</sup>.

Já no paciente em diálise peritoneal exposto ao gadolínio, recomenda-se aumentar o número de trocas das bolsas de diálise ou a prescrição da diálise peritoneal automática por pelo menos 48 horas e considerar a realização de hemodiálise naquele que possuir acesso vascular ou for exposto a altas ou múltiplas doses do gadolínio ou caso o nefrologista julgue necessário<sup>4,6,30,33</sup>.

Para o paciente com insuficiência renal aguda ou crônica estágio 4 e 5 e que não está em hemodiálise e foi exposto ao gadolínio, até o momento não há como estimar o risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica, individualizando a decisão de realizar hemodiálise, avaliando os riscos e benefícios em decisão conjunta entre o nefrologista, o paciente e seu clínico<sup>22,30</sup>.

Concluindo, há forte associação entre fibrose sistêmica nefrogênica, gadolínio e insuficiência renal, emer-

gindo de análises retrospectivas. Como a fibrose sistêmica nefrogênica é uma doença progressiva e potencialmente fatal e, até o momento, não existe uma terapia ou combinação de terapias que mostre um benefício consistente na sua recuperação, o mais prudente é evitar a realização da ressonância magnética com gadolínio (principalmente gadodiamida) no paciente com qualquer alteração da função renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliveira RA, Ginani GF. Insuficiência renal aguda em situações específicas. In Oliveira RB, Cruz J (eds.). *Emergências em Nefrologia para o Clínico*. Sarvier: São Paulo, 2008, pp 96-107.
2. Ortega LM, Contreras G, Lenz O. Nephrogenic fibrosing dermopathy or nephrogenic systemic fibrosis? What we know and what we have to learn. *Nefrologia* 2009; 29: 109-117.
3. Kribben A, Witzke O, Hillen U et al. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1621-1628.
4. Mundim JS, Lorena SC, Abensur H et al. Nephrogenic systemic fibrosis: a severe complication of use to gadolinium in patients with kidney failure. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55: 220-225.
5. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 763-765.
6. Penfield JG, Reilly Jr FR. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 654-668.
7. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 264-267.
8. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. <http://www.icnfsf.org>. Acessado em 10/26/2009.
9. Romão Jr JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 1-3.
10. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12: 110-118.
11. Mundim JS, Lorena SC, Elias RM et al. Nephrogenic systemic fibrosis: mini-review. *Clinics* 2009; 64: 482-484.
12. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y et al. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006; 24: 445-451.
13. Karam MAH. Risco de fibrose sistêmica nefrogênica com o uso de contraste à base de gadolínio em doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 66-71.
14. Mendoza FA, Artlet CM, Sandorfi N et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-249.
15. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108.
16. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 204-209.
17. Kafi R, Fisher GJ, Quan T et al. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1322-1324.
18. Chiu H, Wells G, Carag H et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a rare entity in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 465-466.
19. Yerram P, Saab G, Karuparthi PR et al. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure: role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 258-263.

20. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 763-765.
21. Streams BN, Liu V, Liegeois N *et al*. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 42-47.
22. US Food and Drug Administration Healthcare Professional sheet: gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging. <http://www.fda.gov/cder/drug/infoSheets/HCP>
23. Danish Medicines Agency Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan. <http://www.dkma.dk>
24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Public Assessment Report: increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. <http://www.mhra.gov.uk/home>
25. Kanal E. ACR guidance document for safe MR practices 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1447-1474.
26. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Comper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 461-470.
27. Broome DR. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 586-592.
28. Deo A, Fogel M, Cooper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 264-267.
29. Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 200-202.
30. Perazella MA, Reilly RF. Nephrogenic systemic fibrosis: recommendations for gadolinium-based contrast use in patients with kidney disease. *Semin Dial* 2008; 21: 171-173.
31. Perazella MA. How should nephrologists approach gadolinium-based contrast imaging in patients with kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 649-651.
32. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Semin Dial* 2007; 20: 179-185.
33. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents – St Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 137-141.



## ALTERAÇÕES RENAIIS PELO USO DE ANABOLIZANTES

Natália de Albuquerque Rocha  
Geraldo Bezerra da Silva Junior  
Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

Apesar da proibição e *screening* de drogas pela maioria das organizações atléticas internacionais, o uso de substâncias anabolizantes atingiu proporções alarmantes nas últimas três décadas e é considerado agora um problema de saúde pública.

Existem vários medicamentos e suplementos usados por atletas para aumentar o desempenho, incluindo esteroides anabólicos, estimulantes, hormônios de crescimento, aminoácidos e proteínas<sup>1</sup>.

As substâncias mais utilizadas são os esteroides anabolicoandrogênicos, um grupo de compostos naturais e sintéticos formado pela testosterona e seus derivados<sup>2</sup>.

Os atletas fazem uso ilícito dos esteroides anabolicoandrogênicos, desde a década de 1950, pois acreditam que essas drogas aumentam a massa muscular, a força física e a agressividade em competições e diminuem o tempo de recuperação entre exercícios intensos<sup>2,3</sup>. Também é descrito o uso no tratamento e prevenção de lesões decorrentes da prática de exercícios físicos extenuantes<sup>4</sup>. Os esteroides anabolicoandrogênicos têm sido abusados também por não atletas com fins estéticos, pelo desejo de ganhar massa muscular mais rápido e melhorar a aparência<sup>4-7</sup>, sendo muitas vezes associados ao uso de álcool, cocaína e outras drogas ilícitas<sup>4,5</sup>.

Outro ponto importante a considerar é o uso de suplementos vitamínicos, cujo uso em doses maciças tem sido observado entre os atletas<sup>8</sup>.

Grande número de efeitos adversos já foi descrito, incluindo virilização, feminização, infertilidade, distúrbios cardiovasculares, lesões hepáticas, desordens psiquiátricas e um possível risco aumentado de malignidade<sup>9</sup>. Os principais efeitos adversos renais incluem elevação da

creatinina sérica, da ureia e do ácido úrico, cujos valores retornam ao basal após a descontinuação das drogas. Lesão renal aguda associada ao uso de esteroides anabolizantes é rara, havendo poucos casos relatados na literatura. Casos de rhabdomiólise, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefrite intersticial, intoxicação por vitamina D e nefropatia por IgA já foram descritos como causas de lesão renal aguda associadas ao uso de esteroides anabolicoandrogênicos. A exata fisiopatologia da lesão renal por esteroides anabolizantes ainda é desconhecida<sup>10</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

O aumento da frequência do uso de substâncias anabolizantes entre os adolescentes é preocupante, conforme detectado em estudos internacionais<sup>11,12</sup>. Algumas pesquisas indicam que 1 em cada 10 usuários de esteroides é adolescente, e que mais de 300.000 estudantes do ensino médio nos Estados Unidos têm utilizado esteroides<sup>11</sup>. Em 1998, Buckley *et al*<sup>12</sup> examinaram meninos do 12º ano a partir de 150 escolas dos Estados Unidos e observaram que 6,6% dos adolescentes haviam utilizado esteroides anabolizantes e que 21% deles teriam obtido a substância a partir do profissional de saúde. Em 1997, Yersalis *et al*<sup>13</sup> publicaram dados de 1989-1992 em relação a estudantes de 12 a 18 anos e observaram que 4,9% dos meninos e 2,4% das meninas admitiram ter usado esteroides anabolizantes. Mais recentemente, um estudo publicado em 1998 encontrou uma taxa de 3,5% do uso de esteroides anabolicoandrogênicos na população não atleta<sup>14</sup>.

Uma recente pesquisa brasileira entre jovens atletas encontrou mais de 25 substâncias diferentes usadas por

essa população. As substâncias mais comuns foram Durateston® (testosterona), Estandron P® (testosterona + estradiol), Deca-Durabolin® (nandrolona), Uno-Ciclo® (algestona + estradiol), Premarin® (estrógenos), suplementos vitamínicos veterinários com vitaminas A, D e E, Potenay® (vitamina B) e droga parasitológica Ivermec® (ivermectina)<sup>15</sup>.

A obtenção de estatísticas fidedignas sobre o abuso dessas substâncias é difícil. Informações sobre essas substâncias advêm de uma variedade de fontes, incluindo amigos, colegas, técnicos, treinadores, familiares, médicos, nutricionistas e a mídia<sup>16</sup>. A qualidade das informações fornecidas por muitas dessas fontes é pobre e tendenciosa. Assim, pessoas altamente motivadas tendem a aceitar aquelas que prometem ganhos de desempenho e rejeitar as que apresentam prejuízos e risco de reações adversas. Estudo nacional mostrou que 38% dos atletas entrevistados tinham conhecimento do perigo envolvido no uso de esteroides anabolizantes<sup>17</sup>.

No Brasil, ocorre uso indevido pelas especialidades médicas, e há venda dessas substâncias em farmácias de manipulação, que utilizam sais legalmente importados, como oxandrolona, estanozolol e testosterona<sup>18</sup>.

## USO DOS ESTEROIDES ANABOLICOANDROGÊNICOS

As seguintes indicações médicas são aprovadas pelo FDA para o uso de esteroides anabolicoandrogênicos: ganho de peso por portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids); diminuição da dor óssea na osteoporose, catabolismo induzido por corticosteroides, anemia grave, angioedema hereditário, câncer de mama metastático ou deficiência hormonal masculina<sup>19,20</sup>.

Os esteroides anabolicoandrogênicos aumentam a eritropoiese, podendo ser utilizados no tratamento de anemias refratárias<sup>6</sup>. São utilizados no tratamento da anemia por falência de medula óssea, mielofibrose, insuficiência renal e anemia aplástica<sup>6,21,22</sup>. Também são úteis no tratamento de certos cânceres, como o de mama, e em outras condições ginecológicas como a endometriose e no tratamento da osteoporose<sup>6</sup>. A longo prazo seu uso não demonstrou benefícios em estados catabólicos em traumatismo grave e depleção proteica associada a doenças crônicas<sup>2</sup>.

São contraindicações ao uso de esteroides anabolicoandrogênicos: homens portadores de cânceres sensíveis (dependentes) a andrógenos, como o câncer prostático, e o de mama e em mulheres gestantes, uma vez que estes fármacos atravessam a placenta e podem causar masculinização em fetos femininos<sup>21</sup>. Vários métodos de administração são utilizados para aumentar o efeito dessas drogas e evitar a detecção durante os testes anti-*doping*<sup>23</sup>. Dentre as técnicas de uso indevido dos esteroides anabolicoandrogênicos são observadas<sup>2,19,20,23</sup>: 1. "empilhamento" (*stacking*), quando há uso de duas ou mais substâncias concomitantemente e/ou combinada ao uso oral e injetável; 2. "pirâmide", o esteroides anabolicoandrogênicos é iniciado em baixa dosagem, aumentando em até 10-100

vezes o valor inicial, até atingir um pico, com retorno gradual às doses iniciais; 3. "ciclos" (*cycling*), em que há uso por 6 a 12 semanas, interrupção por 3 a 4 semanas e repetição do ciclo com suspensão do uso com algumas semanas antes da competição; e 4. "mista", uma combinação destes esquemas.

Os esteroides anabolicoandrogênicos são utilizados com frequência por atletas concomitantemente a outras substâncias como hormônio do crescimento ou gonadotrofina coriônica humana e tamoxifeno para mascarar os efeitos colaterais ou potencializar os efeitos anabólicos<sup>24</sup>. Por outro lado, existem várias combinações de esteroides anabolicoandrogênicos com vitaminas, estrógenos e outros medicamentos<sup>21</sup>. As altas doses que costumam ser utilizadas, 10-100 vezes maiores que a dose terapêutica, justificam os efeitos tóxicos adicionais, uma vez que os receptores farmacológicos específicos são saturados com doses bem inferiores as que são utilizadas<sup>2</sup>.

## EFEITOS DOS ESTEROIDES ANABOLICOANDROGÊNICOS

Dentre os efeitos anabólicos, destacam-se o aumento da massa muscular, da concentração da hemoglobina, do hematócrito, da retenção de nitrogênio, do depósito de cálcio nos ossos e diminuição das reservas de gordura do corpo. Os efeitos anabólicos ocasionam retenção de nitrogênio, um constituinte básico da proteína, promovendo assim crescimento e desenvolvimento de massa muscular por meio da melhor utilização da proteína ingerida. É reconhecido que os esteroides anabolicoandrogênicos podem aumentar a força muscular por meio de efeitos psicológicos<sup>2</sup>.

Os efeitos adversos físicos e psicológicos dos esteroides anabolicoandrogênicos permanecem incompletamente documentados, havendo mais comumente envolvimento hepático, endócrino, musculoesquelético, cardiovascular, imunológico, reprodutivo e psicológico<sup>2</sup>. Doses supra-fisiológicas de esteroides anabolicoandrogênicos produzem diversos efeitos sobre o sistema cardiovascular, incluindo hipertensão, miocardiopatia, hipertrofia ventricular esquerda, isquemia miocárdica e arritmias<sup>25-27</sup>. Além disso, exercem efeitos adversos na coagulação e agregação plaquetárias<sup>28</sup>. Ao aumentar os níveis de LDL-colesterol e diminuir os de HDL-colesterol, os esteroides aceleram o processo aterosclerótico, levando à ruptura de placas calcificadas e causando eventos isquêmicos sucessivos<sup>29,30</sup>. Alguns desses efeitos, como hipertensão, dislipidemia e anormalidades da coagulação desaparecem após a suspensão dos esteroides. Porém, efeitos como aterosclerose e miocardiopatia são irreversíveis<sup>31,32</sup>. O uso de esteroides anabolicoandrogênicos por longos períodos suprime o eixo hipotálamo-pituitária-testículo<sup>33</sup>. Com a suspensão do uso de esteroides, usuários do sexo masculino sofrerão de hipogonadismo temporário. Supressão persistente do eixo pode levar a consequências sérias, incluindo infertilidade e depressão<sup>34</sup>. Esteroides anabolicoandrogênicos foram relacionados a efeitos adversos hepáticos, como peliose hepática, colestase intra-hepática,

adenomas, carcinomas e angiossarcomas hepáticos e ruptura hepática espontânea<sup>35,36,37</sup>. Icterícia é comum em usuários crônicos de anabolizantes<sup>35</sup>. Quanto maior a duração da exposição aos esteroides, maiores são os riscos de efeitos adversos hepáticos, como relatado em casos de carcinomas hepatocelulares que se desenvolveram após anos de terapia com esteroides contra determinadas anemias<sup>38</sup>. Doenças hepáticas a longo prazo induzidas por esteroides anabolicoandrogênicos são raras, já que os efeitos adversos nesse órgão são geralmente reversíveis após a suspensão da droga<sup>10</sup>. Estudos têm sugerido que doses suprafsiológicas podem causar sintomas hipomaniacos ou maníacos diretamente, às vezes associados à agressão e à violência<sup>39</sup>. Diversas áreas cerebrais que influenciam o comportamento e o humor contêm receptores para esteroides anabolizantes, e mudanças drásticas nos níveis de esteroides podem causar efeitos psicológicos profundos, até mesmo em indivíduos sem história de distúrbios mentais. Depressão pode surgir durante o período de consumo de esteroides anabolicoandrogênicos, mas ocorre mais comumente durante sua suspensão<sup>40</sup>. Alterações cognitivas, como perda da capacidade de concentração e memória, além de distúrbios do sono também foram documentados<sup>41</sup>. O uso de esteroides anabolicoandrogênicos injetáveis aumenta o risco de infecções. Já foram relatados casos de infecção pelo vírus HIV, hepatite C, abscessos e endoftalmite fúngica em indivíduos usuários de esteroides anabolicoandrogênicos injetáveis<sup>42,43</sup>.

O consumo de esteroides anabolicoandrogênicos pode levar, também, à ruptura de tendões, devido à carga excessiva em pontos de inserção que, de acordo com alguns estudos, está relacionada a alterações na estrutura de fibras colágenas<sup>44</sup>.

### ALTERAÇÕES RENAIS PELO USO DE ESTEROIDES ANABOLICOANDROGÊNICOS

Anormalidades renais encontradas em atletas podem variar desde hematúria benigna até lesão renal aguda

relacionada a exercícios<sup>45</sup>. Esses pacientes podem desenvolver lesão renal por meio de alguns fatores conhecidos, como desidratação, rabdomiólise e uso de anti-inflamatórios não hormonais, utilizados após exercícios extenuantes para aliviar a dor muscular<sup>11,46,47</sup>.

Anormalidades renais relacionadas ao uso de anabolizantes esteroides em doses suprafsiológicas não são bem conhecidas. Efeitos renais adversos dessas substâncias têm sido relatados, desde lesão renal aguda até mesmo casos isolados de tumor de Wilms<sup>10</sup>. O quadro 20.1 mostra os principais relatos encontrados na literatura de lesão renal aguda associada ao uso de anabolizantes.

Yoshida *et al*<sup>48</sup> relataram inicialmente o caso de um paciente do sexo masculino de 26 anos que desenvolveu colestase grave e lesão renal aguda após o uso de estanozolol. A biópsia renal evidenciou necrose tubular aguda, sendo as possíveis causas da lesão renal aguda a colestase e a consequente hiperbilirrubinemia induzidas pela droga. Habscheid *et al*<sup>49</sup> também relataram um caso de colestase e lesão renal aguda em um atleta após o uso de metandienona.

Daher *et al*<sup>50</sup> relataram recentemente dois casos de pacientes do sexo masculino, com idades de 21 e 30 anos, que se apresentaram ao serviço de emergência com dor abdominal, náuseas e vômitos. Relataram o uso de esteroides anabolizantes e suplementos veterinários com vitaminas A, D e E (em doses suprafsiológicas). Exames laboratoriais evidenciaram ureia de 79 e 52mg/dL, creatinina sérica de 3,9 e 1,9mg/dL e cálcio de 13,2 e 11mEq/L, respectivamente. As biópsias renais desses pacientes mostraram infiltrado intersticial linfomonocitário com presença de eosinófilos, edema intersticial, depósitos de cálcio no interstício e necrose tubular (Fig. 20.1). O tratamento consistiu em hidratação vigorosa com o uso concomitante de furosemida, suspensão das vitaminas e substâncias anabólicas. Os pacientes evoluíram com recuperação da função renal. Os pacientes não eram usuários de anti-inflamatórios não hormonais, não apresentavam rabdomiólise nem estavam desidratados. Assim, acredita-se que as substâncias consumidas pelos pacientes

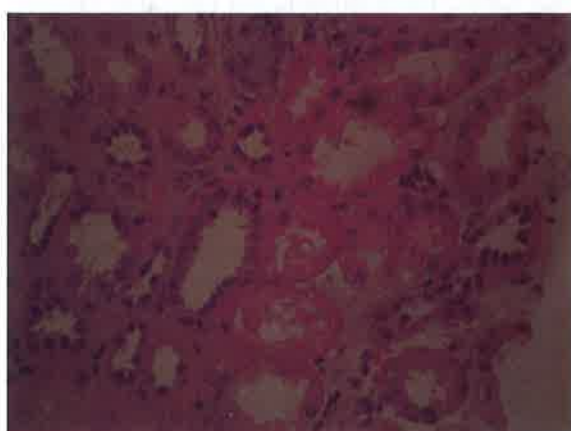
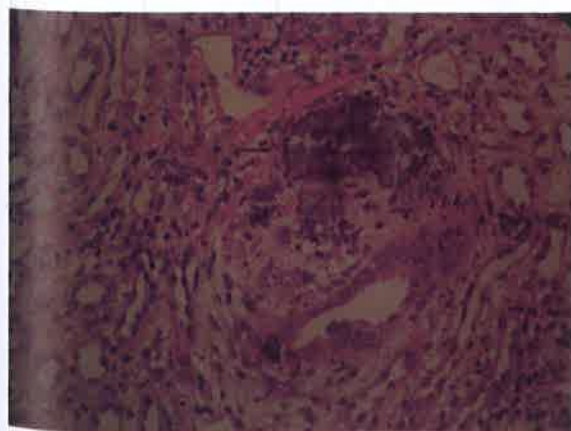


Figura 20.1 – Biópsia renal de paciente usuário de anabolizantes e suplementos vitamínicos mostrando infiltrado inflamatório intersticial moderado, com eosinófilos (seta), edema intersticial, depósitos de cálcio (cabeça de seta) e necrose tubular aguda. Adaptado de Daher *et al*<sup>50</sup>. © International Urology and Nephrology, 2009.



Quadro 20.1 – Casos relatados na literatura de lesão renal aguda secundária ao uso de anabolizantes e suplementos vitamínicos.

Autor	Idade	Sexo	Substância	IRA	Cr admissão (mg/dL)	Cr máxima (mg/dL)	Exame de urina	Biópsia renal	Recuperação de função renal	Outras complicações
Hageloch <i>et al</i> <sup>59</sup> (1988)	–	M	Esteroides	Sim	–	–	–	Não	Completa	Rabdomiólise
Yoshida <i>et al</i> <sup>48</sup> (1994)	26	M	Estanozolol	Sim	1,8	4,7	Leucocitúria	Necrose tubular aguda	Parcial	Colestase
Habscheid <i>et al</i> <sup>49</sup> (1999)	28	M	Metandienona, estanozolol	Sim	–	4,2	–	Não	Completa	Colestase
Skjonsberg <i>et al</i> <sup>60</sup> (2001)	51	F	Vitamina D	Sim	1,7	–	–	Nefrocalcínose	Parcial	–
Skjonsberg <i>et al</i> <sup>60</sup> (2001)	63	M	Carbonato de cálcio	Sim	3,3	3,5	–	Não	Parcial	–
Chiricone <i>et al</i> <sup>61</sup> (2003)	62	M	Vitaminas D e A	Sim	3,7	–	–	Não	Completa	Hipercalemia
Chiricone <i>et al</i> <sup>61</sup> (2003)	55	F	Vitamina D	Sim	1,8	–	–	Não	Completa	Hipercalemia
Hoffmann <i>et al</i> <sup>62</sup> (2005)	24	M	Metandienona	Sim	1,5	–	–	Não	–	Colestase
Stahl <i>et al</i> <sup>55</sup> (2006)	21	M	Suplemento herbal ( <i>Ephedra</i> )	Sim	–	–	Mioglobinúria	Não	Completa	Rabdomiólise
Thorsteinsdottir <i>et al</i> <sup>57</sup> (2006)	24	M	Creatina	Sim	–	–	–	Nefrite Intersticial aguda	Completa	–
Wani <i>et al</i> <sup>63</sup> (2006)	24	M	Suplemento dietético ( <i>Chromium picolinate</i> )	Sim	–	–	–	Necrose tubular aguda	Completa	–
Daniels <i>et al</i> <sup>64</sup> (2006)	34	M	Metiltestosterona	Não	–	–	–	Não	–	Rabdomiólise
Samaha <i>et al</i> <sup>65</sup> (2008)	24	M	Testosterona, diuréticos, suplementos vitamínicos	Sim	5,2	–	–	Não	Completa	Rabdomiólise, pancreatite
Farkash <i>et al</i> <sup>66</sup> (2009)	39	M	Estanozolol	Não	–	–	–	Não	–	Rabdomiólise
Krishnan <i>et al</i> <sup>67</sup> (2009)	38	M	17 $\alpha$ -methyl- etioallocholan- 2-ene-17b-01	Sim	1,9	2,4	–	Não	Completa	Colestase, fibrose, inflamação portal
Daher <i>et al</i> <sup>50</sup> (2009)	21/30	M	Esteroides Vitaminas A, D, E	Sim	3,9/1,9	3,9/3,2	Proteinúria, leucocitúria, hematúria	Nefrite intersticial aguda, necrose tubular aguda	Completa	–
Titan <i>et al</i> <sup>68</sup> (2009)	22	M	Esteroides Vitaminas A, D, E Albumina	Sim	3,0	–	Leucocitúria	Não	Completa	–
Nasr <i>et al</i> <sup>69</sup>	42	M	Superdrol™ Methasteron™	Sim	–	–	–	Não	Completa	Colestase

IRA = insuficiência renal aguda; Cr = creatinina; M = sexo masculino; F = sexo feminino.



levaram ao desenvolvimento de lesão renal aguda. Dentre as substâncias consumidas, a vitamina D pode estar diretamente relacionada à hipercalemia persistente observada, com depósitos de cálcio observados à biópsia renal. A associação entre hipercalemia e lesão renal aguda é descrita na literatura<sup>51-54</sup>, porém, o exato mecanismo fisiopatológico envolvido permanece desconhecido. Em diversos casos, há presença de poliúria e polidipsia devido ao aparecimento de *diabetes insipidus* nefrogênico, sugerindo que a hipercalemia possa atuar por meio de efeitos tóxicos tubulares diretos. A hipercalemia provavelmente ativa o receptor de cálcio na membrana basolateral da alça espessa de Henle, induzindo inibição do cotransportador  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  na membrana apical, causando poliúria e polidipsia<sup>53</sup>. Elevações nos níveis plasmáticos de cálcio podem levar à redução reversível na taxa de filtração glomerular, mediada por vasoconstricção renal direta e contração de volume induzida pela natriurese. Hipercalemia e hipercaleiúria por longos períodos podem levar a calcificação, degeneração e necrose de células tubulares<sup>51</sup>.

Produtos herbais também têm sido muito utilizados pelos atletas, e lesão renal aguda tem sido descrita em associação com sua utilização. Acredita-se que algumas ervas podem induzir rabdomiólise e, conseqüentemente, lesão renal aguda<sup>55</sup>.

Creatina provavelmente é o suplemento proteico mais utilizado pelos atletas para aumentar o desempenho. Cerca de 1 a 2g de creatina por dia são sintetizados no rim, fígado e pâncreas a partir dos aminoácidos essenciais arginina, glicina e metionina. Um adicional de 1 a 2g/dia é obtido a partir de dieta à base de carne. Uma vez saturada a reserva muscular, a creatina restante é convertida em creatinina e eliminada pelos rins<sup>56</sup>. A suplementação com creatina parece segura quando utilizada por adultos saudáveis na dose de 20g/dia durante 5 dias. Em pacientes com história de doença renal ou naqueles que tomam medicamentos nefrotóxicos, a creatina pode estar associada com risco maior de disfunção renal. Alguns estudos mostraram que o uso a longo prazo e em doses mais elevadas da creatina pode levar à nefrite intersticial e à insuficiência renal<sup>57</sup>.

Thorsteinsdottir *et al*<sup>57</sup> descreveram o caso de um jovem de 24 anos, em treinamento intensivo de 3 horas de exercícios extenuantes, 5 vezes por semana. Utilizava grandes quantidades de suplementos dietéticos para fins de ganho de massa muscular, incluindo 5g de creatina, 3 vezes por semana, e outros suplementos herbais e não herbais, além de vitaminas. Os sintomas referidos incluíam dor abdominal aguda, polidipsia e poliúria. À admissão foi observado que o paciente se encontrava com lesão renal aguda não oligúrica, com creatinina de 3,8mg/dL, ureia de 30mg/dL e *clearance* de creatinina de 30mL/min. Apresentava também proteinúria de 24 horas de 386mg/24h, com 61% de albumina e ausência de picos monoclonais. A biópsia renal mostrou glomérulos normais com edema intersticial (Fig. 20.2). Mostrou também infiltrado inflamatório intersticial consistindo de linfó-

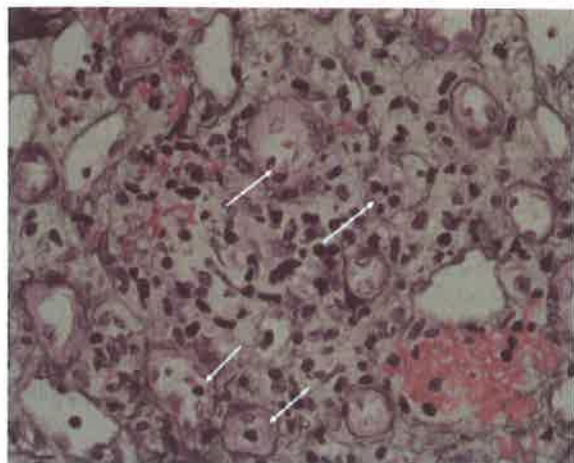


Figura 20.2 – Biópsia renal de um paciente usuário de suplementos alimentares à base de creatina mostrando infiltrado inflamatório intersticial com linfócitos e eosinófilos, compatível com nefrite intersticial aguda. Adaptado de Thorsteinsdottir *et al*<sup>57</sup>. © Journal of Renal Nutrition, 2006.

citos e eosinófilos. A imunofluorescência foi negativa para IgA, IgG, IgM, C1q, C3, albumina, fibrinogênio e cadeias leves *kappa* e *lambda*. A microscopia eletrônica mostrou glomérulos de arquitetura normal, sem evidências de depósito de imunocomplexos. Esses achados são compatíveis com nefrite intersticial aguda. O paciente recuperou totalmente a função renal após a retirada dos suplementos alimentares.

Quadros de nefropatia por IgA associada a uso do derivado da testosterona, Superdrol® (medicamento não comercializado no Brasil), têm sido descritos, provavelmente devido à disfunção hepática resultante da hiper-gamaglobulinemia induzida por esse composto<sup>58</sup>.

## CONCLUSÃO

O consumo de esteroides anabólicoandrogênicos vem tornando-se cada vez maior e espera-se que seus efeitos adversos aumentem nos próximos anos. Grande parte dos usuários de esteroides anabolizantes e suplementos alimentares utilizam as drogas por longos períodos, aumentando o potencial para complicações. É importante que os grupos de risco sejam informados sobre os efeitos adversos dessas drogas, visando à prevenção. Porém, estudos recentes indicaram que médicos têm conhecimento insuficiente a respeito de *doping*, sendo, portanto, importante fornecer maiores subsídios para a atualização e reciclagem sobre o assunto para a classe médica.

Existem poucos relatos na literatura sobre as alterações renais relacionadas ao uso de substâncias anabolizantes e suplementos vitamínicos. A lesão renal aguda é uma importante complicação do uso destas substâncias. O principal tipo de acometimento renal parece ser a nefrite intersticial induzida por drogas, necrose tubular aguda e intoxicação por vitamina D. O exato mecanismo fisiopatológico dessas alterações permanece desconhecido.

É importante que se perceba que não só substâncias ilícitas causam disfunção orgânica. Neste capítulo vimos diversos casos de suplementos vendidos legalmente causando acometimento de diversos órgãos, inclusive o rim. Sendo assim, o uso de suplementos alimentares não deve ser esquecido como diagnóstico diferencial de lesão renal aguda, sobretudo em atletas. É crucial que o tratamento de suporte seja iniciado prontamente, evitando danos irreversíveis à função renal.

## Agradecimento

Agradecemos à acadêmica de Medicina Krasnalhia Lívia Soares de Abreu pela valiosa contribuição para a elaboração deste capítulo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dimeff RJ. Sports nutrition. In Johnson RJ, Lombardo JA (eds). *Current Review of Sports Medicine*. Current Medicine Inc: Philadelphia, 1994, pp 201-221.
2. Thein IA, Thein JM, Landry GL. Ergogenic aids. *Phys Ther* 1995; 75: 426-438.
3. Goldberg L, Elliot D, Clarke G. Effects of a multidimensional anabolic steroid prevention intervention. *JAMA* 1996; 276: 1555-1562.
4. Scott DM, Wagner CJ, Barlow TW. Anabolic steroid use among adolescents in Nebraska schools. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2068-2072.
5. Lukas SE. CNS effects and abuse liability of anabolic-androgenic steroids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 333-357.
6. Matsumoto AM. Endocrinology diseases unique to men. In Bennett JC, Plum F (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 20<sup>th</sup> ed. WB Saunders: Philadelphia, 1996, pp 1325-1341.
7. Appleby M, Fisher M, Martin M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol* 1994; 44: 171-174.
8. Botre F, Pavan A. Enhancement drugs and the athlete. *Neurol Clin* 2008; 26: 149-167.
9. Sjoqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet* 2008; 371: 1872-1882.
10. Modlinski R, Fields KB. The effect of anabolic steroids on the gastrointestinal system, kidneys, and adrenal glands. *Curr Sports Med Rep* 2006; 5: 104-109.
11. Laos C, Metz J. Performance-enhancing drug use in young athletes. *Adolesc Med* 2006; 17: 719-731.
12. Buckley WE, Yesalis III CE, Friedl KE *et al*. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *JAMA* 1988; 260: 3441-3445.
13. Yesalis C, Kennedy N, Kopstein A *et al*. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. *JAMA* 1993; 270: 1217-1221.
14. Faigenbaum AD, Zaichowsky D, Gardner DE, Micheli LJ. Anabolic steroid use by male and female middle school students. *Pediatrics* 1998; 101: e6.
15. Iriart JAB, Andrade TM. Body-building, steroid use, and risk perception among young body-builders from a low-income neighbourhood in the city of Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2002; 18: 1379-1387.
16. Dorsch KD, Bell A. Dietary supplement use in adolescents. *Pediatrics* 2005; 117: 653-657.
17. Santos AF, Mendonça PMH, Santos LA *et al*. Anabolic steroids: concepts according to muscular activity practicers in Aracaju (SE). *Psicol Estud* 2006; 11: 371-380.
18. Lise MLZ, Silva TS, Ferigolo M, Barros HMT. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 364-370.
19. Ghaphery NA. Performance-enhancing drugs. *Orthop Clin North Am* 1995; 26: 433-442.
20. Lukas SE. Current perspectives on anabolic-androgenic steroid abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 61-68.
21. Wilson JD. Androgens. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. McGraw-Hill Book Co: Singapore, 1996, pp 1441-1157.
22. St Clair Gibson A. Anabolic steroids—a contemporary perspective. *S Afr Med J* 1994; 84: 468-469.
23. Goldwire MA, Price KO. Sports pharmacy: counseling athletes about banned drugs. *Am Pharm* 1995; 35: 24-30.
24. Guezennec CY, Lafarge JP, Bricout VA *et al*. Effect of competition stress on tests used to assess testosterone administration in athletes. *Int J Sports Med* 1995; 16: 368-372.
25. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med* 1991; 12: 413-418.
26. Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med* 1999; 17: 851-857.
27. Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE. Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart* 2004; 90: 473-475.
28. Ferencick G, Schwartz D, Ball M, Schwartz K. Androgenic-anabolic steroid abuse and platelet aggregation: a pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci* 1992; 303: 78-82.
29. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A *et al*. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med* 2008; 29: 679-687.
30. Kasikcioglu E, Ofaz H, Arslan A *et al*. Aortic elastic properties in athletes using anabolic-androgenic steroids. *Int J Cardiol* 2007; 114: 132-134.
31. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med* 2004; 34: 513-554.
32. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 1-15.
33. Pope H, Brower K. Anabolic-androgenic steroid abuse. In Sadock B, Sadock V (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005, pp 1318-1328.
34. de la Torre Abril L, Ramada Benlloch F, Sanchez Ballester F *et al*. Management of male sterility in patients taking anabolic steroids. *Arch Esp Urol* 2005; 58: 241-244.
35. Kafrouni MI, Anders RA, Verma S. Hepatotoxicity associated with dietary supplements containing anabolic steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 809-812.
36. Gorayski P, Thompson CH, Subhash HS, Thomas AC. Hepatocellular carcinoma associated with recreational anabolic steroid use. *Br J Sports Med* 2008; 42: 74-75.
37. Patil JJ, O'Donohoe B, Loyden CF, Shanahan D. Near-fatal spontaneous hepatic rupture associated with anabolic androgenic steroid use: a case report. *Br J Sports Med* 2007; 41: 462-463.
38. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol* 2004; 77: 257-267.
39. Wilson-Fearon C, Parrott AC. Multiple drug use and dietary restraint in a Mr. Universe competitor: psychobiological effects. *Percept Mot Skills* 1999; 88: 579-580.
40. Pope Jr HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatr* 1994; 51: 375-382.
41. Pope HG Jr, Kouri EM, Hudson JL. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatr* 2000; 57: 133-140.
42. Aitken C, Delalande C, Stanton K. Pumping iron, risking infection? Exposure to hepatitis C, hepatitis B and HIV among anabolic-androgenic steroid injectors in Victoria, Australia. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65: 303-308.
43. Rich JD, Dickinson BP, Feller A *et al*. The infectious complications of anabolic-androgenic steroid injection. *Int J Sports Med* 1999; 20: 563-566.

44. Cope MR, Ali A, Baylis NC. Biceps rupture in bodybuilder. Three case-reports of rupture of the long head of the biceps at the tendon-labrum junction. *J Shoulder Elb Surg* 2004; 13: 580-582.
45. Patel DR, Torres AD, Greydanus DE. Kidneys and sports. *Adolesc Med* 2005; 16: 111-119.
46. Sanchez LD, Corwell B, Berkoff D. Medical problems of marathon runners. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 608-615.
47. Daher EF, Silva Júnior GB, Brunetta DM *et al.* Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *São Paulo Med J* 2005; 123: 33-37.
48. Yoshida EM, Karim MA, Shaikh JF *et al.* At what price, glory? Severe cholestasis and acute renal failure in an athlete abusing stanozol. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 791-793.
49. Habscheid W, Abele U, Dahm HH. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 1029-1032.
50. Daher EF, Silva Junior GB, Queiroz AL *et al.* Acute kidney injury due to anabolic steroid and vitamin supplement abuse: report of two cases and a literature review. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 717-723.
51. Lee DC, Lee GY. The use of Pamidronate for hypercalcemia secondary to acute vitamin D intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 719-721.
52. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand* 2003; 203: 209-214.
53. Moisés-Neto M, Guimaraes FM, Ayoub FH *et al.* Acute renal failure and hypercalcemia. *Ren Fail* 2006; 28: 153-159.
54. Volpicelli G, Mussa A, Francisco M. A case of severe hypercalcemia with acute renal failure in sarcoidosis: a diagnostic challenge for the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: 320-321.
55. Stahl CE, Borlongan CV, Szerlip H, Szerlip M. No pain, no gain-exercise-induced rhabdomyolysis associated with the performance enhancer herbal supplement ephedra. *Med Sci Monit* 2006; 12: CS81-CS84.
56. Gregory AJ, Fitch RW. Sports medicine: performance-enhancing drugs. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54: 797-806.
57. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *J Ren Nutr* 2006; 16: 341-345.
58. Jasiurkowski B, Raj J, Wisinger D *et al.* Cholestatic jaundice and IgA nephropathy induced by OTC muscle building agent Superdrol. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2659-2662.
59. Hageloch W, Appell HJ, Weicker H. Rhabdomyolysis in a body-builder using anabolic steroids. *Sportverletz Sportschaden* 1988; 2: 122-125.
60. Skjonsberg H, Hartmann A, Fauchald P. Acute renal failure caused by hypercalcemia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 1781-1783.
61. Chiricone D, De Santo NG, Cirillo M. Unusual cases of chronic intoxication by vitamin D. *J Nephrol* 2003; 16: 917-921.
62. Hoffmann U, Przybilla P, Kraatz G. Cholestasis in a body-builder after use of metandienone – a case report. *Toxicchem + Krimtech* 2005; 72: 115-117.
63. Wani S, Weskamp C, Marple J, Spry L. Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 563-566.
64. Daniels JM, van Westerloo DJ, de Hon OM, Frissen PH. Rhabdomyolysis in a bodybuilder using steroids. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1077-1080.
65. Samaha AA, Nasser-Eddine W, Shatila E *et al.* Multi-organ damage induced by anabolic steroid supplements: a case report and literature review. *J Med Case Reports* 2008; 2: 340.
66. Farkash U, Shabshin N, Pritsch Perry M. Rhabdomyolysis of the deltoid muscle in a bodybuilder using anabolic-androgenic steroids: a case report. *J Athl Train* 2009; 44: 98-100.
67. Krishnan PV, Feng ZZ, Gordon SC. Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 672-675.
68. Titan SM, Callas SH, Uip DE, Kalil-Filho R, Galvão PCA. Acute renal failure and hypercalcemia in an athletic young man. *Clin Nephrol* 2009; 71: 445-447.
69. Nasr J, Ahmad J. Severe cholestasis and renal failure associated with the use of the designer steroid Superdrol (methasteron): a case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1144-1146.

# INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NOS IDOSOS

Luiz Paulo José Marques  
Rosa Maria Portella Moreira  
Omar da Rosa Santos



## INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa da vida em todo o mundo, a população de idosos tem apresentado crescimento progressivo. A esperança de vida estimada ao nascer, no Brasil, para ambos os sexos, subiu para 71,3 anos. Em 2003, ao completar 60 anos, um homem ainda viveria mais 19,1 anos, enquanto uma mulher teria pela frente mais 22,1 anos de vida<sup>1</sup>. A proporção de pacientes idosos com mais de 65 anos é crescente, doenças relacionadas a esta faixa etária passaram a ter grande interesse no âmbito da saúde pública<sup>2,3</sup>.

As doenças infecciosas podem ser consideradas um grande problema para a população idosa que reside na comunidade, sobretudo para aquela parcela que se encontra internada em clínicas de repouso, tendo em vista que as infecções são responsáveis por um terço da mortalidade na população geriátrica<sup>4-6</sup>. A infecção do trato urinário é a causa mais frequente de infecção bacteriana nos idosos, sendo a principal responsável pelo desenvolvimento de sepsse nesses indivíduos<sup>7</sup>. Vários fatores podem contribuir para o aumento da incidência da bacteriúria com o aumento da idade, como o declínio da função cognitiva, a dificuldade de locomoção, a demência senil e os acidentes cerebrovasculares que dificultam a higiene pessoal, além de alterações funcionais e orgânicas do trato geniturinário, incontinência urinária e fecal, imunodeficiência relacionada à idade, alterações hormonais, desnutrição e presença de doenças sistêmicas<sup>8-11</sup>.

A bacteriúria significativa está presente em aproximadamente 20% das mulheres e 10% dos homens idosos na comunidade e esta prevalência praticamente duplica após os 80 anos de idade<sup>12</sup>. Na população geriátrica residente em clínicas de longa permanência, a prevalência de bacteriúria significativa é ainda mais elevada, variando

de 15 a 40% nos homens e de 25 a 50% nas mulheres<sup>13</sup>. Estima-se ainda que 10 a 20% das mulheres com mais de 60 anos de idade apresentem infecção do trato urinário recorrente<sup>14</sup>. Em nosso serviço, estudamos a incidência de bacteriúria significativa em 632 indivíduos (430 ♀ e 232 ♂) idosos, que procuraram atendimento médico ambulatorial em nosso hospital e encontramos em 18,5% dos indivíduos, sendo mais frequente nas mulheres (23,7%) do que nos homens (9%)<sup>15,16</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Tem-se observado o desenvolvimento de várias alterações no trato urinário inferior relacionadas ao envelhecimento, como a diminuição da força de contração da musculatura detrusora, da capacidade vesical e da habilidade de adiar a micção, tanto no homem como na mulher. Entretanto, a pressão máxima de fechamento uretral, o comprimento uretral e as células da musculatura estriada do esfíncter alteram-se principalmente nas mulheres<sup>17</sup>. Na mulher idosa, podemos encontrar alterações funcionais da bexiga, relacionadas ou não à multiparidade, cirurgia geniturinária prévia, aumento do volume urinário residual e incontinência urinária, que, associados às mudanças tróficas do epitélio da mucosa vaginal e à presença de infecção genital, facilitam o desenvolvimento de infecção do trato urinário<sup>18,19</sup>. No grupo que estudamos, realizamos o exame de Papanicolaou em 39 mulheres que apresentavam infecção do trato urinário e encontramos a presença de vaginite hipoestrogênica em 100% e de vaginite bacteriana ou fúngica em 74,3%<sup>15,16</sup>.

Nos homens merece destaque o aumento prostático que dificulta o esvaziamento vesical, favorecendo a estase, a proliferação e a aderência bacteriana. A presença de hipertrofia prostática, que está presente em aproximada-



mente 50% dos homens, traduz uma situação não só de aumento do volume residual da bexiga, como também da necessidade mais frequente de cateterização urinária. Além das doenças prostráticas, infecção do trato urinário pode decorrer de estreitamento uretral e outras anormalidades anatômicas<sup>13,17</sup>. Na amostra que estudamos, todos os homens com infecção do trato urinário apresentavam obstrução parcial, com aumento do resíduo vesical pós-miccional secundário à hipertrofia prostática e em alguns associado à estenose de uretra<sup>15,16</sup>.

Nos idosos, independente do sexo, a presença de comorbidade, incluindo doenças metabólicas, acidentes vasculares cerebrais, demência, doenças neurológicas, desnutrição, e a limitação na ingestão adequada de líquidos, vitaminas, minerais, proteínas e calorías tornam a infecção do trato urinário mais prevalente<sup>20,21</sup>. O *diabetes mellitus* tem sido considerado um fator predisponente para infecção do trato urinário<sup>22</sup>. A presença de bacteriúria significativa é mais comum na mulher diabética, com prevalência de 8 a 14%, e geralmente associada à duração e à presença de complicações do diabetes<sup>22</sup>. Também observamos maior incidência de bacteriúria significativa nos pacientes diabéticos em nosso estudo (462 não diabéticos e 170 diabéticos)<sup>15,16</sup>.

Outro fator importante é a presença de incontinência urinária ou fecal, que leva à necessidade do uso de fraldas, de drenagem externa por condom ou ao cateterismo vesical frequente, facilitando a contaminação e a colonização no trato urinário. A incontinência fecal não está necessariamente associada com infecção do trato urinário, mas a manutenção do períneo sujo aumenta a exposição do trato urinário às enterobactérias<sup>23</sup>.

O uso de cateter urinário de demora é o maior fator de risco para o desenvolvimento de infecção do trato urinário, praticamente todos os pacientes apresentam bacteriúria geralmente assintomática e a infecção do trato urinário é a causa mais comum de sepse<sup>24</sup>. Nos pacientes hospitalizados submetidos a cateterismo uretral, a utilização de sistema aberto de drenagem de urina leva à presença de bacteriúria significativa em 100% dos casos, após quatro dias. Já naqueles com sistema fechado de drenagem de urina a bacteriúria irá ocorrer em 5 a 10% dos casos, por dia de manutenção do cateter<sup>20</sup>. A predisposição para o desenvolvimento de infecção do trato urinário geralmente ocorre durante a colocação do cateter, com a formação de biofilme tanto na superfície interna como na externa do cateter, e o biofilme protege os micro-organismos tanto da ação dos antimicrobianos como da resposta imune do hospedeiro. O uso de cateter siliconizado, o cateterismo intermitente e a técnica de colocação asséptica preconizada podem minimizar o problema. Entretanto, devemos suprimir a necessidade da manutenção do cateterismo vesical o mais precocemente possível<sup>25</sup>.

O agente bacteriano mais comum em todas as situações que levam à infecção do trato urinário no idoso é a *Escherichia coli* (*E. coli*), responsável por 60 a 90% das infecções. Outras bactérias representadas com maior

frequência nos idosos que nos jovens são: *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacal*, *Citrobacter fecundi*, *Providencia stuartii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Entre os organismos Gram-positivos, os estafilococos, os enterococos e o estreptococo do grupo B são os mais frequentemente isolados<sup>26</sup>. O *Staphylococcus saprophyticus*, segundo patógeno mais comum em mulheres novas, é raramente observado em mulheres idosas, enquanto os enterococos, raros nas jovens, estão associados mais frequentemente com as infecções nas idosas<sup>27</sup>. As mulheres que residem em asilos têm risco maior para apresentar infecções associadas a bactérias resistentes, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter fecundi*, *Providencia stuartii*<sup>27</sup>. A *E. coli* também foi o agente bacteriano mais encontrado em nosso estudo, tendo sido responsável por 74,9% das bacteriúrias, seguido do enterococo, por 7,7%<sup>15,16</sup>.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

A infecção do trato urinário pode ser classificada, pela localização, em infecção urinária baixa quando se encontra restrita à uretra (uretrite, geralmente causada por agente sexualmente transmissível) ou à bexiga (cistite), ou alta, quando a bactéria alcança o rim (pielonefrite). Podem ser sintomáticas (infecção do trato urinário) ou assintomáticas (bacteriúria assintomática), complicadas ou não complicadas. Caracteriza-se como não complicada quando não observamos a presença de alterações anatômicas, doenças locais como o tumor de vias urinárias ou próstata, disfunção vesical ou doenças sistêmicas que favoreçam a colonização ou a invasão infecciosa tecidual; complicada, quando se encontra associada à presença de alguns desses fatores<sup>12,28</sup>.

Nos adultos jovens, geralmente suspeitamos da presença de infecção do trato urinário devido a queixas urinárias como disúria, urência, polaciúria e urgência para urinar. Os idosos usualmente são oligossintomáticos, sendo, portanto, necessária a realização de anamnese dirigida mais completa, para que possamos detectar a presença de sintomas urinários, associada a exame físico adequado e exames complementares de urina com cultura e antibiograma. Em alguns casos, exames de sangue e de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada abdominal total) também são necessários.

No homem idoso não deve ser esquecida a possibilidade de prostatite aguda, que pode ocasionar disseminação da infecção, inclusive com risco de bacteriemia decorrente do toque prostático. Temos utilizado manobra semiotécnica que pretere o toque, substituindo-o pela firme aplicação do indicador direito à direita do orifício anal, procedendo a rotação por 180° até à esquerda, mantendo a pressão e procurando observar a expressão de incômodo ou dor na face do paciente, presente no caso de prostatite aguda<sup>29</sup>. Podemos encontrar quadros de pielonefrite aguda que se exteriorizam com sintomas gastrintestinais, com dores abdominais incomuns, náuseas e vômitos. A febre pode estar ausente, assim como a leucocitose, devido à resposta orgânica anormal no

idoso (30). Nos pacientes que estudamos, a queixa mais frequente foi a presença de urina com odor fétido em 64%, seguida de disúria com urgência em 41% e polaciúria em 36% (Tabela 21.1)<sup>15,16</sup>.

Tabela 21.1 – Principais sintomas de infecção urinária em idosos<sup>15,16</sup>.

Urina com odor fétido	64%
Disúria com urgência	41%
Polaciúria	36%
Urência	5%

Para o diagnóstico de bacteriúria significativa, é imprescindível a realização do exame de urina com cultura. A amostra de urina deve ser colhida em tubo estéril, do meio da micção (jato médio), após a higiene da genitália externa com água ou soro fisiológico e cultivada no máximo de até 2 horas após a colheita. O exame de urina é um teste de rastreamento de fácil execução, barato e muito útil para detectar a presença de piúria ou bacteriúria. Entretanto, o achado de piúria que apresenta boa acurácia para o diagnóstico de infecção do trato urinário nas mulheres jovens é pouco útil nas idosas, sendo frequentemente encontrada sem sintomas de infecção. A piúria é encontrada frequentemente nos pacientes com bacteriúria assintomática e rotineiramente nos que utilizam caterismo vesical. Portanto, a presença de piúria isolada não corrobora o diagnóstico de infecção do trato urinário<sup>31</sup>.

A urinocultura com antibiograma é imprescindível para o diagnóstico de bacteriúria significativa e para a definição do agente causador, além de guiar a antibioticoterapia pelo antibiograma. A presença de bacteriúria significativa (> 100.000 unidades formadoras de colônias por mL de um único organismo) em idosos sintomáticos caracteriza o diagnóstico de infecção do trato urinário; nos assintomáticos, para o diagnóstico de bacteriúria assintomática, necessita-se de duas urinoculturas positivas nas mulheres e uma no homem<sup>23</sup>. A complementação diagnóstica deve sempre ser feita nos idosos, com exame ginecológico nas mulheres e prostático nos homens; em alguns casos, complementados com a realização de exames de imagem, ultrassonografia ou tomografia computadorizada, teste urodinâmico e citoscopia. A frequência da infecção urinária por fungos tem aumentado no âmbito hospitalar e ocorre em pacientes diabéticos, com cateter vesical de demora e naqueles com uso prolongado de antibióticos de amplo espectro<sup>32</sup>.

## TRATAMENTO

Para determinar o tratamento da bacteriúria significativa individualizado, que seja eficaz, de fácil ministração, baixa toxicidade e custo, devemos estar atentos para a presença de comorbidade, fatores predisponentes, sintomatologia e repercussão sistêmica da infecção, assim como para a interação dos antibióticos com outros medicamentos, uma vez que os pacientes idosos geralmente utilizam vários drogas simultaneamente.

## BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

Diagnosticada pela detecção de urinocultura positiva (> 100.000 unidades formadoras de colônias por mL de um único organismo) em idosos assintomáticos, associada ou não à presença de piúria ao exame de urina. O único grupo em que o tratamento da bacteriúria assintomática tem mostrado benefícios inequívocos é nas grávidas, com a diminuição da perda fetal e do nascimento de fetos prematuros de baixo peso. Em nosso estudo, acompanhamos 23 idosos com bacteriúria assintomática que não foram tratados e não apresentaram nenhuma complicação ou evolução para infecção do trato urinário<sup>15,16</sup>.

Na população geriátrica, a bacteriúria assintomática tem curso benigno, não leva à lesão renal progressiva ou à formação de cicatrizes renais, e seu tratamento não reduz a mortalidade nem os episódios sintomáticos de infecção do trato urinário; a antibioticoterapia aumenta significativamente o risco de efeitos adversos e da seleção de bactérias resistentes, além dos custos do tratamento<sup>18,33</sup>. A única indicação para o tratamento da bacteriúria assintomática é antes da realização de procedimento invasivo urológico e deve ser iniciado um dia antes do procedimento<sup>34</sup>.

## INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Diagnosticada pela detecção de urinocultura positiva (> 100.000 unidades formadoras de colônias por mL de um único organismo) em idosos sintomáticos, provavelmente secundária à invasão tecidual bacteriana e associada à presença de piúria ao exame de urina. Podemos encontrar infecção do trato urinário inferior (cistite) ou superior (pielonefrite). Na pielonefrite é comum a presença de dor abdominal ou na região lombar e de sinais inflamatórios sistêmicos como a leucocitose e o aumento sérico da proteína C-reativa, associados à queda do estado geral.

A realização do antibiograma, principalmente nas infecção do trato urinário recorrentes, ajuda na escolha do tratamento a ser empregado, com base no teste de sensibilidade bacteriana aos antibióticos, nos efeitos colaterais da droga, na facilidade de ministração e nos custos. Entretanto, em pacientes com sintomas intensos ou nas pielonefrites, devemos iniciar a antibioticoterapia imediatamente após a colheita da urina para cultura e o antibiograma, que pode ser modificada, após conhecimento dos resultados<sup>35</sup>.

Os idosos são geralmente infectados por bactérias mais resistentes do que a população mais jovem, devido à maior frequência de infecção do trato urinário e ao uso de repetidos ciclos de antibióticos que facilitam a seleção dos micro-organismos. Como na maioria dos casos o início da antibioticoterapia antecede o resultado da urinocultura com antibiograma, utilizamos como critério principal o agente infectante, que, na maioria das vezes, é uma bactéria Gram- negativa (principalmente a *E. coli*); devemos escolher antibióticos efetivos contra essas bactérias, como fluoroquinolonas, sulfametoxazol + trimetoprima, nitrofurantoina, aminoglicosídeos e cefalosporinas de terceira geração (Quadro 21.1)<sup>36-38</sup>.

**Quadro 21.1** – Drogas utilizadas no tratamento da infecção urinária nos idosos.

**Infecção do trato urinário inferior (3 a 7 dias)**

Sulfametoxazol 800mg + trimetoprima 160mg de 12/12h  
Norfloxacin 400mg de 12/12h  
Ciprofloxacino 250mg de 12/12h  
Levofloxacino 250mg por dia  
Nitrofurantoina 100mg de 8/8h

**Infecção do trato urinário superior (14 dias)**

Ciprofloxacino 500mg, IV, de 12/12h  
Levofloxacino 500mg, IV, por dia  
Ceftriaxona 1g, IV, de 12/12h  
Piperacina sódica + tazobactana sódica 2,25g, IV, de 8/8h

A duração do tratamento das cistites não complicadas em mulheres idosas é de 3 a 7 dias de antibioticoterapia; dose única não deve ser utilizada. Os homens não são candidatos a regimes curtos e devem receber tratamento durante 7 a 14 dias<sup>39</sup>. A associação sulfametoxazol + trimetoprima ainda é muito empregada pela relação custo-benefício, apesar de as bactérias apresentarem sensibilidade de 75% ou menos nas urinoculturas; também, tem sido demonstrada eficácia significativa com as fluoroquinolonas e a nitrofurantoina como drogas de primeira escolha para o tratamento<sup>35,40,41</sup>.

A presença de pielonefrite aguda sempre requer tratamento mais prolongado, de 14 dias em média, podendo chegar a 21 dias em algumas situações clínicas. A administração dos antibióticos deve ser feita inicialmente por via intravenosa e tem sido demonstrada boa eficácia com o uso de fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e da associação de piperacina sódica à tazobactana sódica. Os aminoglicosídeos devem ser empregados com cautela devido à amplificação do seu potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade nos idosos<sup>35,40</sup>.

## INSUFICIÊNCIA RENAL

Os pacientes com insuficiência renal devem ter a dose dos antibióticos que são excretados pelos rins corrigida. Também, devemos utilizar drogas que alcancem níveis urinários adequados, como fluoroquinolonas, sulfametoxazol + trimetoprima e cefalosporinas. O uso de aminoglicosídeos geralmente é problemático devido à grande frequência do desenvolvimento de nefrotoxicidade e ototoxicidade, principalmente nos idosos. A nitrofurantoina é contraindicada nos pacientes que apresentam *clearance* de creatinina < 40mL/min, uma vez que não se obtêm níveis urinários adequados e observa-se aumento da neurotoxicidade<sup>42,43</sup>.

## PREVENÇÃO

As mulheres idosas que apresentam infecção do trato urinário recorrente, usualmente definida como o desenvolvimento de mais de duas infecções em 6 meses ou mais de 3 infecções por ano, merecem atenção especial. A realização de exame ginecológico com colheita de material para exame preventivo deve ser rotineiro para

determinar a presença de vaginite hipostrogênica associada à vaginite bacteriana ou vaginose. A realização do teste urodinâmico pode ser de grande utilidade nas mulheres que apresentam alterações na micção ou incontinência urinária<sup>44</sup>.

Nos homens em que a infecção do trato urinário se encontra frequentemente associada à obstrução do trato urinário, secundária ao aumento prostático ou à estenose de uretra, a realização de exame preventivo anual com a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA total e fração livre), exame local da próstata e em alguns casos cistoscopia são de grande importância para o diagnóstico e o início tempestivo do tratamento, para evitarmos o desenvolvimento de infecção do trato urinário e de insuficiência renal obstrutiva.

Várias medidas podem ser empregadas para prevenir a infecção do trato urinário recorrente, como a profilaxia com baixas doses de antibióticos por longo tempo, estrógeno tópico intravaginal, hidratação para aumentar o número de micções<sup>37</sup>. O uso de estrógenos por via oral (3mg/dia) é contraindicado na suspeita de câncer de mama ou neoplasias estrógeno-dependentes, sangramento vaginal, presença de tromboflebite ou distúrbios tromboembólicos e não mostrou benefício na profilaxia das infecções do trato urinário nas mulheres idosas. Entretanto, o uso tópico de estriol por via intravaginal duas vezes por semana promove colonização de lactobacilos, reduz o pH, previne colonização vaginal com enterobactérias e restaura o epitélio vaginal, uretral e trigonal, diminuindo a recorrência da infecção do trato urinário<sup>45,46</sup>.

Em algumas situações de infecção do trato urinário não complicada o uso de antibiótico profilático por 6 a 12 meses pode diminuir a recorrência das infecções. Utiliza-se usualmente ½ comprimido de sulfametoxazol + trimetoprima ao deitar ou após relação sexual. Outros esquemas terapêuticos, com o uso diário de fluoroquinolonas ou trimetoprima 100mg, também têm sido utilizados, enquanto o uso contínuo da nitrofurantoina nos idosos deve ser evitado devido ao risco de fibrose pulmonar<sup>47</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da expectativa da vida no Brasil tem levado ao crescimento progressivo da população geriátrica. As infecções são responsáveis por um terço da mortalidade nos idosos e a infecção do trato urinário é a infecção bacteriana mais frequente e a principal causa de sepse nesses indivíduos, devido, principalmente, a presença de doenças sistêmicas metabólicas ou neurológicas e alterações funcionais ou obstrução do trato urinário. O diagnóstico de infecção do trato urinário é de difícil realização, uma vez que os idosos geralmente apresentam poucos sintomas, incomuns e nem sempre encontramos alterações clínicas ou laboratoriais de infecção que dependem do grau de suspeição do médico assistente. A infecção do trato urinário deve sempre fazer parte do diagnóstico diferencial das alterações inespecíficas do estado geral nos idosos; para determinar o diagnóstico,



devemos realizar anamnese e exame físico adequados, complementados sempre com exame de urina com cultura e, quando necessário, com a realização de exames de sangue, de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada), teste urodinâmico e cistoscopia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Projeção da população no Brasil por sexo e idade - 1980-2005. Estudos & Pesquisas Nº 24, revisão 2008. IBGE, Rio de Janeiro, 2008.
2. Matsumoto T. Urinary tract infections in the elderly. *Curr Urol Rep* 2001; 2: 330-333.
3. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 209-215.
4. Ordóñez MAG, Benedicto RM, González JJJ, Castillo JDC. Características epidemiológicas de la bacteremia de origen comunitario y nosocomial em pacientes hospitalizados mayores de 65 años. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 62-65.
5. Werner H, Kuntsche J. Infection in the elderly-what is different? *Z Gerontol Geriatr* 2000; 33: 350-356.
6. Mouton CP, Babaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. *Am Fam Physician* 2001; 63: 257-268.
7. Yoshikawa TT. Unique aspects of urinary tract infection in the geriatric population. *Gerontology* 1984; 30: 339-344.
8. Nowroozi J, Mirgalli A, Bagheri KP. Study on nutrition status and urinary tract infection in elderly people at nursing home. *Iranian J Publ Health* 2004; 33: 36-39.
9. McCue JD. Urinary tract infections in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 3: 51S-58S.
10. Pompeo ACL, Pompeo AMSE, Rocha LCA *et al.* Infecção do trato urinário no idoso. AMB/CFM, 2004; Projeto Diretrizes: 01-06.
11. Hedin K, Petersson C, Wideback K *et al.* Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care* 2002; 20: 166-168.
12. Merrien D. Characteristics of infectious diseases in the elderly. *Presse Med* 2002; 31: 1517-1520.
13. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 51-55.
14. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 167-174.
15. Marques LPJ, Victor MH, Barbosa ACL *et al.* Aspectos epidemiológicos da infecção urinária nos idosos (abstract). *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl 3): 119.
16. Marques LPJ, Victor MH, Carvalho ALB *et al.* Clinical aspects of urinary tract infection in the elderly (abstract). ERA-EDTA Congress 2008, Stockholm, 2008, 133.
17. Reis RB, Cologna AJ, Martins ACP *et al.* Incontinência urinária no idoso. *Acta Cir Bras* 2003; 18(Supl 5): 47-51.
18. Malani PN. Diagnosis and management of urinary tract infections in older women. *Clin Geriatrics* 2005; 13: 47-53.
19. Weidner W, Hochreiter W, Liedl B *et al.* Urogenital infections in the elderly. *Urologe [A]* 2002; 41: 328-332.
20. Nicolle LE. Urinary tract infection. In Yoshikawa TT, Norman DC (eds). *Infectious Disease in the Aging*. Humana Press: Towota, 2000, pp 99-111.
21. Hervé J, Santin A, Hinglais E *et al.* Urinary tract infections in the elderly. *Presse Méd* 2000; 29: 2137-2141.
22. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A): 80S-84S.
23. Benton TJ, Nixon LB. The aging urinary tract and asymptomatic bacteriuria. *Clin Geriatrics* 2007; 15: 17-22.
24. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22: 627-639.
25. Kunin CM. Urinary-catheter-associated infections in the elderly. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(Suppl 1): S78-81.
26. Friis MA, Luneborg NM. Diagnosis, treatment and registration of urinary tract infection in geriatric patients. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2002; 57: 540-548.
27. Rahav G, Pinco E, Bachrach G, Bercovier H. Molecular epidemiology of asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Age Ageing* 2003; 32: 670-673.
28. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 209-215.
29. Santos OR, Lopes GS. Infecção do trato urinário. In Coura JR (ed). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro, 2005, pp 273-296.
30. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1235-1241.
31. Nicolle LE. Urinary infections in the elderly: symptomatic or asymptomatic? *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 265-268.
32. Lindsay EN (eds). *Urinary Tract Infection. Primer on Kidney Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. National Kidney Foundation: New York, 2005, pp 411-417.
33. Wagenlehner FM, Naber KG, Weidner W. Asymptomatic bacteriuria in elderly patients: significance and implications for treatment. *Drugs Aging* 2005; 22: 801-817.
34. Boscia JA, Abrutyn E, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in elderly persons: treat or do not treat? *Ann Intern Med* 1987; 106: 764-766.
35. Hooton TM, Besser R, Foxman B *et al.* Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 75-80.
36. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR *et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-758.
37. Nicolle LE, Straussbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 1-17.
38. Naber KG, Bergman B, Bishop MC *et al.* EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001; 40: 576-588.
39. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M *et al.* Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004; 170: 469-473.
40. Wood CA, Abrutyn E. Optimal treatment of urinary tract infections in elderly patients. *Drugs Aging* 1996; 9: 352-362.
41. Nys S, Merode T, Bartelds AI, Stobberingh EE. Antibiotic treatment and resistance of unselected uropathogens in the elderly. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 236-241.
42. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997; 53: 583-592.
43. Davey P, Byrne D, Evans D *et al.* Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults - A national clinical guideline. *SIGN* 2006; 88: 01-40.
44. Raz R, Gennesin Y, Wasser J. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 152-156.
45. Cardoso L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 403-407.
46. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-756.
47. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 77-84.



# PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES RENAISS ASSOCIADAS À OBESIDADE

Maurilo Leite Jr.  
 Beatriz A. Penedo Leite  
 Nélia Antunes



## INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um importante problema de saúde mundial e sua prevenção e tratamento são um desafio no século XXI<sup>1,2</sup>. Nos Estados Unidos, em 2004, 32% dos adultos com idade superior a 20 anos eram obesos<sup>3</sup>. Na Europa, a prevalência de obesidade varia de 10-25% nos diferentes países<sup>4</sup>. Estima-se que no Brasil 40% da população com idade a partir de 20 anos apresenta sobrepeso<sup>5</sup>. A gordura abdominal (obesidade central) é o fator predisponente mais importante para a resistência insulínica, que é a marca da síndrome metabólica. Para o diagnóstico desta condição, utilizam-se os critérios preconizados pelo *National Cholesterol Education Program's-Adult Treatment Painel III* (NCEP-ATPIII)<sup>6</sup>. Estes critérios já foram apresentados em outro capítulo desta obra.

A obesidade está frequentemente associada ao *diabetes mellitus* e à hipertensão arterial<sup>7</sup>. Como o *diabetes mellitus* tipo 2 e a hipertensão arterial são as principais causas de doença renal crônica no mundo ocidental, vários estudos mostram que a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica<sup>8-11</sup>. Assim, a associação entre obesidade e lesão renal tem sido amplamente considerada e, particularmente, a obesidade central tratada como fator de risco independente para a doença renal crônica<sup>12</sup>.

Tendo em vista o forte apelo gerado pela crescente população de obesos, direcionado à prevenção de doenças consequentes ao excesso de peso, estratégias para a atenuação da evolução destas alterações que direta ou indiretamente afetam os rins, bem como medidas terapêuticas, devem ser aplicadas tão logo se faça o diagnós-

tico de sobrepeso em qualquer indivíduo. Este capítulo irá abordar as formas de prevenção e tratamento das afecções renais decorrentes do excesso de peso corporal.

## ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Por décadas, a obesidade tem sido reconhecida como o principal fator de risco para doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e, mais recentemente, a síndrome metabólica. Todos estes fatores são conhecidos como precursores para a doença renal crônica.

## REDUÇÃO DE PESO E MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Estudos mostram que a redução de peso está associada à diminuição da proteinúria<sup>13-16</sup>. Um estudo randomizado avaliou 30 pacientes obesos (índice de massa corporal > 27) submetidos a uma dieta normoproteica (1-1,2g/kg/dia de proteína) e hipocalórica (redução de 500kcal na ingestão habitual) e um grupo controle sem restrição calórica e dieta normoproteica por cinco meses. Todos os pacientes tinham nefropatia proteinúrica crônica com proteinúria > 1g/24h. As drogas antiproteinúricas foram suspensas seis meses antes da randomização. Uma redução significativa da proteinúria de  $31,2 \pm 37\%$  foi associada com a redução de peso ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ) no grupo dieta, e no grupo controle houve piora da proteinúria associada ao aumento de peso.

Além das modificações dietéticas, medicamentos também podem ser utilizados para a redução de peso.

Existem drogas que provocam saciedade, como os inibidores da recaptção de serotonina no sistema nervoso central (sibutramina) e drogas que reduzem a digestão e a absorção de nutrientes (xenical). Estes medicamentos devem ser usados como adjuvantes na redução de peso.

O exercício melhora a sensibilidade à insulina, diminui a hiperinsulinemia, aumenta a captação muscular de glicose, melhora o perfil lipídico e a hipertensão arterial, além da sensação de bem-estar físico e psíquico<sup>17</sup>. Pacientes obesos devem abandonar o hábito de fumar. O tabagismo causa resistência periférica à insulina, contribuindo para o aumento de peso<sup>18</sup>.

## MEDICAMENTOS

### Drogas hipoglicemiantes

A obesidade central está associada à resistência insulínica que tem papel crucial na síndrome metabólica e seu tratamento é de fundamental importância. As drogas hipoglicemiantes que reduzem a resistência periférica à insulina são, basicamente, a metformina e as tiazolidinedionas. A meta para a redução da glicemia plasmática em jejum é < 100mg/dL, pós-prandial (2h) < 140mg/dL e a hemoglobina glicada deve estar abaixo do limite inferior do método<sup>6</sup>.

A metformina é o medicamento mais utilizado para a redução da glicemia em *diabetes mellitus* tipo 2, além de diminuir o risco cardiovascular<sup>19-21</sup>. Estudos mostram que a administração da metformina reduz o peso corporal e a quantidade de gordura corporal em pacientes obesos normoglicêmicos<sup>19,22</sup>. Cabe ressaltar que a metformina está contraindicada em pacientes com *clearance* de creatinina < 60mL/min, por induzir acidose metabólica.

A ativação do fator de transcrição dos receptores-gama ativados por proliferadores de peroxissomo  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) é essencial na adipogênese. Certos ácidos graxos são ligantes de PPAR- $\gamma$  e, portanto, podem controlar a adipogênese. Além disso, alguns ácidos graxos atuam como moléculas sinalizadoras em adipócitos, regulando sua diferenciação ou morte. Dessa forma, a composição lipídica da dieta e os agonistas de PPAR- $\gamma$  podem regular o balanço entre adipogênese e morte de adipócitos e, portanto, a obesidade<sup>23</sup>. As tiazolidinedionas, agonistas do PPAR- $\gamma$ , aumentam a sensibilidade à insulina, reduzem a pressão arterial, diminuem a lipemia, atenuam a inflamação, o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a proliferação glomerular<sup>24-25</sup>. Além disso, estudos em animais e humanos evidenciaram redução na albuminúria, o que pode prevenir a progressão da doença renal crônica<sup>25</sup>. Entretanto, seu uso pode ocasionar retenção hídrica e, conseqüentemente, aumento de peso, que é um efeito indesejável no paciente obeso.

### Anti-hipertensivos

Em pacientes com síndrome metabólica, a meta é a redução da pressão arterial para valores abaixo de 130/80mmHg<sup>6</sup>. O tecido adiposo secreta diversos hormônios que podem levar ao desenvolvimento de hipertensão arterial e resistência à insulina, como a angiotensina II. Já foi demons-

trado que o angiotensinogênio secretado pelo tecido adiposo tem importante papel na hipertensão arterial associada à obesidade<sup>26</sup>. Ambos os receptores de angiotensina II, AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>, estão expressos no tecido adiposo. Camundongos com deleção específica dos receptores de angiotensina II, AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>, são protegidos de ações deletérias da dieta rica em lipídios, tanto em relação ao desenvolvimento de obesidade quanto de resistência à insulina<sup>27</sup>. Drogas que inibem a ação da angiotensina II, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores do seu receptor AT<sub>1</sub>, levam à redução da pressão arterial e também a aumento da sensibilidade à insulina em pacientes hipertensos previamente resistentes à insulina<sup>28-29</sup>. Além disso, estas drogas têm efeito antiproteinúrico, atenuam a progressão para doença renal crônica na nefropatia diabética e atuam na regressão da hipertrofia ventricular esquerda. O bloqueador do receptor AT<sub>1</sub>, telmisartana, atua como um agonista parcial do PPAR- $\gamma$ , com redução dos níveis séricos de glicose e triglicérides<sup>30,31</sup>.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina II são capazes de reduzir a hipertensão capilar glomerular e a progressão da doença renal<sup>26</sup>. Em humanos, estas drogas são capazes de diminuir o estresse oxidativo vascular, com atenuação da progressão das alterações cardiovasculares e renais nos pacientes com síndrome metabólica<sup>27</sup>. O inibidor da enzima conversora da angiotensina, o quinapril, administrado em ratos Zucker obesos, diminui a quantidade de miofibroblastos em glomérulos e interstício renal<sup>28</sup>.

Os efeitos dos bloqueadores dos receptores de mineralocorticoides, como a espironolactona na síndrome metabólica, têm sido estudados. Em modelo de síndrome metabólica em ratos, a proteinúria correlacionou-se com os níveis de aldosterona. A administração de bloqueadores dos receptores de mineralocorticoides reduziu significativamente a proteinúria<sup>29</sup>. Outros estudos comprovaram o efeito antiproteinúrico destas drogas<sup>30,31</sup>.

Os diuréticos têm sido utilizados na associação com inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores do seu receptor AT<sub>1</sub>, para aumentar o efeito anti-hipertensivo. Os diuréticos geralmente são necessários devido à retenção hidrossalina que ocorre em indivíduos obesos e que contribui para a hipertensão arterial. Neste caso, a utilização de diuréticos tiazídicos, indapamida ou furosemida pode atenuar o excesso de volume extracelular. No entanto, o uso de diuréticos pode causar hiperuricemia, que pode ocasionar gota e nefrolitíase. Outros efeitos deletérios do uso de diuréticos são o agravamento da resistência periférica à insulina e hiperlipidemia. Portanto, os diuréticos devem ser utilizados com cautela.

Os betabloqueadores reduzem a sensibilidade à insulina e dificultam a perda de peso. Mas a redução da atividade simpática pode ser benéfica para alguns indivíduos obesos. Os bloqueadores de cálcio não causam interferência metabólica e também podem ser utilizados para o tratamento da hipertensão arterial na obesidade.

## Drogas antilipêmicas

As mudanças no estilo de vida como exercícios e perda de peso são fundamentais no tratamento das dislipidemias, mas geralmente não são suficientes para se atingir as metas estabelecidas pelo NCEP-ATP III: colesterol total < 200mg/dL, HDL-colesterol > 45mg/dL, LDL-colesterol < 100mg/dL e triglicérides < 150mg/dL<sup>6</sup>. As drogas geralmente usadas para tratamento da dislipidemia são as estatinas e os fibratos.

As estatinas têm efeito na diminuição de lipídios e efeitos pleiotrópicos como vasodilatação, ação anti-trombótica, anti-inflamatória e antiproliferativa<sup>32,33</sup>. No rim, as ações antifibrótica, anti-hipertensiva e antioxidante das estatinas podem ser clinicamente importantes na prevenção da progressão da doença renal crônica<sup>34,35</sup>. As estatinas causam redução na pressão arterial, principalmente na pressão arterial sistólica<sup>36,37</sup>. Estas drogas diminuem o risco cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, ação esta que não está relacionada às alterações no metabolismo lipídico durante o tratamento<sup>37</sup>. Uma recente meta-análise demonstrou que as estatinas reduzem significativamente a albuminúria em pacientes com micro e macroalbuminúria<sup>38</sup>. No entanto, há relatos de que podem causar proteinúria, possivelmente por inibir a reabsorção de proteínas pelas células do túbulo proximal<sup>34,39</sup>. Portanto, os efeitos benéficos das estatinas sobre a progressão da doença renal crônica ainda não estão bem estabelecidos, necessitando de mais investigações.

Os fibratos, que incluem fenofibrato, genfibrozila e clofibrato, são agonistas PPAR- $\alpha$ . Estas drogas, além de reduzir os triglicérides e aumentar HDL-colesterol, também têm efeitos pleiotrópicos como redução da pressão arterial e da resistência à insulina e da progressão da nefropatia diabética<sup>40</sup>. No estudo *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS), o fenofibrato foi capaz de reduzir a microalbuminúria em pacientes com diabetes mellitus tipo 2<sup>41</sup>. Em um estudo em animais diabéticos, o fenofibrato inibiu a expressão do fator de crescimento transformador (TGF- $\beta$ 1) e seu receptor e reduziu o depósito de colágeno nos glomérulos<sup>42</sup>. O uso de fibratos, com exceção da genfibrozila, pode causar aumento da creatinina sérica<sup>43</sup>. Assim, seu uso deve sempre ser monitorado quanto a possíveis alterações da função renal.

## Cirurgia bariátrica

Um estudo avaliou o impacto da cirurgia bariátrica sobre o peso e a pressão arterial de pacientes obesos. O estudo incluiu 347 obesos, submetidos à gastroplastia com anastomose intestinal em Y de Roux (cirurgia de Capella) ou a colocação de banda gástrica (um anel de silicone que reduz o tamanho do estômago), de 1999 a 2001. O grupo de pacientes submetidos à gastroplastia apresentou redução significativa do índice de massa corporal quando comparado ao grupo da banda gástrica. Além disso, a cirurgia bariátrica reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica<sup>44</sup>. Estudos demonstraram que indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram redução da proteinúria<sup>45,46</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Popkin BM, Lu B, Zhai F. Understanding the nutrition transition: measuring rapid dietary changes in transitional countries. *Public Health Nutr* 2002; 5(6A): 947-953.
2. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB *et al*. Overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-778.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin L *et al*. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-1555.
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894(1-xii): 1-253.
5. De Paula RB. Obesidade, síndrome metabólica e progressão da lesão renal. *J Bras Nefrol* 2006; 28(3-Supl 2): 12-17.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
7. Scaglione R, Argano C, Di Chiara T *et al*. Obesity and cardiovascular risk: the new public health problem of worldwide proportions. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 203-212.
8. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P *et al*. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1695-1702.
9. Fox CS, Larson MG, Leip EP *et al*. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-850.
10. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K *et al*. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-1876.
11. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT *et al*. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 871-880.
12. 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.
13. Ohashi H, Oda H, Ohno M *et al*. Weight reduction improves high blood pressure and microalbuminuria in hypertensive patients with obesity (in Japanese). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43: 333-339.
14. Chagnac A, Weinstein T, Herman M *et al*. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1480-1486.
15. Praga M, Hernandez E, Andres A *et al*. Effects of bodyweight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70: 35-41.
16. Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M *et al*. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1619-1627.
17. Araújo LMB, Britto MMS, Cruz TRP. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44: 509-518.
18. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR *et al*. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 450-456.
19. Després, JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29(4 Pt 2): S53-S61.
20. Reitman ML, Schadt, EE. Pharmacogenetics of metformin response: a step in the path toward personalized medicine. *J Clin Invest* 2007; 117: 1226-1229.
21. Tankova T, Dakovska L, Kirilov G, Koev D *et al*. Metformin in the treatment of obesity in subjects with normal glucose tolerance. *Rom J Intern Med* 2003; 41(3): 269-275.
22. Kay JB, Alemzadeh R, Langley V *et al*. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50(12): 1457-1461.
23. Queiroz JCF, Alonso-Vale MIC, Curi R *et al*. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 582-594.

24. Giannini S, Serio M, Galli A. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: taking a look beyond antidiabetic activity. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 982-991.
25. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006; 70: 1223-1233.
26. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D *et al*. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15: 2727-2729.
27. Shiuchi T, Iwai M, Li HS *et al*. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension* 2004; 43: 1003-1010.
28. Feldman R. ACE inhibitors versus AT<sub>1</sub> blockers in the treatment of hypertension and syndrome X. *Can J Cardiol* 2000; 16(Suppl E): 41E-44E.
29. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537-2565.
30. Schupp M, Janke J, Clasen R *et al*. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-2057.
31. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI *et al*. Identification of telmisartan as a unique angiotensin 2 receptor antagonist with selective PPAR  $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
32. Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 73-104.
33. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 624-629.
34. Tonelli M. Do statins protect the kidney by reducing proteinuria? *Ann Intern Med* 2006; 145: 147-149.
35. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016.
36. Millionis HJ, Liberopoulos EN, Achimastos A *et al*. Statin: another class of antihypertensive agents? *J Hum Hypertens* 2006; 20: 320-335.
37. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A *et al*. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-798.
38. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-124.
39. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006; 97: 748-755.
40. Varghese Z, Moorhead JF, Ruan XZ. PPAR  $\alpha$  ligand fenofibrate: meeting multiple targets in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1490-1491.
41. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S *et al*. DAIS investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 485-493.
42. Park C. A PPAR  $\alpha$  agonist improves diabetic nephropathy in db/db mice (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 393A.
43. Tsimihodimos V, Kakafica A, Elisaf M. Fibrate treatment increase serum creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1301.
44. Fernstrom JD, Courcoulas AP, Houck PR *et al*. Long-term changes in blood pressure in extremely obese patients who have undergone bariatric surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 276-283.
45. Navarro-Diaz M, Serra A, Romero R *et al*. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S213-S217.
46. Agarwal V, Khan I, Rai B *et al*. The effect of weight loss after bariatric surgery on albuminuria. *Clin Nephrol* 2008; 70: 194-202.



## VACINAÇÃO EM NEFROPATAS E TRANSPLANTADOS RENAIIS

Mauro José Costa Salles

Pedro Jabur

Yvoty Alves dos Santos Sens



### INTRODUÇÃO

Na última década, as indicações e o número de transplantados aumentaram substancialmente. Em transplantados renais, a imunossupressão induzida pelas drogas está associada ao aumento do risco de complicações infecciosas<sup>1</sup>. O curso da infecção pode ser mais grave, e a terapia antimicrobiana pode apresentar efeitos adversos e ser menos efetiva. Desse modo, todo esforço deve ser feito para limitar as complicações das infecções preveníveis com a imunização<sup>2</sup>.

Igual ao que ocorre com os transplantados, pacientes com insuficiência renal apresentam risco aumentado de adquirir infecções por uma variedade de patógenos, particularmente infecções pneumocócicas e pelo vírus da hepatite B<sup>3,4</sup>.

Há muitas vacinas disponíveis para a proteção de infecções que são relevantes em imunocomprometidos e com doenças crônicas. Todavia, a vacinação nesses pacientes é subutilizada, existindo grande diferença entre as recomendações estabelecidas e a prática clínica atual. Estas recomendações devem ser atualizadas regularmente com as novas vacinas licenciadas e com os novos estudos disponíveis. Estudos da eficácia em pacientes imunocomprometidos são limitados, e as recomendações são geralmente baseadas em resultados de estudos com número limitado de pacientes ou frequentemente extrapoladas de estudos com pacientes não imunocomprometidos. Eventos adversos das vacinas em transplantados renais são raros, e não são mais frequentes, quando comparados com indivíduos imunocompetentes<sup>5-7</sup>. Portanto, todo esforço deve ser feito para melhorar a cobertura vacinal, idealmente antes do transplante (Quadros 23.1 e 23.2).

### RESPOSTA IMUNOLÓGICA E CONSEQUÊNCIA DA IMUNIZAÇÃO

Drogas imunossupressoras usadas em transplantados de órgãos sólidos alteram as imunidades celular e humoral, interferindo na indução e manutenção da imunidade específica. Em geral, a maioria dos esquemas imunossupressores inclui a combinação de esteroides e inibidores da calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimus (FK506). Sob a ação destas drogas, a resposta dos linfócitos T e B é comprometida por meio do bloqueio da proliferação celular após a estimulação antigênica, assim como a inibição da produção de citocinas necessárias para a estimulação<sup>8</sup>.

Os esteroides são potentes inibidores das citocinas (interleucinas-1, 2, e 6, fator de necrose tumoral e interferon- $\gamma$ ), bloqueiam a proliferação dos linfócitos T induzida por antígenos, porém, a imunossupressão induzida apenas pelos esteroides parece não comprometer totalmente a resposta imune às vacinas administradas<sup>9</sup>. Inibidores da calcineurina inibem a proliferação de linfócitos T dependente da interleucina-2, e o bloqueio da produção das interleucinas-4 e 5 pelos linfócitos T tem efeito inibitório na função dos linfócitos B e a produção de anticorpos. Azatioprina e micofenolato mofetil interferem na síntese das purinas, bloqueando também a proliferação de linfócitos T e B<sup>8</sup>. A combinação desses mecanismos leva a um significativo prejuízo de toda a cascata imunológica.

Da mesma forma que com a imunossupressão induzida por drogas, a insuficiência renal está associada com resposta vacinal reduzida. Pacientes renais crônicos apresentam uma população especial, pelo seu estado imunológico e por múltiplas exposições, como uso de

Quadro 23.1 – Vacinas recomendadas para candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos<sup>1</sup>.

Vacinas	Antes do transplante	Após o transplante
BCG	Não	Não
DPT, DT, dT, DPTa	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>
VOP (inativada)	Não	Não
VIP (vírus vivo atenuado)	Sim	Sim
Hepatite B	Sim	Sim
MMR (tríplice viral)	Sim <sup>4</sup>	Não
Varicela	Sim <sup>4</sup>	Não
Hib	Sim <sup>2</sup> , se < 19 anos	Sim <sup>2</sup> , se < 19 anos
Influenza	Sim	Sim
Hepatite A	Sim	Sim
Pneumocócica (de acordo com a idade)	Sim	Sim
PPV23 ou PVC		

BCG = *Bacillus Calmette-Guérin*; DPT = difteria, tétano e *pertussis*; DT = difteria e tétano; dT = toxoide diftérico; DPTa = difteria, tétano e *pertussis* acelular; VOP = vacina oral contra poliomielite; VIP = vacina de vírus inativado de poliomielite; MMR = sarampo, rubéola e parotidite; Hib = vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; PPV23 = vacina polissacarídea pneumocócica 23-valente; PVC = vacina pneumocócica conjugada.

Quadro 23.2 – Vacinas recomendadas para pessoas que convivem com transplantados e doadores cadastrados em programa de transplante<sup>1</sup>.

Vacinas	Conviventes domiciliar familiar	Doador
BCG	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
DPT, DT, dT, DPTa	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VOP (inativada)	Não	Sim <sup>2</sup>
VIP (vírus vivo atenuado)	Sim	Não
Hepatite B	Sim <sup>2</sup>	Sim
MMR (tríplice viral)	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
Varicela	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
Hib	Sim, < 19 anos	Sim <sup>2</sup> , se < 19 anos
Influenza	Sim <sup>2</sup>	Sim
Hepatite A	Não	Sim
Pneumocócica (de acordo com a idade)	Não	Não
PPV23 ou PVC		

BCG = *Bacillus Calmette-Guérin*; DPT = difteria, tétano e *pertussis*; DT = difteria e tétano; dT = toxoide diftérico; DPTa = difteria, tétano e *pertussis* acelular; VOP = vacina oral contra poliomielite; VIP = vacina de vírus inativado de poliomielite; MMR = sarampo, rubéola e parotidite; Hib = vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; PPV23 = vacina polissacarídea pneumocócica 23-valente; PVC = vacina pneumocócica conjugada.

cateter venoso central, cateter peritoneal e a própria imunossupressão pós-transplante e, não menos importante, a disfunção imunológica secundária à uremia. Vários aspectos da defesa imunológica são afetados pela uremia e suas consequências metabólicas, incluindo função neutrofílica, processamento de antígeno, formação de anticorpos e resposta celular imune. Neutrófilos apresentam queda da quimiotaxia, fagocitose, que não melhoram apesar da diálise. Alteração na capacidade funcional dos linfócitos resulta em resposta imunológica deficiente<sup>50</sup>.

A memória imunológica adquirida antes do transplante, e reforçada posteriormente, é mais efetiva do que a resposta primária vacinal realizada no pós-transplante<sup>10</sup>.

Dessa forma, é preciso completar o esquema de imunização precocemente, durante o curso da doença<sup>11</sup>. Embora não existam estudos clínicos controlados a respeito do momento ideal de se realizar a vacinação no pós-transplante, é presumido ser menos efetiva durante períodos de intensa imunossupressão<sup>12</sup> e deve ser iniciada ou completada após seis meses do transplante, quando o grau de imunossupressão estará menos intenso<sup>3</sup>.

As drogas imunossupressoras afetam a geração da resposta vacinal e a manutenção da imunidade de memória. Em estudos observacionais, a terapia imunossupressora parece ter menos efeito na imunidade preexistente ao transplante. Entre 164 pacientes transplantados renais, a queda de títulos de anticorpos contra toxoide

tetânico e pólio inativado não foi significativamente diferente da queda natural de títulos de anticorpos de pacientes imunocompetentes<sup>5</sup>. Entretanto, há queda acelerada dos títulos de anticorpos contra difteria no grupo de pacientes pós-transplante<sup>5,13</sup>. Transplantados cardíacos apresentaram queda dos títulos de anticorpos contra pneumococos, mas não abaixo dos níveis considerados protetores<sup>14</sup>. Embora títulos de anticorpos contra alguns antígenos apresentem queda acelerada após o início da imunossupressão, a imunidade protetora parece não ser totalmente perdida, além do fato de que a imunidade preexistente pode ser reforçada mais eficientemente, quando comparada com a vacinação primária pós-transplante, reforçando o argumento em favor da completa imunização antes do transplante.

## EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos atribuídos à imunização em pacientes transplantados e nefropatas são raros e comparáveis aos efeitos adversos nos indivíduos saudáveis<sup>5-7</sup>. A maior preocupação, frequentemente discutida, é seu hipotético efeito em induzir rejeição e doenças autoimunes. Há poucos estudos descrevendo infiltrado de linfócitos T em biópsias de miocárdio, porém, o número de indivíduos com infiltrado celular não foi significativamente diferente entre pacientes vacinados e não vacinados (4/14 e 1/14, respectivamente,  $p = 0,35$ ), estes achados foram assintomáticos em todos os pacientes estudados<sup>15</sup>.

## MONITORAÇÃO DA IMUNIDADE

Como a indução da resposta imune causada pelas vacinas pode diminuir e os títulos de anticorpos podem reduzir rapidamente nos pacientes transplantados, nefropatas e pacientes em diálise, monitorar a eficácia da vacinação é desejável para obter evidência imunológica de proteção ou para observar as alterações dinâmicas, podendo ajudar a guiar a necessidade de reforços. No momento, salvo poucas exceções, como a titulação de anticorpos do vírus B e da rubéola, para a maioria das vacinas as reações sorológicas não são padronizadas<sup>16-18</sup>.

## AUMENTANDO A EFICÁCIA DAS VACINAS

Várias estratégias têm sido exploradas para aumentar a resposta imunológica às vacinas, mas a maioria não foi rigorosamente analisada ou avaliada para a proteção eficaz em pacientes transplantados. Ocasionalmente, para algumas vacinas (influenza inativada), doses de reforço foram administradas para aumentar os títulos de anticorpos acima dos níveis protetores. Novos adjuvantes como compostos de alumínio, óleos emulsificantes, produtos bacterianos e plantas, partículas vírus-like e imunomoduladores naturais podem ser efetivos em induzir imunidade protetora<sup>19,20</sup>, porém, pouco tem sido estudado em pacientes transplantados<sup>21</sup>. O uso de fortes adjuvantes ou agentes imunomoduladores é controverso

em pacientes transplantados, devido ao aumento da resposta inflamatória durante a vacinação, podendo levar ao risco concomitante de induzir rejeição ao enxerto. O uso de injeção por via intradérmica com reduzidas doses das vacinas tem sido estudado como uma maneira de aumentar a eficácia e custo-efetividade das vacinas. Injeção por via intradérmica com reduzida dose da vacina da influenza foi similar em eficácia, comparada com a injeção por via intramuscular com a dose completa, em indivíduos imunocompetentes de 18 a 60 anos, mas não naqueles com mais de 60 anos de idade<sup>22</sup>. Já, nos pacientes renais crônicos, houve eficácia igual ou melhor na administração de injeção por via intradérmica com dose menor da vacina contra o vírus da hepatite B<sup>23</sup>. Do ponto de vista prático, a aplicação intradérmica das vacinas são inviáveis em grande parte da população transplantada, pois a atrofia dérmica relacionada ao uso de esteroides prejudicaria tal prática.

## EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS VACINAS COMUMENTE RECOMENDADAS AOS NEFROPATAS E TRANSPLANTADOS

Comparado ao grande número de estudos prospectivos de eficácia e segurança das vacinas em indivíduos imunocompetentes, estudos semelhantes em transplantados são raros ou sofrem pelo número limitado de participantes. Então, as recomendações da imunização em pacientes imunocomprometidos são frequentemente baseadas em estudos com poucos participantes ou são extrapolados de estudos em indivíduos imunocompetentes. Estudos sugerem que a rotina de imunização com vacinas inativadas após o transplante são seguras e não têm sido associadas com eventos adversos ou com a indução de rejeição, enquanto vacinas com micro-organismos vivos atenuados são contraindicadas em pacientes imunossuprimidos. Como já descrito anteriormente, a eficácia das vacinas são altamente variáveis, algumas imunogênicas e outras mostrando resposta imunológica reduzida. Estudo prospectivo realizado na Santa Casa de São Paulo em 69 transplantados de rim com mais de 6 meses e que receberam a vacina tríplice viral inativada contra os vírus influenza A e B demonstrou que houve resposta imune efetiva em 59,4% dos pacientes a pelo menos uma cepa contida na vacina. Não houve relato de eventos adversos sistêmicos e tampouco de episódios de rejeição<sup>24</sup>. Embora a monitoração da eficácia das vacinas não seja rotineiramente realizada, esta pode ser a maneira de ajudar a identificar os pacientes que não conseguiram proteção imunológica ou que a perderam<sup>25</sup>.

1. Seguir sempre que possível os intervalos do calendário vacinal de rotina do programa nacional de imunizações. Pessoas com vacinação anterior comprovada ou história clínica ou de imunidade, quando disponível, não necessitam ser vacinadas. Dados do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).
2. De acordo com as normas de vacinação de rotina do programa nacional de imunizações.



3. Fazer preferencialmente DPTa (difteria, tétano e *pertussis* acelular).
4. Se não houver doença que contraindique o uso de vacinas vivas.

Obs.: a vacinação contra rotavírus, em virtude da faixa etária restrita de indicação, dificilmente será aplicável a estes indivíduos, mas não está contraindicada para os conviventes domiciliares de pacientes transplantados.

### VACINA CONTRA INFLUENZA

Os vírus influenza A são subclassificados de acordo com a presença de dois antígenos em sua superfície, a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). Os principais subtipos de hemaglutininas são H1, H2 e H3 e de neuraminidasas, N1 e N2. A imunidade a esses antígenos – especialmente à hemaglutinina – reduz a probabilidade de infecção e diminui a gravidade da doença. A imunidade a um subtipo confere pouca ou nenhuma proteção contra outros subtipos.

A incidência anual da doença é maior entre escolares e pré-escolares, conforme estudos americanos, entre 15 e 42%, e a vacinação desse grupo etário tem efeito protetor para idosos que convivem com eles.

A composição da vacina é estabelecida anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base nas informações recebidas de laboratórios de referência sobre a prevalência das cepas circulantes. A partir de 1998, a OMS está fazendo recomendações sobre a composição da vacina no segundo semestre de cada ano, para atender às necessidades de proteção contra influenza no inverno do hemisfério Sul.

A maioria das crianças e adultos jovens desenvolve altos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação após a vacinação, que conferem proteção contra os tipos contidos na vacina, bem como contra variantes similares.

As pessoas nos extremos de idade e aquelas com doenças debilitantes e em estado de imunodepressão correm maior risco de complicações. As pessoas idosas ou com algumas doenças crônicas podem apresentar títulos mais baixos de anticorpos séricos após a vacinação e continuar suscetíveis à influenza. Entretanto, estudos realizados na América do Norte e na Europa mostram que, mesmo nesses casos, os vacinados apresentam menor risco de pneumonia, hospitalização e morte por influenza. Entre os idosos mais debilitados, a eficácia na prevenção da influenza é da ordem de 30 a 40%. Em pacientes submetidos à diálise, a resposta imunológica é menor do que em indivíduos normais.

A vacinação anual é fortemente recomendada para nefropatas crônicos, pacientes em diálise ou transplantados, familiares contatantes e profissionais da área da saúde<sup>3</sup>. No momento, não há evidência do benefício da segunda dose<sup>6</sup>. O uso da vacina da influenza inalatória com vírus vivo atenuado é contraindicada em pacientes transplantados. Não há evidência de aumento da incidência de rejeição do enxerto ou de outros eventos adversos, comparado com indivíduos saudáveis<sup>6</sup>, após a vacinação<sup>24-30</sup>.

### VACINA TRÍPLICE ACELULAR – DPTa

A vacina tríplice acelular (DTPa) contém antígenos contra difteria, tétano e coqueluche, este do tipo acelular. Na rede pública brasileira, a vacina utilizada habitualmente é a tetravalente bacteriana (TETRA), que contém a tríplice celular (DTP), cujo componente contra coqueluche é de bactérias inteiras, associada à vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

A coqueluche é doença causada pela bactéria gram-negativa *Bordetella pertussis*. Apresenta alta contagiosidade, com taxa de infecção secundária em mais de 90% nos contatos intradomiciliares suscetíveis. Atualmente ainda ocorre morbidade significativa pela coqueluche em algumas regiões brasileiras, embora com baixa letalidade. Estudos recentes verificaram a importância desta bactéria em adolescentes e adultos, nos quais a infecção é oligossintomática ou assintomática, mas servindo de fonte de infecção para crianças pequenas, nas quais a doença é mais grave.

A eficácia na proteção contra coqueluche clínica e a imunogenicidade contra difteria e tétano das vacinas DTPa assemelham-se às da DTP. De modo geral, a resposta sorológica aos toxoides em pacientes imunodeprimidos e com doenças crônicas é adequada, embora alguns estudos mostrem menor resposta sorológica ao toxoide tetânico nestes indivíduos<sup>31</sup>.

Ainda não se dispõe de informações adequadas sobre o uso das vacinas DTPa em pacientes com imunodepressão. Deve-se esclarecer que a imunodepressão, em princípio, não constitui contraindicação ao uso da vacina tríplice bacteriana celular (DTP).

### VACINA PNEUMOCÓCICA

Vacina polissacarídea 23-valente (Pn23) e vacina conjugada 7-valente (Pnc7).

O pneumococo faz parte da microbiota normal da nasofaringe, sendo causa frequente de otite média aguda, pneumonias, bacteriemias, meningites. A maior incidência de doença pneumocócica ocorre nos primeiros anos de vida e no idoso.

A vacina Pn23 induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos. A indução de resposta é por mecanismos T-independentes e não induz à boa proteção naqueles com menos de 2 anos de idade. A resposta aos vários sorotipos é heterogênea. Em 80% das crianças e dos adultos jovens observa-se aumento de duas ou mais vezes na concentração de anticorpos tipo-específicos. Em idosos, pacientes com cirrose, com doença pulmonar obstrutiva crônica, com *diabetes mellitus* e com imunodepressão a resposta é mais baixa.

Após quatro doses da vacina conjugada, a soroconversão para todos os 7 sorotipos é maior que 90% em crianças hílgidas. Em relação aos adultos, não há ainda evidência de que a Pnc7 seja mais eficaz do que a Pn23.

A incidência e a gravidade da doença pneumocócica são, significativamente, maiores em transplantados de órgãos sólidos, nefropatas e pacientes em diálise, com-



parados com a população geral<sup>32,33</sup>. A eficácia da Pn23 foi analisada em transplantados cardíacos e hepáticos. A taxa de resposta e os títulos de anticorpos foram adequados entre os transplantados cardíacos, mas não entre os transplantados hepáticos<sup>34</sup> e renais<sup>35</sup>. Não houve diferença na eficácia entre a Pn23 e a Pnc7<sup>36</sup>, e os títulos de anticorpos diminuíram no seguimento de três anos desses pacientes; portanto, o uso da PVC7 não melhorou a durabilidade da resposta<sup>37</sup>.

A vacina pneumocócica é recomendada para todos os transplantados e candidatos (idealmente antes do transplante), assim como para nefropatas e dialíticos, e realizada em dose única, e a revacinação é indicada uma única vez, devendo ser realizada cinco anos após a dose inicial<sup>33,38</sup>.

### VACINA MENINGOCÓCICA

Doença meningocócica é associada com alta taxa de mortalidade, aproximadamente 5 a 15%<sup>39</sup>. A vacina usada é a polissacarídea quadrivalente, recomendada a crianças acima de 2 anos e para todos os indivíduos com risco à exposição, e esta indicação pode ser estendida aos transplantados de órgãos sólidos, embora dados de eficácia não existam para esta população de pacientes. Segundo o Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), esta vacina não é recomendada para transplantados de órgãos sólidos nem nefropatas crônicos ou em hemodiálise.

### VACINA CONTRA

#### HAEMOPHILUS INFLUENZAE

O *Haemophilus influenzae* é importante agente de infecções graves em lactentes e crianças com menos de 5 anos de idade. Embora cepas não tipáveis (não capsuladas) colonizem as vias respiratórias e sejam causa frequente de otite média, sinusite e infecção das mucosas respiratórias, são as cepas capsuladas, particularmente as do sorotipo b, as responsáveis pela quase totalidade dos casos de doença invasiva por essa bactéria.

A eficácia clínica das vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é próxima a 100% em imunocompetentes. Estudos realizados em muitos países mostraram redução drástica no número de casos de infecção invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, superior inclusive ao que se poderia esperar com base nas coberturas vacinais obtidas.

Embora rara em adultos transplantados e nefropatas, o risco de infecção e a mortalidade são considerados altos<sup>40</sup> e, apesar de as taxas de resposta e títulos de anticorpos serem comparáveis às de indivíduos saudáveis<sup>41</sup>, a vacinação de pacientes adultos transplantados não é geralmente recomendada (Quadro 23.3).

### VACINA CONTRA POLIOMIELITE

Desde o final da década de 1940 do século passado, passou a ser cogitada e discutida a imunização ativa contra poliomielite, e em 1954 surgiu a primeira vacina, constituída por vírus inativados pelo formaldeído, deno-

Quadro 23.3 – Doses recomendadas de acordo com a idade da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b.

Idade	Doses/local	Reforço
2-6 meses	3 doses – 0,5mL, IM	12-15 meses*
7-11 meses	2 doses – 0,5mL, IM	12-15 meses*
1-19 anos	Dose única	—

\*Para imunocomprometidos (HIV/Aids, imunossupressão devido a drogas e câncer, imunodeficiência congênita, com deficiência isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento, transplantados).

minada vacina Salk. Nos EUA, a vacina inativada contra poliomielite (VIP) foi liberada para uso irrestrito em 1955, sendo empregada largamente até 1961, com grande impacto sobre a incidência da poliomielite no país. Nesse ano, foi licenciada para uso nos EUA a vacina oral contra poliomielite (VOP), constituída por vírus vivos atenuados, também conhecida como vacina Sabin.

No Brasil, a VOP tem sido utilizada rotineiramente desde 1962. Entretanto, altas coberturas vacinais só foram atingidas apenas a partir de 1980, quando foi instituído o programa paralelo e complementar de Campanha Nacional. Este compreende dois dias anuais de vacinação contra poliomielite de toda a população com menos de 5 anos de idade, independentemente do estado vacinal prévio.

Por outro lado, o contingente de pessoas imunocomprometidas tornou-se mais numeroso nos últimos anos, em virtude do uso de drogas imunossupressoras e da epidemia de Aids. A VOP pode apresentar maior risco de provocar poliomielite parálitica associada à vacina nessas pessoas. A vacina inativada atual é de potência aumentada em relação àquela se usou inicialmente, sendo eficaz e segura. Não provoca poliomielite vacinal. Não é usada em larga escala porque é injetável, não impede a circulação do vírus selvagem por via intestinal, não protege os comunicantes dos vacinados e é mais onerosa do que a vacina por via oral.

Após aplicação de duas doses, a VIP confere proteção sérica em 95% dos receptores (99 a 100% após três doses), com altos títulos de anticorpos. A imunidade é de longa duração, mas recomendam-se mais duas doses de reforço. A VIP induz imunidade de mucosa, porém em grau menor do que a VOP. Em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida, graves, a resposta sorológica é menor e pode mesmo estar ausente.

A recomendação do uso da VIP é em crianças imunocomprometidas transplantadas de órgãos sólidos, não sendo indicada em nefropatas e pacientes em diálise.

### VACINA CONTRA HEPATITE A

A hepatite A é doença habitualmente benigna na infância e de incidência frequente e precoce nas populações de baixa renda, que vivem em más condições de saneamento básico. Entre as populações de melhor situação sanitária, a incidência desloca-se para faixas etárias mais altas (adolescentes, adultos e idosos), nos quais a infecção é mais frequentemente sintomática e eventualmente

grave. Mais de 75% dos adultos com hepatite A são sintomáticos, enquanto 70% das infecções em crianças menores de 6 anos são assintomáticas.

A vacina inativada contra hepatite A é altamente eficaz, com taxas de soroconversão de 94 a 100%, e baixa capacidade de induzir eventos adversos. A proteção é de longa duração após a aplicação de duas doses. Sua não inclusão no calendário vacinal de rotina deve-se a seu custo elevado e às prioridades estabelecidas pelo programa nacional de imunização, considerando-se os dados epidemiológicos e os recursos disponíveis.

As vacinas contra hepatite A atualmente em uso e licenciadas no Brasil são preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos e inativadas pela formalina. A vacina contra hepatite A também está disponível no mercado combinada com a vacina da hepatite B, em apresentação única. Se isolada, tanto na apresentação adulta como infantil, a vacina contra hepatite A deve ser administrada em duas doses, de 0,5mL, aplicadas com intervalo de seis meses.

Vacinação é recomendada para todos os pacientes com doença hepática, que não são imunes ao vírus da hepatite A. É também recomendada para os outros transplantados de órgãos sólidos que vivem ou viajam para áreas endêmicas (como é o caso do Brasil). As taxas de resposta alcançam 100% em indivíduos imunocompetentes, perdendo efetividade em indivíduos imunocomprometidos. Embora aproximadamente 90% dos imunocompetentes adquiram imunidade protetora após a primeira dose da vacina, a taxa de resposta em transplantados hepáticos e renais foi em torno de 41% e 24%, respectivamente. No entanto, a segunda dose consegue títulos de anticorpos protetores em 97% e 72% dos pacientes, respectivamente<sup>42</sup> (Quadro 23.4).

Quadro 23.4 – Dose recomendada de acordo com a idade da vacina contra hepatite pelo vírus A.

Idade	Dose/local	Esquema
A partir de 1 ano	0,5mL, IM	0 e 6 meses

Há poucas informações da eficácia e resposta a longo prazo, em pacientes em hemodiálise, sendo similar aos dados encontrados em transplantados hepáticos e melhores que a dos transplantados renais<sup>4,42</sup>. Entre os pacientes renais crônicos, a indicação da vacinação é apenas aos pacientes candidatos ao transplante renal, não se estendendo aos nefropatas crônicos e em hemodiálise não candidatos ao transplante<sup>43</sup>.

#### VACINA CONTRA HEPATITE B

A infecção pelo vírus da hepatite B (VH) acomete entre 350 e 500 milhões de pessoas em todo o mundo. Suas manifestações clínicas variam de infecção inaparente com cura sem sequelas a cirrose e câncer hepáticos, podendo ainda causar hepatite aguda de vários níveis de gravidade, infecção crônica inaparente (estado de portador) e hepatite crônica. Estima-se em cerca de 40% o risco de um infectado crônico pelo VHB vir a morrer em decorrência desta infecção.

O Programa Nacional de Imunização recomenda atualmente a vacinação universal das crianças contra hepatite B a partir do nascimento. A aplicação da primeira dose nas primeiras 12-24 horas de vida resulta em alta eficácia na prevenção da infecção transmitida verticalmente. A vacinação de crianças confere imunidade prolongada. A proteção contra a infecção persiste, mesmo com a queda de título de anticorpos que ocorre com o passar dos anos. Usualmente, não são recomendadas doses de reforço da vacina contra hepatite B.

As vacinas contra hepatite B são constituídas por produtos que contêm o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) purificado. As comercializadas no Brasil são unicamente as produzidas por engenharia genética.

A dose da vacina varia conforme o produto, a idade e a condição do receptor. Algumas condições que predis põem à baixa resposta imunológica à vacinação contra hepatite B poderá necessitar do dobro da dose recomendada para a respectiva idade.

Três doses de vacina contra hepatite B induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBs  $\geq$  10UI/mL) em mais de 90% dos adultos e jovens sadios, e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes. A eficácia diminui com a idade e é bem menor em maiores de 40 anos de idade, quando se situa em torno de 40 a 60%.

A vacina recombinante contra o vírus da hepatite B é recomendada devido à observação de que os pacientes transplantados podem ter rápida e grave progressão da hepatite B, assim como reativação de infecção latente devido à imunossupressão<sup>14</sup>. Além disso, a proteção efetiva contra o vírus da hepatite B aumenta a segurança de transplantado não hepático, de doador que tem antígeno de superfície negativo e anticorpo *core* positivo.

Recomendam-se aplicar doses mais elevadas e em maior número de vezes que os esquemas habituais em imunodeprimidos e em nefropatas, porque há estudos demonstrando que nestes pacientes a resposta imunológica é menor<sup>44</sup> (Quadro 23.5).

#### VACINA CONTRA VARICELA

A varicela é uma doença habitualmente benigna na infância, mas pode evoluir com complicações, geralmente infecção bacteriana secundária. Eventualmente, pode evoluir de forma grave e progressiva, com formação contínua de novas lesões e risco de disseminação da doença, que se manifesta clinicamente por encefalite, hepatite, pneumonite, coagulação intravascular disseminada, podendo levar a óbito. Crianças menores de 1 ano de idade, adultos, gestantes e imunocomprometidos, particularmente com imunodepressão celular, têm maior risco de desenvolver complicações. Os pacientes imunocomprometidos podem ter curso clínico e excreção viral prolongados<sup>44</sup>.

As vacinas contra varicela são de vírus vivos atenuados, provenientes da cepa *Oka*. Cada dose da vacina deve conter, no mínimo, 1.350 unidades formadoras de placas (UFP) de vírus de varicela-zóster (VVZ) atenuado. As

**Quadro 23.5** – Esquemas de vacinação contra o vírus da hepatite B em portadores de doença renal crônica e transplantados de órgãos sólidos.

Grupos especiais	Condição	Dose/esquema	Sorologia pós-vacinação
Renais crônicos	Pré-diálise	Dose dupla (0, 1, 2, 6 meses)	Sim, após 1 a 2 meses, repetir se anti-HBs < 10UI/mL
	Hemodiálise	Dose dupla (0, 1, 2, 6 meses)	
Transplantado de órgãos sólidos		Dose dupla (0, 1, 2, 6 meses)	Sim

vacinas contra varicela podem conter gelatina e traços de antibióticos, como neomicina, canamicina e eritromicina. Podem ser aplicadas a partir dos 12 meses de idade. Em crianças saudáveis com 12 meses a 12 anos de idade, uma única dose induz à soroconversão em 97% ou mais dos vacinados.

Os estudos disponíveis de vacina contra varicela em renais crônicos mostram soroconversão de 70% a mais de 90%. Em estágios finais de doença renal e em transplantados renais, a soroconversão é menor. Em decorrência disto, os esforços devem ser dirigidos para a vacinação de crianças antes do transplante de órgãos sólidos.

Esta vacina pode resultar em eventos adversos em pacientes imunocomprometidos<sup>43</sup>. Baseados na gravidade da pneumonia, encefalite e alta mortalidade em infecções pelo vírus da varicela em pacientes imunocomprometidos, pediatras não declaram uma estrita contra-indicação para seus pacientes. Recente estudo vacinou 16 crianças transplantadas, que mostrou que 86 a 87% alcançou imunidade celular e humoral protetora, e subsequente exposição ao vírus não resultou em doença<sup>45</sup>.

A recomendação é que se realize a vacinação antes do transplante (Quadro 23.6).

**Quadro 23.6** – Esquemas de vacinação contra o vírus varicela-zóster a partir de 1 ano de idade.

Idade	Dose/local	Esquema
A partir de 1 ano	0,5mL, SC	12 meses-12 anos > 13 anos 2 doses com intervalo de 1 mês Imunodeprimidos 2 doses, independente da idade

### VACINA CONTRA HERPES ZÓSTER

Herpes zóster é a reativação do vírus varicela-zóster (VZV), adquirido durante infecção primária da varicela. Manifestações clínicas em transplantados podem variar, desde erupções bolhosas, dor em um ou mais dermatomos até formas disseminadas cutâneas e/ou viscerais<sup>46</sup>. A nova vacina para prevenir o herpes zóster também é composta de vírus vivo atenuado, mas é diferente da vacina da varicela. De acordo com o fabricante, a vacina é contra-indicada para pacientes imunocomprometidos, grávidas e tuberculose em atividade. São aguardados mais dados a respeito, se há eficácia em prevenir herpes zóster no pós-transplante, quando a administração é realizada em candidatos ao transplante sem uso de drogas imunossupressoras.

### VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

A vacinação da febre amarela é feita usando vírus vivo atenuado, que pode levar a sintomas graves, semelhantes à doença, em pacientes imunocomprometidos, sendo contraindicada em transplantados renais. Eventos adversos podem incluir comprometimento neurológico grave com encefalite. Sendo assim, os pacientes transplantados devem ser desencorajados de viajar para áreas endêmicas. A vacinação pode ser considerada na fase pré-transplante se a viagem for importante para as atividades do doente<sup>47</sup>.

### VACINA CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível mais comum nos EUA, causando 6,2 milhões de novas infecções por ano<sup>48</sup>. Em 2006, a vacina quadrivalente foi licenciada nos EUA para meninas de 9 a 26 anos.

Pacientes transplantados com infecção anogenital por HPV estão sob risco 20 a 100 vezes maior de desenvolver neoplasia cervical intraepitelial e outras malignidades anogenitais<sup>49</sup>. Até o momento não há estudos publicados da imunogenicidade desta vacina em pacientes transplantados ou candidatos ao transplante.

### FAMILIARES CONTATANTES E PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Famíliares contatantes e profissionais da área da saúde representam importante origem de infecção para os pacientes imunocomprometidos. Então, com base no efeito benéfico da “imunização de rebanho”, isto é, no efeito protetor de vacinar uma população maior de indivíduos, garantindo assim a maior disseminação de anticorpos protetores, a vacinação dos familiares contatantes e profissionais da área da saúde protege os pacientes das infecções que possam ser preveníveis por meio da imunização. Estudos mostram que a cobertura vacinal entre os profissionais de saúde é ainda considerada baixa<sup>50,51</sup>, enfatizando que a implementação de um programa efetivo de vacinação é necessário para os profissionais da saúde e os familiares contatantes dos pacientes transplantados. Vacinas com vírus vivos como a pólio oral e a influenza nasal são contra-indicadas. Contatantes podem e devem receber a MMR (tríplice viral) e a vacina da varicela.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Complicações infecciosas são frequentes em portadores de insuficiência renal e transplantados de órgãos sólidos,



que são fatores de risco que ameaçam a vida do paciente. As infecções e suas complicações podem ser prevenidas com o uso de vacinas para grande número de doenças infecciosas, e quando usadas com antecedência, antes que o paciente se torne incompetente para reagir devidamente na produção de anticorpos ou que a vacina não possa ser administrada por riscos secundários ao tipo de vacina.

Para maior eficácia é aconselhável que o paciente nessas condições seja submetido a um esquema de vacinação precoce, assim como ao devido reforço em tempo adequado. Para maior segurança, os familiares e os contatos próximos devem também ser vacinados.

## Agradecimento

Agradecemos a participação da Doutora Maysa Yano na elaboração deste capítulo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614.
2. Boggidl AK, Sano M, Humar A *et al.* Travel patterns and risk behavior in solid organ transplant recipients. *J Travel Med* 2004; 11: 37-43.
3. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 10): 160-163.
4. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Guideline for vaccinating kidney dialysis patient and patient with chronic kidney disease. June 2006. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/download/b-dialysis-guide.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/download/b-dialysis-guide.pdf).
5. Huzly D, Neifer S, Reinke P *et al.* Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 839-845.
6. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B *et al.* Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 332-337.
7. Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 454-460.
8. Stark K, Gunther M, Schonfeld C *et al.* Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-965.
9. Lahood N, Emerson SS, Kumar P, Sorensen RU. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1993; 70: 289-294.
10. Blumberg EA, Brozna SC, Stutman P *et al.* Immunogenicity of pneumococcal vaccine in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 307-310.
11. Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1513-1519.
12. O'Sullivan J, Dark JH, Gould K. Haemophilus influenzae immunisation and timing of cardiac transplantation. *Lancet* 1993; 342: 859.
13. Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A *et al.* Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 109-114.
14. Amber IJ, Gilbert EM, Schiffman G, Jacobson JA. Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 122-125.
15. Blumberg EA, Fitzpatrick J, Stutman PC *et al.* Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1075-1080.
16. Breinig T, Sester M, Sester U, Meyerhans A. Antigen-specific T cell responses: determination of their frequencies, homing properties, and effector functions in human whole blood. *Methods* 2006; 38: 77-83.
17. Robinson HL, Amara RR. T cell vaccines for microbial infections. *Nat Med* 2005; 11: S25-32.
18. Gershon AA. Immunizations for pediatric transplant patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 43: S87-90.
19. Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines – current status, problems and future prospects. *Vaccine* 1995; 13: 1263-1276.
20. Nohria A, Rubin RH. Cytokines as potential vaccine adjuvants. *Biotherapy* 1994; 7: 261-269.
21. Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R *et al.* Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B – related disease. *Hepatology* 2003; 38: 811-819.
22. Belshe RB, Newman FK, Cannon J *et al.* Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004; 351: 2286-2294.
23. Micozkadioglu H, Zumrutdal A, Torun D *et al.* Low dose intradermal vaccination is superior to high dose intramuscular vaccination for hepatitis B in unresponsive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 285-288.
24. Salles MJ, Sens YA, Boas LS, Machado CM. Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs. *Clin Transplant* 2009 (in press).
25. Sester M, Gartner BC, Girndt M, Sester U. Vaccination of the solid organ transplant recipient. *Transplant Rev* 2008; 22: 274-284.
26. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J *et al.* Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 287-291.
27. Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 531-542.
28. Wendt CH. Community respiratory viruses: organ transplant recipients. *Am J Med* 1997; 102: 31-36 (discussion 42-33).
29. Weinstein DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003; 348: 867-868.
30. Admon D, Engelhard D, Strauss N *et al.* Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation. *Vaccine* 1997; 15: 1518-1522.
31. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM *et al.* Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-37.
32. Kumar D, Humar A, Plevneshi A *et al.* Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients – 10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007; 7: 1209-1214.
33. Dinitz-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK, MD. The use of vaccines in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 997-1011.
34. Dengler TJ, Strnad N, Buhning I *et al.* Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1340-1347.
35. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D *et al.* Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000; 14: 61-65.
36. Kumar D, Rotstein C, Miyata G *et al.* Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 187: 1639-1645.
37. Kumar D, Welsh B, Siegal D *et al.* Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients – three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007; 7: 633-638.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1-24.



39. Bilukha OO, Rosenstein N, National Center for Infections Diseases. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-7): 1-21.
40. Farley MM, Stephens DS, Brachman Jr PS *et al.* Invasive Haemophilus influenzae disease in adults. A prospective, population-based surveillance. CDC Meningitis Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 806-812.
41. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H *et al.* Immune response to Haemophilus influenzae type B vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999; 81: 55-59.
42. Stark K, Gunther M, Neuhaus R *et al.* Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999; 180: 2014-2017.
43. Furth SL, Fivush BA. Varicella vaccination in pediatric kidney transplant candidates. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 97-100.
44. Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2006.
45. Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS *et al.* Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 565-568.
46. Choy BY, Peiris JS, Chan TM *et al.* Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 965-969.
47. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG *et al.* Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-17): 1-11, quiz CE - 1-4.
48. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-2): 1-24.
49. Human papillomavirus infection. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 10): 95-100.
50. Stewart S, Murray SB, Skull SA. Evaluation of health-care worker vaccination in a tertiary Australian hospital. *Intern Med J* 2002; 32: 585-592.
51. Halpern SD, Asch DA, Shaked A *et al.* Inadequate hepatitis B vaccination and post-exposure evaluation among transplant surgeons: prevalence, correlates, and implications. *Ann Surg* 2006; 244: 305-309.

## CHÁ-VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*) E O RIM

Luis Lazaro Ayusso  
Vinicius Gutierrez Parise  
Tiago Nogueira Spinosa



### PLANTAS MEDICINAIS

O uso de plantas com finalidade terapêutica vem aumentando dia a dia em todo o mundo, e essa realidade também é bastante evidente no Brasil<sup>1</sup>. As plantas constituem a mais rica fonte natural de biomoléculas utilizadas pelo homem. O uso de plantas com propriedades curativas é evidenciado desde a era pré-histórica, em que sociedades primitivas buscavam a cura terapêutica e psicoterapêutica por meio de preparações botânicas<sup>2</sup>. 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. Estimativas da Organização Mundial da Saúde revelam que cerca de 80% da população mundial utiliza, de alguma maneira, formas medicamentosas derivadas de plantas<sup>3</sup>, e aproximadamente 25% das drogas prescritas no mundo todo são originárias de plantas<sup>4</sup>. Por diversos motivos, seja de ordem médica, seja social, cultural, econômica ou filosófica, as plantas medicinais têm sido opção terapêutica para uma parcela crescente da população brasileira. Hoje se sabe que plantas medicinais, da mesma forma que medicamentos sintéticos, possuem grupos de compostos farmacologicamente ativos que atuam no organismo. O emprego terapêutico dessas plantas exige o conhecimento desses grupos para a avaliação das potencialidades terapêuticas, tóxicas e para a formulação de uma estratégia adequada para seu uso<sup>1</sup>. 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 europeias<sup>5</sup>. Atualmente, tem aumentado o

interesse em plantas medicinais que são efetivas, seguro e culturalmente aceito como tratamento alternativo para muitas doenças humanas<sup>6</sup>.

### RADICAIS LIVRES

Espécies reativas de oxigênio são produzidas na vasculatura de forma altamente regulamentada. Sinalização de ânion superóxido ( $\cdot O_2$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) tem importantes propriedades, principalmente por meio da modificação oxidativa de proteínas e ativação de fatores de transcrição que mantêm a estrutura e as funções vascular, cardíaca e renal<sup>7,8</sup>. Espécies reativas de oxigênio têm importante papel no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, aterosclerose, diabetes, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, lesão isquemia-reperfusão e acidente vascular cerebral<sup>9</sup>. Isto é devido, em grande parte, ao excesso de produção de oxidantes, à diminuição da bioviabilidade do óxido nítrico (NO) e à diminuição da capacidade antioxidante na vasculatura e rins<sup>10</sup>. A família de espécies reativas de oxigênio compreende muitas moléculas que têm efeitos divergentes sobre a função celular, tais como regulação da diferenciação e crescimento celular, modulação da produção de matriz extracelular, inativação do NO, estimulação de muitas "quinases" e genes pró-inflamatórios<sup>11</sup> e aumento da concentração intracelular de cálcio livre, o qual é um grande determinante da reatividade vascular<sup>8</sup>. Importante salientar que muitas dessas ações estão associadas com alterações observadas nas doenças cardiovasculares. O termo estresse oxidativo descreve condições envolvendo aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio, as quais são entidades quimicamente reativas,

compreendendo dois grandes grupos: radicais livres (por exemplo, superóxido [O<sub>2</sub>·], hidroxila [OH·], óxido nítrico [NO]) e derivativos não radicais de O<sub>2</sub> (por exemplo, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ONOO<sup>-</sup>)<sup>9</sup>. Entre as espécies reativas de oxigênio, atenção concentrou-se sobre o radical livre ·O<sub>2</sub>, altamente reativo (aumento de seus níveis inativa NO, causando disfunção endotelial e vasoconstrição), e sobre o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais estável<sup>8</sup>, ou seja, que atua como um vasodilatador em alguns leitos vasculares, incluindo cerebral, coronariano e artérias mesentéricas<sup>9</sup>. Várias doenças e em particular as acima citadas são influenciadas em diversos graus pelas espécies reativas de oxigênio<sup>8</sup>.

### CHÁ-VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*)

A história do chá começou há mais de 5.000 anos na China antiga<sup>12</sup>. O chá é a segunda bebida mais consumida no mundo, bem à frente do café, cerveja, vinho e refrigerantes<sup>13</sup>, e sabe-se que atualmente é consumida por dois terços da população mundial<sup>12</sup>. O interesse social e econômico do chá, é claro, e seu consumo é parte da rotina diária de muitas pessoas, como uma bebida cotidiana e como um auxílio terapêutico em muitas doenças. Dependendo do processo de fabricação, os chás são classificados em três tipos principais: “não fermentados” chá-verde (produzido por secagem e aquecimento das folhas frescas para inativar a enzima polifenol oxidase e, portanto, a oxidação não ocorre); “semifermentado” chá *oolong* ou também conhecido como chá amarelo (produzido quando as folhas frescas são submetidas a um estágio de fermentação parcial antes da secagem) e “fermentados” chá-preto e vermelho (chás que passam por um tratamento pós-colheita de fermentação antes da secagem e aquecimento)<sup>13</sup>. McKay e Blumberg<sup>14</sup> relataram um consumo *per capita* médio do chá no mundo de 120mL/dia. O chá-verde é o segundo mais produzido e consumido (20-22%), sendo superado apenas pelo chá-preto (76-78%), sendo amplamente bebido na China, Japão, Coreia e Marrocos. Embora os benefícios de saúde tenham sido atribuídos ao consumo de chá-verde, desde o início de sua história, as investigações científicas sobre a



Figura 24.1 – Arbusto de *Camellia sinensis*<sup>38</sup>.

bebida e seus componentes estão em curso há menos de três décadas<sup>13</sup>. Chá-verde é derivado da planta *Camellia sinensis*<sup>12</sup>, tem recebido muita atenção devido a seu papel como um antioxidante e neutralizador de radicais livres<sup>15</sup>. A planta *Camellia sinensis* pertence à família Theacea, conhecida popularmente por chá-verde ou chá-da-Índia<sup>11,16</sup>. É um arbusto ou árvore (Fig. 24.1) sempre-viva e pode crescer a alturas de aproximadamente 9 metros, mas geralmente podadas para cultivo entre 60cm e 1,5 metro. As folhas são verde-escuras, com bordas serrilhadas, alternadas e ovais, e as flores são brancas, perfumadas, e aparecem em cachos ou isoladamente (Fig. 24.2)<sup>17</sup>. Composição química do chá-verde é complexa: *proteínas* (15-20% do peso seco); *aminoácidos* (1-4% peso seco), como tianina, ácido glutâmico, triptofano, glicina, serina, ácido aspártico, tirosina, valina, leucina, treonina, arginina, lisina; *carboidratos* (5-7% peso seco), como celulose, pectinas, glicose, frutose, sacarose; *lipídios* como ácido linolêico; *esteróis* como estigmasterol; *vitaminas* (B, C, E); *cafeína* e *teofilina*; *pigmentos* como clorofila e carotenoides, e *compostos voláteis* como aldeídos, álcoois, ésteres, lactonas, hidrocarbonetos; *minerais* e *oligoelemen-*



Figura 24.2 – A) *Camellia sinensis*. B) *Camellia sinensis* com sua flor<sup>37</sup>.



tos (5% do peso seco), como cálcio, magnésio, cromo, manganês, ferro, cobre, zinco, molibdênio, selênio, sódio, fósforo, cobalto, estrôncio, níquel, potássio, flúor e alumínio (Tabela 24.1)<sup>13</sup>.

Tabela 24.1 – Resumo da composição média (%) do chá-verde<sup>13</sup>.

Composição	Chá-verde (%)
Polifenóis	30
Fibras	26
Proteínas	15
Carboidratos	7
Lipídios	7
Minerais	5
Aminoácidos	4
Pigmentos	2

A ingestão total de polifenóis é de aproximadamente 1g/dia, dependendo do estilo de vida e preferências alimentares<sup>12</sup>. Polifenóis são os mais abundantes antioxidantes dietéticos, sendo componentes comuns de frutas, legumes, cereais, nozes, sementes, chocolate e bebidas, como chá, café ou vinho. Eles têm sido utilizados para levar muitos benefícios à saúde, tais como prevenção do câncer<sup>18</sup>, doenças neurodegenerativas<sup>19</sup>, doenças cardiovasculares<sup>20</sup>, diabetes<sup>21</sup>, efeitos antienvelhecimento<sup>22</sup>, sobre a densidade óssea, função cognitiva, cárie dentária e nefrolitíase<sup>13</sup>, entre outros efeitos. Polifenóis constituem o grupo mais interessante de componentes de folhas de chá-verde, os quais podem ser considerados importante fonte alimentar de polifenóis, em especial flavonoides. Os flavonoides são derivados fenóis sintetizados em quantidades substanciais (0,5-1,5%) e variedade (mais de 4.000 identificados), e amplamente distribuídos entre as plantas. Os principais flavonoides presentes no chá-verde incluem catequinas<sup>13</sup>. As catequinas são polifenóis predominantes no chá-verde, constituindo aproximadamente 30% do peso seco da folha da planta *Camellia sinensis*<sup>12</sup>, são potentes antioxidantes, quelantes de metais e inibidores da lipoperoxidação<sup>1,16</sup>. As catequinas mais abundantes encontradas nas folhas do chá são (-)-epigallocatequina 3-O-galato [(-)-EGCG], que representa 59% do total de catequinas; (-)-epigallocatequina [(-)-EGC], 19% aproximadamente; (-)-epicatequina-3-galato (ECG), 13,6% aproximadamente; e (-)-epicatequina (EC), 6,4% aproximadamente<sup>12</sup>. O chá-verde também contém ácido gálico e outros ácidos fenólicos como ácido clorogênico e ácido cafeico, e flavonóis, como canferol, mircetina e quercetina<sup>13</sup>. EGCG, o principal polifenol do chá-verde, foi sugerido participar na eliminação de toxinas urêmicas e, assim, melhorar os distúrbios renais<sup>2,23</sup>. Wu e Wei indicaram que uma xícara de chá-verde (2,5g de folhas de chá-verde/200mL de água) pode conter 90mg de EGCG<sup>24</sup>. Por exemplo, uma dose de 300mg diariamente de EGCG pode ser capaz de induzir efeitos metabólicos favoráveis na oxidação de gorduras<sup>25</sup>. Os mecanismos dos polifenóis

do chá-verde foram sugeridos como se segue. **Primeiro**, os polifenóis aumentam a atividade biológica da *superóxido dismutase* (SOD) e *glutathione peroxidase*, que inativam os radicais livres de oxigênio como O<sub>2</sub><sup>-</sup>, e podem reduzir a perda de NO mantendo sua função fisiológica. Segundo, os polifenóis do chá-verde podem inibir a síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, leucotrienos<sup>15</sup> e endotelina 1<sup>26</sup>. Os potentes efeitos vasoconstritores do tromboxano A<sub>2</sub> e leucotrienos contribuem na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existem depósitos de angiotensina II intrarenal e expressão excessiva de receptores tipo I de angiotensina II tem sido observada na medula renal<sup>15</sup>.

Os efeitos prejudiciais sobre o consumo do chá-verde são devido a três fatores principais: 1. seu teor de cafeína; 2. presença de alumínio; e 3. efeitos dos polifenóis do chá sobre a biodisponibilidade do ferro. Os efeitos negativos produzidos pela cafeína são nervosismo, distúrbios do sono, vômitos, cefaleia, dor epigástrica, taquicardia. Assim, o chá-verde não deve ser tomado por pacientes que sofrem de doenças cardíacas ou grandes problemas cardiovasculares. Grávidas e mulheres que amamentam não devem beber mais que 1-2 xícaras/dia, pois pode provocar aumento do ritmo cardíaco. Quanto à presença de alumínio no chá-verde, alguns estudos revelaram elevada capacidade da planta de acumular alumínio, e este aspecto é importante para pacientes com insuficiência renal. Assim, estudos futuros projetados para avaliar com precisão a presença e a biodisponibilidade de alumínio nas folhas do chá-verde são necessários<sup>13</sup>. Há relatos de casos com hepatotoxicidade relacionados ao consumo de chá-verde. Os casos isolados de insuficiência hepática aguda devido ao consumo de polifenóis do chá-verde<sup>27-30</sup>, quando comparados com o número de participantes envolvidos em ensaios clínicos controlados com a intervenção humana<sup>31-33</sup>, e os estudos epidemiológicos<sup>34,35</sup> sugerem que outros fatores desconhecidos podem ter contribuído para a hepatotoxicidade. Recente estudo prospectivo para testar a função hepática e renal realizou suplementação de altas doses de polifenóis (714mg/dia) do chá-verde em homens saudáveis durante três semanas, a qual não causou efeitos colaterais nem prejudicou as funções hepática e renal<sup>36</sup>. Entre todos os chás consumidos no mundo, o chá-verde é o mais estudado para benefícios da saúde<sup>12</sup>. Além de todas as propriedades anteriormente mencionadas, que contribuíram para o reconhecimento do chá-verde como alimento funcional por alguns autores, não é para esquecer seu uso corrente na preparação de uma variedade de alimentos, produtos farmacêuticos, cremes dentais e cosméticos<sup>13</sup>.

## ESTUDOS CIENTÍFICOS EXPERIMENTAIS E EFICÁCIA DO CHÁ-VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*)

### HIPERTENSÃO ARTERIAL

Evidências experimentais indicam que espécies reativas de oxigênio desempenham importante papel fisiopatológico no desenvolvimento da hipertensão arterial. Isto



é devido, em grande parte, ao estresse oxidativo e à diminuição da biodisponibilidade de NO no endotélio vascular e rins. Modelos de ratos deficientes em enzimas geradoras de espécies reativas de oxigênio apresentam pressão arterial baixa em comparação com ratos selvagens, nos quais infusão de angiotensina II não induziu hipertensão arterial<sup>7</sup>. Na hipertensão, a disfunção de enzimas, tais como NAD(P)H oxidase, NO sintase, xantina oxidase, enzimas mitocondriais ou superóxido dismutase que geram  $\cdot O_2$ ,  $H_2O_2$  e radical hidroxila, ou reduzida varredura por antioxidantes, resulta em aumento na formação de espécies reativas de oxigênio, que tem ações prejudiciais sobre a vasculatura. Radicais livres em hipertensão contribuem para a lesão vascular por promover crescimento celular vascular, depósito de matriz extracelular, inflamação, disfunção endotelial e aumento do tônus vascular<sup>8</sup>. Estudo realizado em ratos espontaneamente hipertensos concluiu que o estresse oxidativo aparece antes da inflamação como anormalidade primária no rim desses animais<sup>39</sup>, e foi confirmado em muitos modelos animais de hipertensão e doença renal, bem como está associado com fibrose renal, vasoconstrição, apoptose, redução da excreção de sódio<sup>40</sup> e nefrosclerose hipertensiva sal-dependente<sup>41</sup>. Os mecanismos que conduzem ao excesso de produção de espécies reativas de oxigênio no interior do rim estão começando a ser entendidos. Está evidente que tanto uma redução na produção de NO<sup>40</sup>, quanto elevações de hormônios como a angiotensina II, aumento na concentração de sódio tubular ou extracelular podem estimular a aumento no estresse oxidativo no interior medular da alça espessa ascendente de Henle e contribuir para hipertensão e lesão renal<sup>40,42</sup>. A elevação da pressão de perfusão renal secundária à hipertensão pode contribuir de forma importante para a lesão renal progressiva, geralmente observada na hipertensão arterial<sup>43</sup>, como demonstrado em dois modelos de ratos hipertensos<sup>44,45</sup>. Nos rins expostos à alta pressão de perfusão renal, moléculas relacionadas com as vias de estresse oxidativo, como, por exemplo, o fator de crescimento transformador  $-\beta$  (TGF- $\beta$ ) e o fator nuclear kappa- $\beta$  (NF $\kappa$ -B), exibiram expressão reforçada em comparação com o rim protegido de pressão. Rins expostos à maior pressão de perfusão também exibiram maior esclerose glomerular e tubular medular, e fibrose intersticial com exagerada expressão de genes relacionados com as vias do estresse oxidativo e apoptose<sup>45</sup> quando comparada com o rim protegido de pressão. Estes resultados indicam que a pressão de perfusão renal, de alguma maneira, estimulou o estresse oxidativo e contribuiu para a progressão da hipertensão arterial e lesão renal. Foi demonstrado que elevações na pressão de perfusão renal aumentam o fluxo sanguíneo medular e a pressão hidrostática intersticial renal, e estes parâmetros indiretamente também avaliam os mecanismos responsáveis pelas mudanças observadas de  $H_2O_2$  no exterior da medula. Neste mesmo sentido, recentemente, em estudo experimental, concluiu-se que elevação na pressão de perfusão renal estimula a liberação de NO e  $H_2O_2$  no exterior da

medula renal. Os mecanismos responsáveis pela liberação destas importantes moléculas vasoativas diferem, sendo que o NO parece ser estimulado pelo aumento do fluxo sanguíneo medular, enquanto a elevação de  $H_2O_2$  resulta do aumento da oferta de NaCl na alça espessa ascendente medular de Henle. O equilíbrio da produção de  $H_2O_2$  e NO no exterior da medula é, portanto, importante consideração para o entendimento das inter-relações entre pressão de perfusão renal, excreção de sódio e controle a longo prazo da pressão arterial sistêmica. Sendo assim, desenvolvimento de agentes antioxidantes que possam efetivamente reduzir a produção na medula renal de  $O_2^-$  e  $H_2O_2$  podem ser mais benéficos clinicamente do que aqueles que visam à maior produção de NO, por exemplo, L-arginina<sup>46</sup>. A angiotensina II induz à disfunção endotelial, que é crucial para o desenvolvimento da aterosclerose e hipertensão. Estudo experimental concluiu que o chá-verde preveniu lesões de órgãos-alvo e hipertensão induzida por altas doses de angiotensina II, provavelmente por prevenção ou eliminação da geração de ânion superóxido<sup>47</sup>. A administração de EGCG (*epigallocatechin gallate*) para ratos espontaneamente hipertensos melhorou a função endotelial, a sensibilidade à insulina e reduziu a pressão arterial<sup>48</sup>, além disso, o chá pode atenuar o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda induzida por hipertensão renovascular em ratos<sup>49,50</sup>. Estes resultados podem ser relevantes para a compreensão dos benefícios para a saúde cardiovascular e metabólica do consumo de chá-verde em seres humanos<sup>48</sup>.

#### DIABETES MELLITUS

*Diabetes mellitus* é caracterizada por hiperglicemia, a qual tem sido fortemente ligada a complicações como neuropatia, retinopatia e nefropatia diabética. Acima de tudo, os diabéticos são de alto risco para doença renal terminal consequente a nefropatia diabética. Controle rigoroso da hiperglicemia pela insulinoterapia tem demonstrado evitar hipertrofia e hiperfiltração glomerular e o subsequente aumento da excreção urinária de proteínas<sup>51</sup>. A nefropatia diabética é essencialmente de origem metabólica e hemodinâmica, além da interação dos resultados entre a suscetibilidade genética e os fatores ambientais<sup>52</sup>. Cada vez mais evidências mostram envolvimento de dois importantes mecanismos na patogênese da nefropatia diabética, diferentes da proteinocinase C e da via poli-ol, ou seja, estresse oxidativo<sup>53,54</sup> e produtos finais da glicosilação avançada. Aumento do estresse oxidativo está envolvido com alterações estruturais renais, devido às substâncias oxidativas afetando diretamente as células endoteliais glomerulares, infiltrando as regiões mesangiais, tubulointersticial, e em outras partes do tecido renal, devido à abundância do fluxo sanguíneo no rim diabético. A formação de produtos finais da glicosilação avançada, um dos distúrbios metabólicos causados pela hiperglicemia, também tem sido fortemente implicada na patogênese das doenças macro e microvasculares diabéticas, nas quais as proteínas modificadas pelos produtos finais da glicosilação avançada podem estimular

uma variedade de respostas celulares por meio de um receptor de superfície celular específico, tal como receptor de produtos renais avançados de glicolização, resultando na expressão e ativação de mediadores patogênicos, por exemplo, estresse oxidativo da matriz extracelular, citocinas e fatores de crescimento. Recentemente foi bem documentado que o aumento na produção de superóxido no interior da mitocôndria é um *link* causal entre hiperglicemia e dano celular induzido pela formação de produtos finais da glicosilação avançada, ativação da proteinoquinase C e acúmulo de sorbitol<sup>54</sup>. Hiperglicemia e hipertensão podem ativar várias vias que levam ao aumento da geração de superóxido e outras espécies reativas de oxigênio<sup>10</sup>. Algumas destas vias incluem o aumento da atividade da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial induzida pela hiperglicemia<sup>55</sup>; o aumento da expressão e desacoplamento da sintase óxido nítrico endotelial, levando à maior produção de superóxido em relação ao óxido nítrico<sup>53</sup>, e a ativação das formas reduzidas de NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)<sup>39</sup>. O último sistema está presente em diferentes tipos de células renais<sup>55</sup> e pode contribuir para a lesão renal na presença de diabetes ou hipertensão. Recentemente, mostrou-se que a hipertensão aumenta o estresse oxidativo renal, elevando a produção de superóxido NADPH-dependente e diminuindo as defesas antioxidantes em ratos espontaneamente hipertensos e com diabetes induzido por estreptozotocina<sup>56</sup>. Estratégias que reduzam a formação de superóxido via NADPH oxidase e/ou aumentam a atividade dos sistemas de defesa antioxidante podem atenuar a lesão renal induzida pela hiperglicemia<sup>55</sup>.

Chá-verde é uma fonte rica de polifenóis, particularmente catequinas, que tem mostrado apresentar numerosos efeitos farmacológicos. Estudos utilizando modelos animais mostram que as catequinas do chá-verde podem ser benéficas para reprimir obesidade secundária à dieta rica em gorduras, modulando o metabolismo lipídico e fornecendo alguma proteção contra os transtornos do metabolismo lipídico e glicídico implicados no diabetes tipo 2, e poderia reduzir o risco de doenças cardiovasculares<sup>54</sup>. Em ratos diabéticos, induzidos por estreptozotocina ou por aloxano, com nefropatia diabética, a administração do chá-verde melhorou a função renal<sup>51,54</sup> por sua ação antitirogênica<sup>54</sup>, reduziu proteinúria, excreção de creatinina, atividade urinária de enzimas do epitélio tubular renal<sup>51</sup>, peroxidação lipídica<sup>54</sup>, glicemia<sup>51,54</sup>, concentrações de hemoglobina glicosilada<sup>51</sup>, atenuou a retinopatia, a produção renal de espécies reativas de oxigênio mitocondrial<sup>55</sup>, impediu o acúmulo de glicogênio nos túbulos renais<sup>51</sup> e aumentou a enzima superóxido dismutase<sup>54</sup>. Estes estudos sugerem que as catequinas do chá-verde influenciam o metabolismo glicídico, lipídico e melhoram a função renal, reduzindo o estresse oxidativo. Já, em outro estudo, as catequinas do chá-verde diminuíram os níveis séricos de insulina, mas não alteraram os níveis plasmáticos de glicose em um teste oral de tolerância à glicose em ratos normais.

Dada a importância das relações recíprocas entre a resistência à insulina e a disfunção endotelial na fisiopatologia do diabetes e doenças cardiovasculares, os resultados deste estudo podem ser relevantes para a compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis pelos efeitos benéficos do consumo de chá-verde para melhorar a saúde cardiovascular e metabólica, bem como a mortalidade global<sup>54</sup>. Ribaldo *et al* testaram a hipótese de que o chá-verde e suas propriedades antioxidantes atenuam a lesão renal em ratos diabéticos hipertensos e exploraram os mecanismos moleculares subjacentes. Assim, observaram os efeitos do chá-verde sobre a expressão da Nox4 NADPH oxidase, que é uma grande fonte de produção de espécies reativas de oxigênio no rim. Os resultados mostraram que o chá-verde melhorou a albuminúria e o acúmulo de colágeno IV renal, além de reduzir marcadores de estresse oxidativo renal em ratos diabéticos e espontaneamente hipertensos. O mecanismo subjacente a estes efeitos benéficos, aparentemente, envolve a baixa regulação da expressão de Nox4 NADPH oxidase. No entanto, o chá-verde não afetou a pressão arterial ou glicemia desses mesmos ratos. Os autores concluíram que o chá-verde melhora lesão renal em ratos diabéticos hipertensos por inibição do estresse oxidativo por meio da baixa regulação da expressão de Nox4 e sugerem que seu consumo pode ser benéfico em pacientes diabéticos hipertensos<sup>55</sup>.

## ESTUDOS CLÍNICOS DO CHÁ-VERDE NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES MELLITUS

*Diabetes mellitus* e hipertensão são as causas mais importantes de nefropatia e estágio final de doença renal terminal. Um recente relatório mostra que o *diabetes mellitus* constitui cerca de metade e hipertensão cerca de um terço dos novos casos de doença renal terminal<sup>56</sup>. Estudos clínicos sugerem que radicais livres são importantes mediadores na fisiopatologia glomerular e doença renal progressiva<sup>57</sup>.

### HIPERTENSÃO ARTERIAL

Estudos demonstram aumento na produção de espécies reativas de oxigênio em pacientes com hipertensão essencial, principalmente os indivíduos sais-sensíveis, hipertensão renovascular, hipertensão maligna e pré-eclâmpsia. Pacientes com hipertensão arterial apresentam níveis diminuídos de antioxidante *glutathione*, e a atividade da enzima *superóxido dismutase* está reduzida. Modalidades terapêuticas para modificar a biodisponibilidade de espécies reativas de oxigênio, diminuindo a produção e/ou por meio de aumento na varredura de radicais livres, podem regredir a remodelação vascular, evitar novas lesões vasculares e danos em órgãos-alvo, em especial os rins, e reduzir a pressão arterial em pacientes hipertensos<sup>7</sup>. Informações sobre o efeito do consumo de chá na saúde é escassa, uma vez que os dados relativos a seu consumo com as características clínicas estão faltan-

do principalmente em populações idosas<sup>25</sup>. No entanto, a associação entre o consumo de chá, especialmente verde, e na saúde humana tem sido observada<sup>58</sup>. Vários estudos epidemiológicos e clínicos mostraram que o chá-verde pode reduzir o risco de muitas doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares<sup>15,25</sup>. Catequinas do chá-verde podem desempenhar um papel crucial na prevenção da aterosclerose, a qual é conhecida por ser um processo radical livre dependente<sup>25</sup>, exercendo efeitos protetores vasculares por meio de múltiplos mecanismos, incluindo efeitos antioxidantes, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, antiproliferativos, antitrombogênicos, redutores lipídicos<sup>59</sup>, bem como efeitos benéficos sobre a função endotelial. Além disso, existem evidências de efeitos no miocárdio dos componentes do chá, incluindo efeitos inotrópicos positivos e anti-hipertrotróficos, e o impacto benéfico na isquemia do miocárdio e reperfusão<sup>60</sup>. Em particular, o chá-verde, reduzindo a pressão arterial, pode diminuir o risco de acidente vascular cerebral e insuficiência coronariana<sup>25</sup>. Recente meta-análise observou dados de nove estudos envolvendo 4.378 acidentes vasculares cerebrais, em 194.965 indivíduos que foram agrupados, concluiu que o consumo de pelo menos três xícaras tanto do chá-preto como do verde pode reduzir o risco de acidente vascular cerebral isquêmico em 21% dos casos<sup>61</sup>. Outro estudo recente, realizado no Japão, investigou a associação entre o consumo de chá-verde e todas as causas de mortalidade, como câncer e doenças cardiovasculares. Os pesquisadores analisaram 12.251 indivíduos entre 65 e 84 anos de idade, por meio de questionários completos que incluíram frequência do consumo de chá-verde e foram seguidos por até seis anos. Pessoas que bebiam sete ou mais xícaras de chá-verde por dia apresentaram risco de 55% menor para todas as causas de mortalidade e risco de 75% menor de mortalidade para doenças cardiovasculares, em comparação com pessoas que bebiam menos de uma xícara de chá-verde por dia<sup>62</sup>.

### DIABETES MELLITUS

Hipertensão e diabetes, frequentemente, coexistem, e a presença destas duas condições aumenta significativamente o risco de nefropatia. Assim, glicemia e pressão arterial estão entre as manobras mais eficazes para o tratamento e prevenção da doença renal diabética. Estudos clínicos sugerem que não há ainda tratamento completamente eficaz para a nefropatia diabética. Hiperglicemia é o principal fator responsável pelas alterações estruturais nos rins e está diretamente relacionada às complicações microvasculares diabéticas, principalmente nos rins; portanto, o controle glicêmico continua sendo a principal meta do tratamento. No entanto, muitos estudos têm revelado que a produção acelerada da peroxidação lipídica pelo estresse oxidativo está aumentada nas lesões glomerulares de pacientes diabéticos com nefropatia diabética incipiente ou avançada. Assim, é necessário investigar os efeitos do estresse oxidativo e a formação de produtos finais da glicosilação avançada, a

fim de avaliar novos agentes terapêuticos que possam prevenir ou retardar o desenvolvimento da nefropatia diabética<sup>54</sup>. Estudos mostraram que o controle da hiperglicemia pós-prandial pelo chá-verde pode ajudar a reduzir o risco de diabetes tipo 2 e fornecer evidências de que ele promove o metabolismo da glicose em humanos saudáveis<sup>51,63</sup>. Foi revelado que o consumo moderado (ou seja, 1-2 xícaras por dia) de chá a longo prazo está relacionado à redução significativa nos níveis de glicemia em jejum e, conseqüentemente, com menor risco de diabetes, independentemente de várias outras características clínicas e estilo de vida<sup>64,65</sup>. Mas alguns estudos não suportam estes achados<sup>25,66</sup>. Este achado é de grande importância para a saúde pública, uma vez que o diabetes é uma das principais causas de incapacidade e morte nas pessoas idosas, e consumo de chá parece ser um meio efetivo não farmacológico para reduzir a incidência do diabetes e suas conseqüências para a saúde. Em outro estudo recente, com cerca de 17.300 japoneses, realizado com homens e mulheres de meia-idade foi demonstrado que o consumo de chá-verde entre 1 a 6 xícaras por semana foi associado a um risco 34% menor de diabetes (tipo 2) após cinco anos de seguimento<sup>67</sup>. Isto levou à sugestão de que as ações benéficas do chá na prevenção de várias doenças crônicas podem ser devido a sua capacidade de reduzir a suscetibilidade das lipoproteínas de baixa densidade à oxidação, suprimir a expressão de células do endotélio vascular de citocinas pró-inflamatórias e alta regulação na sequência de moléculas de adesão e adesão de monócitos<sup>68</sup>. Vários dados epidemiológicos e clínicos mostraram que o chá pode beneficiar a saúde humana por meio de vários caminhos<sup>25</sup>.

Tendo em vista o papel dos processos oxidativos em causar dano que leva à glomerulosclerose e à fibrose intersticial renal medular, poderá ser dedicada mais atenção à utilização de componentes de alimentos antioxidantes e ao uso de drogas com reconhecido potencial antioxidante. Em qualquer caso, a aterosclerose é um componente importante de doenças renais crônicas<sup>69</sup>. Adicionalmente, recente revisão de evidências clínicas sobre o chá-verde concluiu que ele pode atenuar os fatores de risco de associação com o desenvolvimento da aterosclerose, reduzindo assim a incidência de eventos cardiovasculares e infarto<sup>70</sup>.

Assim, sugerimos que o consumo de chá-verde esteja associado a comportamentos saudáveis, tais como aumento da atividade física, dieta rica em alimentos antioxidantes e abstinência ao fumo, possa ser uma forma eficaz, não farmacológica, pouco dispendiosa e ser suficiente para conferir melhorias notáveis. Diante desta revisão, concluímos que novos estudos clínicos sobre o uso de chá-verde são necessários, principalmente aqueles relacionados à função renal de pacientes hipertensos e diabéticos.

### Agradecimentos

À colaboração e coautoria no texto dos acadêmicos de medicina Felipe Ciconelli Peixoto e Luis Ayusso Neto.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peron AP, Marcos MC, Cardoso SC, Vicentini VEP. Avaliação do potencial citotóxico dos chás de *Camellia sinensis* L. e *Cássia angustifolia* vahl em sistema teste vegetal. *Arq Ciênc Saúde Unipar* 2008; 12: 51-54.
- Halberstein RA. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 686-699.
- Paulino NJ. Análise farmacológica de extrato hidroalcoólico de *Phyllanthus urinaria* e de seus constituintes sobre a traquéia isolada de cobaia. Dissertação. São Paulo/UNIFESP, 1996.
- 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.
- Barros ME, Boim MA, Schor N. Chá de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) e litíase urinária. In: Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 10*. Sarvier: São Paulo, 2008, pp 343-348.
- Torres DSC, Cordeiro I, Giulietti AM. O gênero *Phyllanthus* L. (Euphorbiaceae) na Chapada Diamantina, Bahia, Brasil. *Acta Bot Bras* 2003; 17: 265-278.
- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? *Hypertension* 2004; 44: 248-252.
- Xu S, Touyz RM. Reactive oxygen species and vascular remodeling in hypertension: still alive. *Can J Cardiol* 2006; 22: 947-951.
- Paravicini T, Touyz RM. NADPH oxidase, reactive oxygen species, and hypertension. *Diabetes Care* 2008; 31: 170-180.
- Vaziri ND, Rodrigues-Inturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 582-593.
- Harrison DG, Widder J, Grumbach I *et al.* Endothelial: mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med* 2006; 259: 351-363.
- Chen D, Milacic V, Chen MS *et al.* Tea polyphenols, their biological effects and potential molecular targets. *Histol Histopathol* 2008; 23: 487-496.
- Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea-a review. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 79-99.
- McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 1-13.
- Shin BC, Ryu HH, Chung JH *et al.* The protective effects of green tea extract against L-arginine toxicity to cultured human mesangial cells. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 204-209.
- Schimitz W, Saito AY, Estevão D *et al.* O chá verde e suas ações como quimioprotetor. *Semina* 2005; 26: 119-130.
- Fine AM. Oligomeric proanthocyanidin complexes: history, structure, and phytopharmaceutical applications. *Altern Med Rev* 2000; 5: 144-151.
- Landis-Piwowar KR, Huo C, Chen D *et al.* A novel prodrug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate as a potential anticancer agent. *Cancer Res* 2007; 67: 4303-4310.
- Mandel S, Weinreb O, Amit T *et al.* Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 2004; 88: 1555-1569.
- Vinson JA, Proch J, Bose P *et al.* Chocolate is a powerful ex vivo and in vivo antioxidant, an antiatherosclerotic agent in an animal model, and a significant contributor to antioxidants in the European and American diets. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 8071-8076.
- Kowluru RA, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr Metab* 2007; 4: 1-8.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-342.
- Coimbra S, Castro E, Rocha-Pereira P *et al.* The effect of green tea in oxidative stress. *Clin Nutr* 2006; 25: 790-796.
- Wu CD, Wei GX. Tea as a functional food for oral health. *Nutrition* 2002; 18: 443-444.
- Panagiotakos DB, Lionis C, Zaimbecks A *et al.* Long-term tea intake is associated with reduced prevalence of (type 2) diabetes mellitus among elderly people from Mediterranean Islands: MEDIS epidemiological study. *Yonsei Med J* 2009; 50: 31-38.
- Reiter CE, Kim JA, Quon MJ. Green tea polyphenol epigallocatechin gallate reduces endothelin-1 expression and secretion in vascular endothelial cells: roles for AMP-activated protein kinase, Akt, and FOXO1. *Endocrinology* 2009; 151: 103-114.
- Federico A, Tiso A, Loguercio C. A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 474.
- Jimenez-Saenz M, Martinez-Sanchez Mdel C. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusions. *J Hepatol* 2006; 44: 616-617.
- Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B *et al.* Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1135-1137.
- Molinari M, Watt KD, Kruszyna T *et al.* Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl* 2006; 12: 1892-1895.
- Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity* 2007; 15: 1473-1483.
- Nagao T, Komine Y, Soga S *et al.* Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 122-129.
- Matsuyama T, Tanaka Y, Kamimaki I *et al.* Catechin safely improved higher levels of fitness, blood pressure, and cholesterol in children. *Obesity* 2008; 16: 1338-1348.
- Tanaka K, Tokunaga S, Kono S *et al.* Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 438-443.
- Imai K, Nakachi K. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. *BMJ* 1995; 310: 693-696.
- Frank J, George TW, Lodge JK *et al.* Daily consumption of an aqueous green tea extract supplement does not impair liver function or alter cardiovascular disease risk biomarkers in healthy men. *J Nutr* 2009; 139: 58-62.
- <http://devaneioschineses.blogspot.com/2009/01/os-beneficios-do-ch-verde-camellia.html>
- <http://paraemagrecer.net/category/bem-estar/>
- Biswas SK, de Faria JB. Which comes first: renal inflammation or oxidative stress in spontaneously hypertensive rats? *Free Radic Res* 2007; 41: 216-224.
- Cowley AW Jr. Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis and hypertension. *Hypertension* 2008; 52: 777-786.
- Trollet MR, Rudd MA, Loscalzo J. Oxidative stress and renal dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24: 116-123.
- Mori T, O'Connor PM, Abe M *et al.* Enhanced superoxide production in renal outer medulla of Dahl salt-sensitive rats reduces nitric oxide tubular-vascular cross-talk. *Hypertension* 2007; 49: 1336-1341.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
- Mori T, Cowley AW Jr. Role of pressure in angiotensin II-induced renal injury: chronic servo-control of renal perfusion pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 752-759.
- Mori T, Polichnowski A, Glocka P *et al.* High perfusion pressure accelerates renal injury in salt sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1472-1482.
- Jin C, Hu C, Polichnowski A *et al.* Effects of renal perfusion pressure on renal medullary hydrogen peroxide and nitric oxide production. *Hypertension* 2009; 53: 1048-1053.
- Antonello M, Montemurro D, Bolognesi M *et al.* Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts. Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1321-1328.



48. Potenza MA, Marasciulo FL, Tarquinio M *et al*. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 1378-1387.
49. Mao W, Song Y, Han C, Li N. Molecular mechanism by which green tea and tea extract inhibits left ventricle hypertrophy induced by renovascular hypertension in rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 2008; 37: 43-46.
50. Paparella L, Ceolotto G, Montemurro D *et al*. Green tea attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rats by modulating reactive oxygen species production and the Src/epidermal growth factor receptor/Akt signaling pathway. *J Nutr* 2008; 138: 1596-1601.
51. Renno WM, Abdeen S, Alkhalad M *et al*. Effect of green tea on kidney tubules of diabetic rats. *Br J Nutr* 2008; 100: 652-659.
52. Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanism of diabetic nephropathy: role of hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 519-526.
53. Prabhakar S, Starnes J, Shi S *et al*. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal oxide production. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2945-2952.
54. Yamabe N, Kang KS, Park CH *et al*. 7-O-Galloyl-D-sedoheptulose is a novel therapeutic agent against oxidative stress and advanced glycation endproducts in the diabetic kidney. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 657-664.
55. Ribaldo PDB, Souza DS, Biswas SK *et al*. Green tea (*Camellia sinensis*) attenuates nephropathy by downregulating Nox4 NADPH oxidase in diabetic spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2009; 139: 96-100.
56. Biswas SK, Peixoto EB, Souza DS, Lopes de Faria JB. Hypertension increases pro-oxidant and decreases antioxidant defense in the kidney in early diabetes. *Am J Nephrol* 2008; 28: 133-142.
57. Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M *et al*. Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 16-28.
58. Zaveri NT. Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications. *Life Sci* 2006; 78: 2073-2080.
59. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1840-1850.
60. Jochmann N, Baumann G, Stangl V. Green tea and cardiovascular disease: from molecular targets towards human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 758-765.
61. Arab L, Liu W, Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 1786-1792.
62. Suzuki E, Yorifuji T, Takao S *et al*. Green tea consumption and mortality among Japanese elderly people: the prospective Shizuoka elderly cohort. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 732-739.
63. Yamabe N, Yokozawa T, Oya T, Kim M. Therapeutic potential of epigallocatechin 3-O-gallate on renal damage in diabetic nephropathy model rats. *J Pharmacol Exper Therap* 2006; 319: 228-236.
64. Polychronopoulos E, Zeimbekis A, Kastorini CM *et al*. Effects of black and green tea consumption on blood glucose levels in non-obese elderly men and women from Mediterranean Islands (MEDIS epidemiological study). *Eur J Nutr* 2008; 47: 10-16.
65. Nahas R, Moher M. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes – Clinical Review. *Can Fam Physician* 2009; 55: 591-596.
66. Stangl V, Lorenz M, Stangl K. The role of tea and tea flavonoids in cardiovascular health. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 218-228.
67. Iso H, Date C, Wakai K *et al*. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med* 2006; 144: 554-562.
68. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA *et al*. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes* 2006; 55: 2180-2191.
69. Wardle EN. Antioxidants in the prevention of renal disease. *Ren Fail* 1999; 21: 581-591.
70. Clement Y. Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence. *Prev Med* 2009; 49: 83-87.

## SOLVENTES: EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E DOENÇA RENAL

João Batista Douverny  
Daniel Rinaldi dos Santos  
Ronaldo Roberto Bergamo



### INTRODUÇÃO

Da mesma forma que uma boa anamnese é fundamental para o diagnóstico em geral, a história de exposição ambiental e ocupacional é informação basilar para o entendimento das doenças respiratórias ocupacionais. Estima-se que até 20% das doenças intersticiais e das vias aéreas são decorrentes dessas exposições. Por outro lado, raramente encontramos à anamnese informações sobre eventuais exposições ambientais ou sobre o trabalho/ocupação/função dos pacientes. Assim, esse tema torna-se imprescindível à discussão entre os profissionais de saúde envolvidos nesse campo da atuação médica, se realmente almejamos avaliar a estimativa da magnitude desse problema em nosso meio<sup>1</sup>.

Infelizmente, fatores adversos como a formação inadequada do médico, atribuições ou atribuições do dia a dia que desembocam na falta de tempo, ou simplesmente por não se considerar o ambiente ou o trabalho como fator deletério à saúde humana, a grande maioria das anamneses ou fichas médicas não contempla dados mínimos de história ambiental ou ocupacional. Quantas vezes deixamos de perguntar aos pacientes: "qual é seu trabalho/ocupação/função?; há quanto tempo realiza essa atividade?; existe alguma substância nociva/tóxica ou passível de risco inalatório no seu ambiente de trabalho?" Em avaliação de 625 fichas médicas de atendimento primário em um hospital de instituição acadêmica, 24% delas não mencionavam nenhum dado relativo à ocupação dos pacientes e em apenas 2% havia referência a agentes tóxicos no trabalho atual ou anterior<sup>2</sup>.

O caso de um paciente que fora submetido a um transplante renal chamou a atenção sobre a importância da anamnese e das doenças ocupacionais. A etiologia da

insuficiência renal do paciente que o levou à hemodiálise era dada como indeterminada. Porém, ele referiu o fato de apresentar urina espumosa e edema de membros inferiores, sugerindo um quadro de glomerulopatia perdedora de proteínas. Quando questionado sobre sua profissão, disse que era um eletricitista de manutenção, mas de uma empresa que produzia tintas, vernizes, colas e adesivos. Referiu que seu ambiente de trabalho apresentava muita poeira e muito cheiro forte dos produtos químicos que eram ali produzidos. Quando perguntado sobre seus companheiros de trabalho, revelou que dois colegas apresentaram doenças renais, sendo que dois foram para hemodiálise e outros dois vieram a falecer. E apenas ele havia sido transplantado (transplante pré-emptivo). Este fato levantou o interesse de saber se as glomerulopatias pudessem ser secundárias a doenças ocupacionais desencadeadas por produtos químicos orgânicos.

### POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES

Poluentes orgânicos persistentes são substâncias sintéticas pertencentes a vários grupos químicos, entre eles os bifenil policlorados ou pesticidas. Os hidrocarbonetos aromáticos, dos quais pertencem os bifenil policlorados, podem tornar-se mais estáveis quando um ou mais átomos de hidrogênio é substituído por um átomo da família dos halogênios (flúor, cloro, bromo ou iodo). A produção da soda cáustica leva à produção em larga escala do cloro (Cl<sub>2</sub>), um subproduto industrial de pouco valor comercial, direcionado para a síntese de diversos agentes tóxicos, tais como os agrotóxicos organoclorados, biocidas, solventes, plásticos (PVC) etc. Os poluentes

orgânicos persistentes mais perigosos são os derivados da família dos organoclorados, em função de sua grande disponibilidade no meio ambiente. O que caracteriza uma substância como poluente orgânico persistente é a **persistência no ambiente** durante longos períodos; a **bioacumulação** nos **tecidos** gordurosos dos seres vivos; a **toxicidade aguda e crônica** mesmo em baixas concentrações; o **transporte**, ou seja, a capacidade de percorrer longas distâncias, até milhares de quilômetros de sua fonte de origem. Entre outras anomalias à saúde humana, poluentes orgânicos persistentes podem causar problemas no sistema imunológico, cardiovascular, endócrino, gastrointestinal, respiratório, reprodutivo e finalmente o câncer. E coloca em risco real a reprodução dos seres humanos e dos animais, devido a sua característica de causar interferências hormonais durante a gestação levando às malformações estruturais nos fetos<sup>3,4</sup>.

### SOLVENTES ORGÂNICOS

Solvente orgânico é a designação genérica dada a um grupo de substâncias químicas orgânicas, líquidas à temperatura ambiente, que apresentam maior ou menor grau de volatilidade e lipossolubilidade. É empregado como solubilizantes, dispersante ou diluente em diferentes processos ocupacionais. Pode ser empregado como substâncias puras ou na forma de misturas. Está subdividido em hidrocarbonetos alifáticos (n-hexano, benzina), hidrocarbonetos aromáticos (benzeno, tolueno, xileno), hidrocarbonetos halogenados (dicloroetileno, tricloroetileno, tetracloetileno, monoclorobenzeno, cloreto de metileno), álcoois (metanol, etanol, isopropanol, butanol, álcool amílico), cetonas (metil-isobutilcetona, ciclo-hexanona, acetona), éteres (éter isopropílico, éter etílico). O risco tóxico do uso de solventes orgânicos é bastante variável, em função de suas propriedades físico-químicas e de fatores diversos que podem alterar as fases de exposição, toxicocinética e toxicodinâmica. A intensidade da exposição aos solventes orgânicos é influenciada por algumas características como lipossolubilidade, coeficiente de partição entre óleo e água e grau de ionização, que influenciam também a fase toxicocinética dos solventes. Os solventes podem penetrar a pele ou ser inalados pelos trabalhadores expostos e consequentemente atingir os alvéolos pulmonares entrando em contato com os capilares sanguíneos. Fatores como temperatura, dieta e ingestão de bebidas alcoólicas interferem na absorção e distribuição dos solventes orgânicos. O aumento da temperatura ambiental tende a aumentar a taxa de respiração do indivíduo, sua frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo para os tecidos. A dieta alimentar do indivíduo influencia a distribuição dos solventes orgânicos ao aumentar o conteúdo lipídico do soro plasmático e o fluxo sanguíneo. Os solventes são, na grande maioria, biotransformados no fígado, embora possam ocorrer transformações, também, nos pulmões e rins. O principal sistema enzimático envolvido na biotransformação de solventes é o sistema citocromo P-450<sup>5</sup>.

## ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DE ALGUNS SOLVENTES ORGÂNICOS

### BENZENO

O benzeno é líquido, inflamável, incolor e tem um aroma doce e agradável, de elevada lipossolubilidade e praticamente insolúvel em água. É absorvido por via cutânea e pulmonar. Irrita a pele e a mucosa. Em sua ação tóxica aguda causa depressão no sistema nervoso central. É um composto tóxico, cujos vapores, se inalados, causam tontura, dores de cabeça e até mesmo inconsciência. Se inalados em pequenas quantidades por longos períodos causam sérios problemas sanguíneos, como leucopenia. Também é conhecido por ser carcinogênico. É uma substância usada como solvente (de iodo, enxofre, graxas, ceras etc.) e matéria-prima básica na produção de muitos compostos orgânicos importantes como fenol, anilina, trinitrotolueno, plásticos, gasolina, borracha sintética e tintas. O limite de exposição ocupacional do benzeno deve ser zero<sup>5</sup>.

### TOLUENO

Tolueno é a matéria-prima a partir da qual se obtêm produtos como cloreto de benzoato, cloramina, sacarina, medicamentos, corantes, perfumes, trinitrotolueno e detergentes. É adicionado aos combustíveis (como anti-detonante) e utilizado como solvente para pinturas, revestimentos, borrachas, resinas, piche, betume, diluente em lacas nitrocelulósicas e em adesivos. O tolueno é um líquido incolor com odor característico. Ocorre na forma natural no petróleo e na árvore tolu. Também é produzido durante a manufatura da gasolina e de outros combustíveis a partir do petróleo cru e na manufatura do coque a partir do carvão. A absorção ocorre principalmente pelo pulmão e também por via cutânea. Nas exposições agudas ou crônicas atua sobre o sistema nervoso central, afetando as atividades motoras do indivíduo. Os sintomas são euforias, tremores e fadiga<sup>5</sup>.

### XILENO

O termo xileno refere-se ao conjunto de compostos dimetilbenzeno, em que a diferença é a posição relativa dos radicais metil. Esse conjunto de compostos também é conhecido como xilol. Os compostos são o ortoxileno, metaxileno e paraxileno. Líquido incolor, insolúvel em água e bastante solúvel em álcool. Utilizado em indústrias químicas de plásticos, fibras sintéticas, couro, tecidos e papéis. É utilizado como agente de limpeza e desengordurante, e como tiner para tintas e lacas. A absorção ocorre através das vias cutânea e pulmonar. Apresenta ação irritante sobre a pele e mucosas, é hepatotóxico, sendo eliminado na urina como ácido hipúrico<sup>5</sup>.

### ESTIRENO

O estireno, também denominado feniletileno, é um hidrocarboneto aromático não saturado. À temperatura ambiente é líquido viscoso, incolor, que polimeriza com facilidade na presença do oxigênio. O estireno é bastan-

te volátil e possui um cheiro adocicado, apesar de, em concentrações elevadas, o cheiro ser bastante desagradável. É o precursor do poliestireno, um importantíssimo material sintético, rígido, transparente, (semelhante ao acrílico) muito utilizado comercialmente. A polimerização do estireno, junto com a umidade e agentes de expansão, dá origem ao "isopor". O estireno deve seu nome à árvore estoraque, de cuja seiva (resina de benzoína) pode ser extraído. Pode ser encontrado em plantas, frutos, vegetais, nozes, bebidas e carnes, os quais possuem naturalmente níveis baixos da substância. Dos polímeros derivados do estireno originam-se materiais plásticos como borrachas artificiais para isolamentos, fibra de vidro, tubos, componentes para automóveis e embarcações, embalagens de comida etc. Pode ser absorvido pelas vias pulmonar e cutânea. É biotransformado no fígado por meio das enzimas microsômicas hepáticas. Irrita a pele e as mucosas e apresenta neurotoxicidade central e periférica<sup>5</sup>.

#### N-HEXANO

É o representante mais tóxico dentre os solventes alifáticos e atualmente representa um problema social no Brasil, devido aos "cheiradores de cola". É produzido durante o craqueamento catalítico ou térmico seguido de destilação fracionada do petróleo. É volátil, lipossolúvel, praticamente insolúvel em água. Empregado em indústrias de alimentos e indústrias químicas como solventes de tintas, vernizes, adesivos e colas. É rapidamente absorvido pelo organismo através das vias cutânea, gastrintestinal e pulmonar. Possui ação irritante das mucosas e pele, além de potente neurotoxicidade periférica, caracterizada por neuropatia progressiva motora e sensorial. Após ingestão acidental aparecem náuseas, irritações gastrintestinais e efeitos característicos da depressão do sistema nervoso central<sup>5</sup>.

#### METANOL

O metanol é o representante químico mais simples dentre os solventes alcoólicos. Segundo a *U.S. Environment Protection Agency* (EPA), o metanol é um dos agentes químicos mais liberados no ambiente. Pode ocorrer naturalmente em algumas frutas e vegetais e ser formado no metabolismo dos adoçantes artificiais como o aspartame. É um líquido claro, incolor, inflamável, volátil e de pequena lipossolubilidade. Pode ser rapidamente absorvido pelas vias oral, respiratória e cutânea. É um depressor moderado do sistema nervoso central e produz alterações pulmonares em exposições prolongadas. Sua principal ação tóxica ocorre nos olhos, podendo resultar em cegueira<sup>5</sup>.

#### SOLVENTES CLORADOS

Os efeitos tóxicos dos solventes clorados variam em função do número de átomos de cloro presentes na sua molécula. Produz depressão do sistema nervoso central, ação hepatotóxica e nefrotóxica. Para complementação, é necessário mencionar que também existem solventes clorados que não foram gerados em processos técnicos.

Os solventes clorados não são completamente "desconhecidos na natureza". Isso, todavia, só sabemos há alguns anos: como atualmente os solventes clorados estão no centro das atenções, procura-se compostos organoclorados como substâncias existentes em plantas e animais. Compostos que contêm cloro podem ser encontrados especialmente em cogumelos, mas também em outras plantas, como o *sphagnum*. Assim, sabemos de estudos em solos pantanosos na Suécia que lá existem altas concentrações de halogênios em compostos orgânicos. As plantas obtêm o cloro da água do mar ou da chuva, que contém cloreto. Com este, elas sintetizam anticorpos contra os inimigos naturais, ou ainda substâncias mensageiras. Como sabemos hoje, a produção de monoclorometano pelo fitoplâncton marítimo e pelos cogumelos estão em primeiro lugar, com mais de um milhão de toneladas por ano<sup>5</sup>.

#### CLORETO DE METILENO

O cloreto de metileno ou diclorometano é um líquido incolor, não inflamável, volátil, odor semelhante ao éter, solúvel em água, álcool, éter e cetonas. Na presença de água, o diclorometano pode ser hidrolisado, originando o ácido clorídrico. É utilizado industrialmente como solvente na produção de fibras sintéticas, filmes para fotografias e desengordurante. Na indústria alimentar, é usado para descafeinar café e para preparar extratos de lúpulo e outros aromas. Sua alta volatilidade o faz ser usado como agente propulsor de aerossóis e agente de expansão de espumas de poliuretano. Apresenta ação irritante sobre pele e mucosas. Possui ação depressora do sistema nervoso central, agindo também sobre fígado e rins<sup>5</sup>.

#### PERCLORETIENO

Também denominado tetracloretileno, é um líquido incolor, volátil, lipossolúvel, miscível com etanol, éter e óleos. Composto largamente usado para limpeza a seco de produtos (frequentemente chamado "fluido de limpeza a seco") e desengraxe de metais. Pode ser absorvido pela pele intacta e pulmões. O percloroetileno é irritante de mucosas e pele. Apresenta ação nefrotóxica, hepatotóxica e depressora do sistema nervoso central<sup>5</sup>.

#### TETRACLORETO DE CARBONO

É um líquido claro, inodoro, incolor, insolúvel na água, muito solúvel no álcool e éter, com elevada lipossolubilidade e volatilidade. A produção de tetracloreto de carbono vem diminuindo desde 1980 devido a preocupações ambientais. O tetracloreto de carbono foi adicionado ao Protocolo de Montreal na emenda de Londres em 1990<sup>5</sup>. Sua produção e comercialização estão proibidas nos países desenvolvidos desde 1996. Proibição essa que será extensiva aos países subdesenvolvidos em 2010. Em Cubatão, fábricas que produziam este produto foram fechadas devido a intoxicações provocadas em seus empregados. Alguns trabalhadores contaminados fundaram o que hoje é a Associação de Combate aos Poluentes Orgânicos Persistentes. A absorção deste solvente pode



ocorrer através da via pulmonar ou cutânea. A exposição ocupacional pode provocar lesões hepáticas, entre eles o desenvolvimento de intensa fibrose, devido à degeneração gordurosa do tecido hepático. Podem ocorrer icterícia, vômitos, diarreia, oligúria, proteinúria, cilindrúria e hematuria<sup>7</sup>.

## ANILINA

Anilina, fenilamina ou aminobenzeno é um composto orgânico, líquido entre incolor e ligeiramente amarelo de odor característico, que, como muitas aminas aromáticas, lembram o cheiro de peixe podre, e um sabor aromático cáustico, de veneno amargo. A anilina é levemente solúvel em água e dissolve-se facilmente na maioria dos solventes orgânicos. É usada para fabricar uma ampla variedade de produtos, como, por exemplo, espuma de poliuretano, produtos químicos agrícolas, pinturas sintéticas, antioxidantes, estabilizadores para a indústria do látex, herbicidas, vernizes e explosivos. É usada, entre diversas outras funções, como matéria-prima para inúmeros corantes, advindo daí, exatamente, o uso até errôneo deste termo como sinônimo de corante. A principal ação tóxica da anilina corresponde à formação de metahemoglobina, que tem a capacidade de oxidar o Fe<sup>2+</sup> presente no grupo heme da hemoglobina, tornando este pigmento incapaz de exercer sua principal função fisiológica<sup>5</sup>, que é o transporte de O<sub>2</sub>.

## SOLVENTES E GLOMERULONEFRITES

O possível papel da exposição a solventes orgânicos no desenvolvimento e progressão da glomerulonefrite crônica ainda é uma questão controversa, mesmo após 30 anos, quando os primeiros estudos de Beirne, Brennan e Zimmermann *et al* foram publicados. Esses autores avaliaram o grau de exposição às substâncias tóxicas por inalantes e por contato crônico de pacientes com insuficiência renal avançada. O grau de exposição revelou que aqueles com glomerulonefrites proliferativas primárias comprovadas por biópsia e pacientes com um quadro clínico compatível com glomerulonefrite tiveram exposição aos solventes de hidrocarbonetos significativamente maior do que aqueles que apresentavam outras doenças renais<sup>6,7</sup>.

Daniell *et al* descreveram o caso de um paciente que apresentou quadro de insuficiência renal após um ano de exposição ocupacional a solventes orgânicos. Os resultados da biópsia renal e os resultados sorológicos mostraram glomerulonefrite mediada por anticorpo antimembrana basal glomerular. Eles avaliaram outros trabalhos que evidenciaram uma ligação entre a exposição a solventes e o desenvolvimento de glomerulonefrite. As taxas de risco observadas nestes estudos mostraram um risco de 3 a 9 vezes maiores para as glomerulonefrites<sup>8</sup>.

Por outro lado, Fored *et al* referem em seu trabalho que a metodologia utilizada nos trabalhos anteriores impede conclusões concretas. Eles examinaram o papel de solventes orgânicos em uma população com insuficiência renal crônica em estágio inicial. O risco geral de

insuficiência renal crônica entre os indivíduos já expostos a solventes orgânicos era praticamente idêntico aos não expostos (OR = 1,01). Nenhuma relação dose-efeito foi observada para a exposição cumulativa do solvente, dose média, frequência ou duração da exposição. Os resultados deste estudo populacional de âmbito nacional não confirmaram a hipótese do efeito adverso de solventes orgânicos sobre o desenvolvimento da insuficiência renal. Porém, segundo os autores, os efeitos prejudiciais das subclasses de solventes sobre doenças renais não podem ser descartados<sup>9</sup>.

Jacob *et al* apresentaram outro ponto de vista contrariando as conclusões de Fored *et al*<sup>9</sup>. Para Jacob *et al*<sup>10</sup>, a hipótese de que a exposição a solventes pode acelerar a progressão de uma glomerulopatia é fortemente apoiada pela relação da dose-efeito e o risco de insuficiência renal crônica, baseados nos resultados encontrados neste estudo para glomerulonefrite por IgA e membranosa. Estas relações, independente da idade e sexo, foram mediadas, em parte, pela proteinúria basal<sup>10</sup>.

A exposição aos solventes foi associada com o aumento da proteinúria basal e a doença renal terminal, sugerindo que a nefrotoxicidade do solvente pode ser mediada em parte pelo aumento da proteinúria, que é um importante fator de risco para a progressão da doença renal<sup>11</sup>.

Apoiando esta hipótese, diversos estudos transversais têm demonstrado que os trabalhadores que foram expostos a vários tipos de solventes apresentaram níveis mais altos de albuminúria e de proteinúria de baixo peso molecular, em comparação aos trabalhadores não expostos<sup>12</sup>.

Sesso *et al* realizaram um estudo para avaliar a relação entre a exposição regular a hidrocarbonetos e glomerulonefrite rapidamente progressiva. Foi observado risco aumentado de glomerulonefrite rapidamente progressiva associada com a exposição a solventes orgânicos (OR = 5,0). A frequência de exposição a solventes foi de 52,9% entre os pacientes com glomerulopatia e 17,7% entre os indivíduos do grupo controle ( $p < 0,05$ ). Concluíram que os achados histológicos sugeriam lesão mediada por imunocomplexos, bem como um efeito tóxico glomerular direto participando da patogênese da glomerulonefrite rapidamente progressiva associada à exposição de hidrocarbonetos<sup>13</sup>.

Ravnskov avaliou trabalhos que produziam glomerulonefrites em animais expostos a hidrocarbonetos. Vinte e seis experimentos foram identificados, nos quais os autores observaram alterações microscópicas nos rins dos animais semelhantes aos observados em humanos após expor-lhes aos vários hidrocarbonetos<sup>14</sup>.

Os experimentos oferecem várias explicações sobre os mecanismos de glomerulonefrites induzidas por hidrocarbonetos. Combinado com as proteínas renais, os hidrocarbonetos podem agir como haptenos e induzir o sistema imunológico contra as células renais. Esse mecanismo foi proposto por Nakajima *et al*<sup>15</sup> na nefrite experimental desencadeada com dinitroclorobenzeno. A causa da formação de imunocomplexos glomerulares não

foi identificada na maioria dos estudos, porque os depósitos glomerulares de imunoglobulinas e complemento só apareceram quando as glomerulonefrites já estavam instaladas<sup>16</sup>. Muitos hidrocarbonetos são capazes de suprimir uma ampla gama de funções imunológicas, tanto em animais experimentais como no homem<sup>17</sup>. Todas as experiências resultaram em diferentes graus de lesão tubular. Estas lesões podem levar a obstrução do fluxo tubular, aumento da resistência pós-glomerular e, eventualmente, diminuição da taxa de filtração glomerular<sup>18</sup>. A mimetização de glomerulonefrite humana obtida nos 26 experimentos de exposição dos animais aos vários hidrocarbonetos é mais uma confirmação, sugerida por inúmeros estudos observacionais, de que tal exposição pode induzir a glomerulonefrite. Para converter esse conhecimento em benefício para os pacientes, mais trabalhos de pesquisa são necessários. O mais importante seria estudos prospectivos sobre o efeito de uma descontinuação da exposição. Se a progressão da insuficiência renal fosse revertida, seria a prova definitiva de que a exposição de hidrocarbonetos é causa de glomerulonefrite.

Considerando os estudos acima, os pacientes que recebem um diagnóstico de glomerulonefrite ou proteinúria devem ser avaliados quanto ao tipo de ocupação profissional e aos riscos potenciais de exposição aos solventes, e a recolocação profissional pode ser considerada para pacientes com glomerulonefrites<sup>10</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagatin E, Kitamura S. Work history. *J Bras Pneumol* 2006; 32(Suppl 2): S12-S16.
2. Obtaining an exposure history. ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service: Atlanta, Georgia. *Am Fam Physician* 1993; 48: 483-491.
3. ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/pha/FormerLoringAFB/FormerLoringAFB-HC093006.pdf>
4. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – Secretaria de Estado do Meio Ambiente, CETESB. <http://www.cetesb.sp.gov.br/Institucional/pops/poluentes.asp>
5. Olga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO (eds). *Fundamentos de Toxicologia*, 3ª ed. Atheneu: São Paulo, 2008, pp 269-271, 277, 281-302, 304-307, 310-321.
6. Beirne GJ, Brennan JT. Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents: mediated by antiglomerular basement membrane antibody. *Arch Environ Health* 1972; 25: 365-369.
7. Zimmerman SW, Groehler K, Beirne GJ. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1975; 2: 199-201.
8. Daniell WE, Couser WG, Rosenstock L. Occupational solvent exposure and glomerulonephritis. A case report and review of the literature. *JAMA* 1988; 259: 2280-2283.
9. Ford CM, Nise G, Ejerblad E *et al*. Absence of association between organic solvent exposure and risk of chronic renal failure: a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 180-186.
10. Jacob S, Héry M, Protois JC *et al*. Effect of organic solvent exposure on chronic kidney disease progression: the GN-PROGRESS cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 274-281.
11. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.
12. Hotz P. Occupational hydrocarbon exposure and chronic nephropathy. *Toxicology* 1994; 90: 163-283.
13. Sesso R, Stolley PD, Salgado N *et al*. Exposure to hydrocarbons and rapidly progressive glomerulonephritis. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23: 225-233.
14. Ravnskov U. Experimental glomerulonephritis induced by hydrocarbon exposure: a systematic review. *BMC Nephrol* 2005; 6: 15.
15. Nakajima H, Nishiwaki S, Shimada I. Induction of anti-tubular and anti-glomerular-basement-membrane antibodies in guinea pigs sensitized to 2,4-dinitrochlorobenzene with reference to tubulointerstitial and glomerular nephritis. *Osaka City Med J* 1982; 28: 59-65.
16. Ravnskov U. Non-systemic glomerulonephritis: exposure to nephro- and immunotoxic chemicals is primary and predisposes to immunologic harassment. *Med Hypotheses* 1989; 30: 115-122.
17. Ravnskov U. Possible mechanisms of hydrocarbon-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1985; 23: 294-298.
18. Bohle A, Von Gise H, Mackensen-Haen S *et al*. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. Functional interpretation of morphologic findings. *Klin Wochenschr* 1981; 59: 1043-1051.

# GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA PRIMÁRIA: ASPECTOS CLÍNICOS E EVOLUTIVOS

Valderez Raposo de Mello  
Olberes Vitor Braga de Andrade  
Dino Martini Filho



## INTRODUÇÃO

A denominação glomerulonefrite membranoproliferativa foi criada em 1961 por Habib *et al* para designar uma série de glomerulonefrites proliferativas crônicas que apresentavam espessamento da membrana basal glomerular<sup>1</sup>. Em 1973, uma lesão descrita por Berger e Galle<sup>2</sup>, a doença de depósitos densos, foi considerada variante da glomerulonefrite membranoproliferativa. Em 1965, West *et al* associaram a este padrão o achado de hipocomplementemia<sup>3</sup>. Nos anos 1970, Anders *et al* e Strife *et al* descreveram ma nova modalidade e mais complexa, na qual, o espessamento da membrana basal glomerular seria consequência de depósitos subendoteliais e subepiteliais<sup>4,5</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A glomerulonefrite membranoproliferativa é uma doença rara, cuja incidência varia de região para região. Admite-se que entre adultos (Europa e América do Norte) represente de 0,2 a 2% das glomerulopatias primárias<sup>6</sup>, e nas crianças, 6,2%<sup>7</sup>. O número de casos idiopáticos, desde os anos 1980, vem reduzindo-se nos países desenvolvidos, provavelmente devido ao melhor controle da saúde pública e de infecções nessas áreas<sup>8</sup>. Muitos casos considerados primários eram, na realidade, relacionados a causas secundárias como a hepatite C, hoje de identificação sérica rotineira. Entretanto, em algumas regiões, tal como na Índia, a incidência permanece elevada, constituindo até 15% das glomerulopatias na infância<sup>9</sup>. Em nossa instituição, em seguimento de 10 anos, em

245 biópsias renais realizadas, a glomerulonefrite membranoproliferativa foi responsável por 5,7% dos casos de glomerulopatias em crianças e adolescentes.

Acomete, tipicamente, o grupo etário entre 8 e 16 anos e não é frequente acima dos 20 anos<sup>10</sup>. Na infância, a idade média de início é ao redor dos 10 anos, não sendo habitual abaixo dos 4 e, praticamente, sem relatos em menores de 2 anos de idade<sup>11</sup>. Em nosso material de glomerulonefrite membranoproliferativa primária, constando 31 pacientes, a idade ao diagnóstico variou de 4 a 16 anos ( $X = 10,3 \pm 2,9$  anos,  $X \pm DP$ ). Não houve predominância quanto ao sexo. Na tabela 26.1 estão as principais características de apresentação e evolução destes pacientes, estratificados nos dois tipos histológicos principais da glomerulonefrite membranoproliferativa.

Alguns autores descrevem a glomerulonefrite membranoproliferativa com incidência familiar. Bakkaloglu *et al* encontraram 3 casos em 116 famílias, correspondendo a 2,6%<sup>12</sup>. Casos familiares dos tipos I e III também foram relacionados em 18 famílias por Power *et al* e Stuchfield *et al*<sup>14</sup>. Outros casos familiares esporádicos ainda são citados<sup>15-17</sup>. É conhecida a associação à deficiência hereditária do complemento com a lipodistrofia parcial no tipo II, porém com ocorrência familiar rara<sup>13</sup>. A lipodistrofia parcial, forma generalizada, também pode ocorrer em associação com a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I<sup>18</sup>.

A transmissão é variável, tendo sido descritas formas ligadas ao cromossomo X, bem como autossômicas dominantes e autossômicas recessivas<sup>14</sup>. É interessante que os dados clínicos patológicos e evolutivos diferem entre

**Tabela 26.1** – Aspectos de apresentação clínica e evolução de 31 crianças e adolescentes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa primária tipos I e II (tempo de seguimento: 1-19 anos; X + DP = 5,4 ± 4,6 anos; idade média ao diagnóstico = 10,3 ± 2,9 anos).

Classificação histológica		Pacientes: N = 31		
		Tipo I	Tipo II (DDD)	
		18 (58,1%)	13 (41,9%)	
Sexo	Masculino	7 (38,8%)	8 (61,5%)	NS
	Feminino	11 (61,2%)	5 (38,5%)	NS
Idade de apresentação diagnóstica (anos) (X ± DP)		10,3 ± 2,3	10,3 ± 3,1	NS
Apresentação inicial				
Síndrome nefrótica		11 (61,2%)	10 (76,9%)	NS
Síndrome nefrítica		10 (55,5%)	3 (23,1%)	NS
Hipertensão arterial		6 (33,3%)	3 (23,1%)	NS
Aspectos evolutivos				
Remissão		4 (22,2%)	2 (15,4%)	NS
SNP		3 (16,6%)	4 (30,8%)	NS
DRC ou diálise		6 (33,3%)	8 (61,5%)	NS
Óbito		3 (16,6%)	4 (30,8%)	NS

SNP = síndrome nefrótica persistente; DRC = doença renal crônica; NS = estatisticamente não significante; DDD = doença de depósito denso.

as famílias e entre os membros das famílias descritas. A ocorrência familiar sugerindo uma base genética não exclui a influência de possíveis fatores ambientais.

### CLASSIFICAÇÃO

Por meio dos achados de microscopia óptica, microscopia eletrônica e técnicas de imunofluorescência, estabelecemos três variedades ou tipos de glomerulonefrite membranoproliferativa, todas com proliferação mesangial difusa, as quais se diferenciam pela aparência da alça capilar glomerular e pela localização dos depósitos imunes (Quadro 26.1):

**Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I** – presença de depósitos de IgG e C3 nas regiões subendotelial e mesangial.

**Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II ou doença de depósitos densos** – presença de depósitos

eletrodensos no seio da membrana basal glomerular e de C3 na parede capilar e no mesângio.

**Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III** – presença de depósitos subendoteliais, mesangiais e subepiteliais de IgG e C3.

Do ponto de vista morfológico, descrevem-se ainda a glomerulonefrite membranoproliferativa clássica e a lobular, esta com marcado aumento da matriz mesangial em relação à proliferação celular. Ambas podem associar-se com a presença de crescentes epiteliais.

Com a criação de modelos experimentais, os progressos na compreensão da glomerulonefrite membranoproliferativa sugerem que uma reclassificação priorizando a patogênese, mais do que os próprios achados morfológicos, seria mais apropriada, pois a hipocomplementemia que caracteriza os três tipos básicos é resultante de mecanismos etiopatogênicos diferentes. Assim,

**Quadro 26.1** – Glomerulonefrite membranoproliferativa primária – características dos três tipos, conforme os achados histológicos<sup>21</sup>.

Tipo	Microscopia óptica	Imunofluorescência/ imuno-histoquímica	Microscopia eletrônica
I	Proliferação mesangial difusa; duplo contorno da MBG; interposição celular mesangial; acentuação da lobulação glomerular (tipo “folha-de-trevo”)	Somente C3 ou C3 + IgG, IgM, IgA, C1q +/-	Depósitos de IgG e C3 subendoteliais e mesangiais
II	Proliferação celular mesangial variável; espessamento pronunciado da MBG; interposição celular mesangial rara e duplo contorno	C3 linear com depósito na MBG e depósitos mesangiais	Depósitos eletrodensos intramembranosos e C3 na parede capilar e no mesângio
III	Proliferação celular mesangial difusa; duplo contorno da MBG; interposição celular mesangial; espessamento da MBG	Somente C3 ou C3 + IgG; padrão granular membrana-like em alguns casos; IgM, IgA, C1q +/-	Depósitos mesangiais (+/-), subendoteliais, intramembranosos (+/-), subepiteliais (+/-)

MBG = membrana basal glomerular.



os tipos I e III são variantes de uma mesma doença mediada por imunocomplexos, enquanto o tipo II é uma entidade distinta, relacionada com distúrbios da regulação da via alternada do complemento<sup>19,20</sup>.

Do ponto de vista clínico e etiológico, a glomerulonefrite membranoproliferativa pode ser idiopática ou secundária. Dentre as causas secundárias na literatura destacam-se as formas associadas às doenças infecciosas e autoimunes, em especial à hepatite pelos vírus B, C e ao lúpus eritematoso sistêmico. Além destas doenças, descrevem-se outras causas e associações secundárias, tais como artrite reumatoide, anemia falciforme, microangiopatias trombóticas (síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica), endocardite bacteriana, abscessos viscerais, esclerodermia, síndrome de Sjögren, doença celíaca, infecções por micoplasma, malária e esquistossomose; mal de Hansen, hepatopatias crônicas, deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina, crioglobulinemia, associações com neoplasias (linfomas, leucemias e pós-transplante de medula óssea), entre outras.

Das causas secundárias de nossa casuística, registramos um caso associado à esquistossomose, um caso à nefrite do *shunt* e oito casos ao lúpus eritematoso sistêmico, estes sob acompanhamento conjunto histórico com a reumatologia pediátrica de nossa instituição. Não evidenciamos nenhum paciente com hepatite B ou C.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Não existem diferenças importantes na sintomatologia, quer se trate dos tipos I e II quer da variante III. Cerca de um terço dos casos são precedidos por infecções de vias aéreas superiores, por vezes estreptocócicas. Formas assintomáticas são diagnosticadas por meio de exames de rotina, evidenciando-se proteinúria, hematuria ou proteinúria e hematuria (30%). Metade dos casos inicia-se com a síndrome nefrótica e hematuria micro ou macroscópica. Outros se manifestam com um quadro nefrítico. A hipertensão, presente na maioria dos casos, geralmente é de leve intensidade na fase inicial, evoluindo com gravidade, particularmente nos portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II. Ao início do quadro, um terço dos pacientes demonstra função renal alterada que, na evolução, pode normalizar-se<sup>11</sup>. Em nossos pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa primária, observamos síndrome nefrótica em 61% dos casos das do tipo I e 77% das do tipo II. A hipertensão arterial esteve presente ao diagnóstico em 33% e 23% dos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II, respectivamente, entretanto, esteve presente evolutivamente naqueles casos com evolução para doença renal crônica, principalmente nos do tipo II (ver Tabela 26.1).

É frequente a anemia normocítica normocrômica que não se correlaciona necessariamente com a função renal, fato este também observado em nosso material.

Uma das características desta glomerulopatia é a hipocomplementemia que, nos tipos I e III, estabelece-se

por ativação da via clássica da cascata do complemento, enquanto no tipo II ativa-se pela via alternada. Todos os pacientes de nossa casuística apresentaram hipocomplementemia ao diagnóstico, sendo persistentemente reduzido nos portadores de doença do depósito denso.

O fator nefrítico (C3NeF) está presente em 15 a 20% dos pacientes do tipo I e em 80 a 90% do tipo II, nos quais também pode haver deficiência do fator H<sup>19,20</sup>. O C3NeF pode estar presente em algumas outras doenças sem hipocomplementemia e mesmo em indivíduos sadios<sup>22,23</sup>.

A glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II pode acompanhar-se de outras manifestações extrarrenais, como a lipodistrofia parcial e as alterações na retina<sup>13,24</sup>.

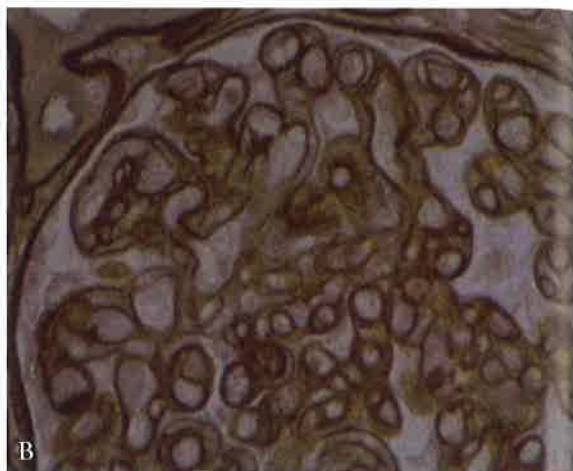
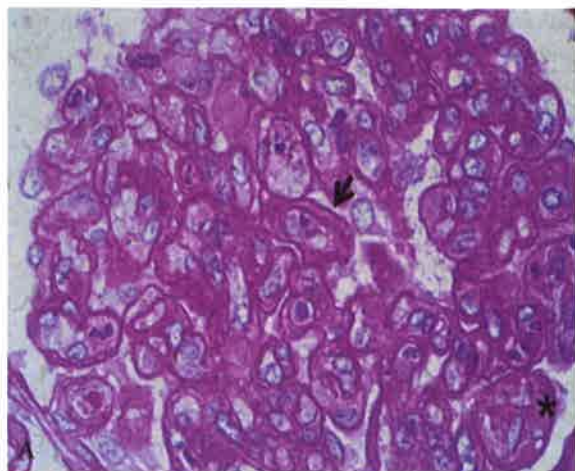
O diagnóstico de glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática necessita de exclusão de possíveis causas infecciosas, virais (hepatites B e C), bacterianas (endocardite) e autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico), entre outras. Embora a glomerulonefrite membranoproliferativa secundária à hepatite C seja frequente em adultos, em algumas regiões, esta associação é rara, como na França e na África do Sul<sup>25,26</sup>.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I

Trata-se da variante de glomerulonefrite membranoproliferativa primária mais comum. Os achados histológicos que identificam a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I à microscopia óptica são a hiperplasticidade endocapilar, principalmente à custa de células mesangiais, e as alças capilares espessadas, com duplo contorno "trilho de trem", o que pode ser observado em colorações pela prata ou ácido periódico de Schiff (Fig. 26.1). Este espessamento é causado pela produção de material de membrana basal glomerular-like na região subendotelial, podendo ser mais bem visualizado na microscopia eletrônica<sup>27</sup>. Neste caso, há interposição de células mesangiais e matriz mesangial entre a membrana basal glomerular e as células endoteliais, resultando na formação do aspecto de duplo contorno. Muitas vezes, o aumento da matriz mesangial predomina sobre a proliferação celular, emprestando ao glomérulo aspecto "lobular". Podem ocorrer crescentes, as quais raramente envolvem mais de 50% dos glomérulos. Caracteriza-se por C3 sérico baixo e presença de C3NeF em 30% dos casos. Pode haver também disfunções ou deficiências do fator H, disfunção de moléculas de C3 e redução no nível de fator B<sup>28</sup>.

Em 10 anos, cerca de 50-60% dos casos evoluem para doença renal crônica<sup>29,30</sup>, sendo a porcentagem de crescentes um dado prognóstico importante, bem como a hipertensão. Pode recorrer após o transplante renal em 50% dos casos, com maior probabilidade em jovens<sup>28</sup>.

Quanto aos aspectos evolutivos, em nossos pacientes, observamos remissão em 22% dos casos, enquanto 17% permaneceram com a síndrome nefrótica persistente e 33% evoluíram para doença renal crônica. De 18 pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, três foram transplantados. Destes, dois per-



**Figura 26.1** – Aspectos histológicos da glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. A) Hipercelularidade e espessamento da membrana basal glomerular com aspecto em duplo contorno (seta). Em destaque, áreas de interposição do mesângio (\*). Coloração: PAS. Aumento 470x. B) Aspectos em duplo contorno da membrana basal glomerular (trilha de trem). Coloração: impregnação pela prata. Aumento 470x.

deram o enxerto por rejeição crônica (falta de aderência terapêutica) e hipertensão grave. Uma paciente transplantada evoluiu bem há seis anos com função renal preservada. Durante o seguimento, dos 18 pacientes, três foram a óbito devido a sepse ou complicações cardiovasculares e hipertensivas.

Atualmente, descrevem-se dois subtipos de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, que podem ser distinguidos conforme a composição dos depósitos imunes:

**Variante glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I** – neste subtipo, o mais comum, os depósitos contêm imunoglobulinas e componentes da via clássica do complemento, situando-se predominantemente na região subendotelial. Trata-se da glomerulonefrite membranoproliferativa clássica tipo I, idiopática, frequentemente associada às infecções crônicas, às doenças imunes e à hepatopatia crônica<sup>31</sup>.

**Variante glomerulonefrite membranoproliferativa clássica tipo III** – caracteriza-se por depósitos subendoteliais isolados de C3, sem evidência de depósitos de IgG, sugerindo ativação do complemento pela via alternada. Esta variedade frequentemente é idiopática. A glomerulonefrite membranoproliferativa clássica tipo III pode associar-se, em raras oportunidades, à síndrome hemolítico-urêmica<sup>32</sup>. Portanto, exceto pela localização dos depósitos, há diferenças críticas considerando a etiopatogenia distinta de ambas<sup>31</sup>.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO III

É considerada uma variante pouco frequente da glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, representando 15% de todas as glomerulonefrites membranoproliferativas. A idade média de apresentação é aos 11 anos e

raramente pode ser transmitida de maneira autossômica dominante<sup>33</sup>. Uma forma hereditária de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III foi estabelecida associada ao cromossomo 1q32, *locus* relacionado também à família de receptores do complemento<sup>34</sup>. Entretanto, neste tipo, não são observadas formas secundárias, e a hipocomplementemia ocorre em menos de 50% dos casos<sup>28</sup>. À microscopia óptica caracteriza-se por espessamento difuso e irregular das paredes dos capilares glomerulares. A lobulação e a hiper celularidade são menos acentuadas do que na glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I<sup>30</sup>.

A microscopia eletrônica revela uma membrana basal glomerular grosseiramente irregular com depósitos densos subepiteliais, intramembranosos e subendoteliais, apresentando-se menos eletrodensos em comparação ao tipo II<sup>35</sup>. De acordo com West e McAdams, os depósitos subendoteliais estariam associados ao C3NeF e presentes em 54% dos pacientes com hipocomplementemia, mas ausentes naqueles pacientes com complemento normal<sup>36</sup>. Por meio da microscopia de imunofluorescência, encontram-se depósitos de C3 nos capilares renais e também no mesângio, com padrão semelhante à glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, porém, há mínima ou nenhuma reatividade aos antissoros para imunoglobulinas, ao contrário do que acontece na glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, na qual os depósitos de IgG são facilmente detectáveis<sup>37</sup>.

Alguns autores descrevem nessa doença um prognóstico muito desfavorável. Entretanto, na experiência dos japoneses, é relativamente benigna, fato atribuído ao diagnóstico precoce e ao pronto tratamento, uma vez que naquele país realiza-se triagem urinária rotineiramente em escolares. Talvez o fator racial também possa ter importância<sup>38</sup>. De forma geral, considera-se a evolução em crianças melhor do que em adultos. A síndrome nefrótica como sintoma inicial foi considerada, na experiência de



Strife, um índice de mau prognóstico. Este autor relata que, mesmo com a melhora ou estabilização do quadro clínico, as biópsias de controle mantiveram-se inalteradas<sup>39</sup>. No seguimento a longo prazo, relata-se, ainda, que em relação à glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, a normalização do C3 e das alterações urinárias é mais demorada, sendo também mais frequentes as recidivas, além de maior o declínio da filtração glomerular<sup>40</sup>.

Em nossa casuística, não detectamos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III, contribuindo para este fato a indisponibilidade histórica de microscopia eletrônica em nosso serviço.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II OU DOENÇA DE DEPÓSITOS DENSOS

Representa menos de 20% dos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa diagnosticados em crianças, constituindo porcentagem ainda menor em adultos<sup>41</sup>. Caracteriza-se morfológicamente por associação de proliferação mesangial e depósitos densos no seio da membrana basal glomerular (Fig. 26.2). A constituição destes depósitos ainda é mal conhecida. Além de C3 identificado por microscopia de imunofluorescência, recentemente, verificou-se positividade para componentes da via alternada, bem como para o complexo terminal do complemento. Em portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e III, detectam-se principalmente imunoglobulinas, C3 e C4<sup>42</sup>.

A doença de depósitos densos distingue-se basicamente dos tipos I e III, não somente pela presença desses depósitos densos e ausência de imunoglobulinas, como também pelo mecanismo patogênico. Na glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, há disfunção na via alternada do complemento determinada pela presença do C3NeF<sup>43,44</sup> e mutações ou deficiências no fator H<sup>45,46</sup>, sem envolvimento de imunocomplexos.

O C3NeF é um autoanticorpo estabilizador da C3 convertase (C3bBb). Foi descrito pela primeira vez em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa, mas não é específico para esta doença, podendo ser encontrado inclusive em indivíduos saudáveis. Trata-se de um autoanticorpo IgG estabilizador da C3 convertase da via alternada, o qual, impedindo o decaimento da enzima, torna-se responsável pelo consumo crônico de C3. Pacientes com doença de depósitos densos apresentam evidência de disfunção da via alternada refletida por diminuição do C3 e presença no soro de produtos da degradação do C3, como o C3d<sup>47</sup>.

Na maioria dos pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, a perda do mecanismo regulador da ativação do complemento é causada pelo C3NeF. O papel patogênico do C3NeF é mal definido e não se correlaciona sempre com a atividade da glomerulonefrite membranoproliferativa, podendo ocorrer dano progressivo em pacientes persistentemente normocomplementêmicos<sup>48</sup>. Entretanto, a hipocomplementemia por período prolongado pode contribuir para o agravamento da glomerulonefrite, particularmente se fatores adicionais predisponentes estiverem presentes<sup>49</sup>.

O fator H, de significativa importância para a homeostase da via alternada do sistema complemento, é uma glicoproteína solúvel presente em 80% dos pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II. Regula a fase líquida do complemento ligando-se a três sítios do C3b e desestabiliza a C3bBb, como um cofator do fator I, inativando o C3b<sup>50</sup>. Tanto a presença do C3NeF quanto a função deficiente do fator H levam a uma permanente atividade da C3bBb, com atividade da via alternada do complemento e depósito de seus componentes no interior da membrana basal glomerular.

Dessa forma, estabelece-se um elo entre a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II e a síndrome hemolítico-urêmica atípica associada à deficiência do fator

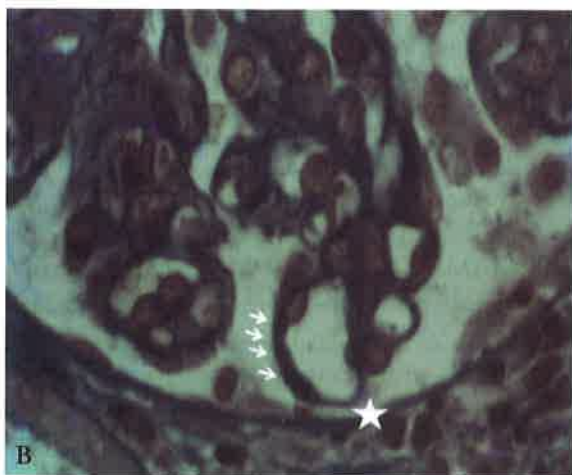
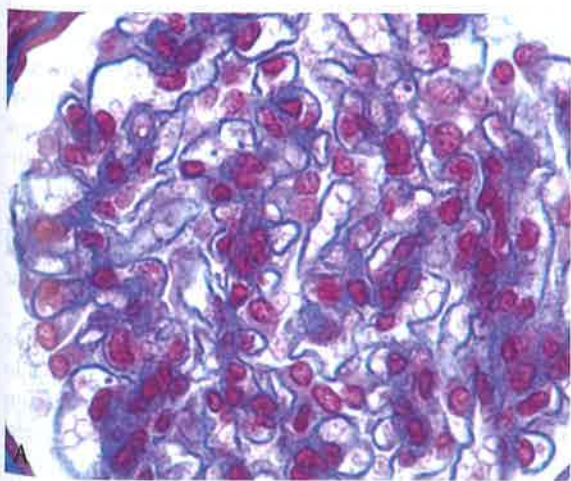


Figura 26.2 – Histopatologia da glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (doença de depósito denso). A) Proliferação celular moderada, principalmente à custa de células mesangiais, acompanhada de expansão da matriz de disposição predominantemente axial. Alças capilares com paredes espessadas, refringentes e acidófilas. Coloração: tricômico de Masson. Aumento 450x. B) Detalhe do depósito intramembranoso espessando irregularmente a parede do capilar (setas brancas). Compare com seguimento de parede capilar de espessura normal (estrela). Coloração: tricômico de Masson. Aumento de 630x.

H. Esta deficiência do fator H é rara, entretanto está associada com alto risco para o desenvolvimento de doença renal. O gene que codifica o fator H está localizado no braço longo do cromossomo 1, na posição 1q32, um *locus* designado RCA (regulador da atividade do complemento). Além da deficiência, podem ocorrer outras mutações com expressão plasmática quantitativamente normal, mas com o fator H funcionalmente defeituoso<sup>50</sup>.

Outros mecanismos muito mais raros podem desencadear a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, tais como autoanticorpos contra fator H<sup>50</sup>, mutação do C3, modificando o sítio de ligação para o fator H<sup>51</sup> e presença de autoanticorpos contra C3<sup>52</sup>.

A glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II pode associar-se a outras alterações como drusas de papila e depósitos amarelo-esbranquiçados dentro da membrana ocular de Brush, abaixo do epitélio pigmentar da retina. Em contraste à degeneração macular relacionada ao envelhecimento, aquela ocorre precocemente, em torno dos 20 anos, com progressão para retinopatia grave<sup>53</sup>. A probabilidade de problemas visuais gira em torno de 10% e não guarda relação com a gravidade da nefropatia.

Outra associação descrita é com a lipodistrofia parcial. A perda do tecido subcutâneo geralmente precede o início da doença renal em muitos anos. Estes pacientes são positivos para C3NeF e 20% desenvolvem glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II, em média oito anos após o início da lipodistrofia. O elo entre as duas doenças seria a desregulação da via alternada do complemento, nos rins e no tecido adiposo, no qual as células sofreriam um processo de lise na presença do C3NeF<sup>54,55</sup>.

Quanto aos aspectos evolutivos de nossos pacientes portadores de doença de depósitos densos, durante o seguimento, 15% estavam ainda em remissão, 30% apresentavam síndrome nefrótica persistente, enquanto 62% evoluíram para doença renal crônica.

O prognóstico desta glomerulopatia é bastante reservado, com 100% de evolução para doença renal crônica e praticamente 100% de recidivas pós-transplante<sup>56,57</sup>. Em nossa instituição, quatro pacientes foram transplantados, sendo que a recidiva foi observada em todos os pacientes, em prazos variáveis, desde dois dias até dois anos após o transplante. Entretanto, apesar do elevado grau de recidiva, em dois pacientes o enxerto ainda se manteve funcionando por 5 e 12 anos.

## TRATAMENTO DA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Por se tratar de enfermidade rara, etiologia heterogênea e distribuição geográfica ampla, existem poucos trabalhos na literatura médica em relação ao melhor tratamento da glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática. Quanto às formas secundárias, a resolução da doença de base pode levar à remissão espontânea da glomerulopatia. Devemos ressaltar que o uso de imunossuppressores nos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa secundária pode apresentar risco em infecções virais, condicionando a persistência da replicação ativa.

**Corticoides** – os melhores resultados com esta droga são verificados em crianças com glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. O esquema utilizado preconiza doses altas em dias alternados por período longo e redução gradual, o que preserva a função renal, reduz a inflamação glomerular e aumenta a sobrevida renal<sup>40,58,59</sup>. McEnery relatou com este esquema 10 anos de sobrevida renal em 75% de 71 pacientes estudados, observando resposta evidente, embora lenta, após o primeiro ano de terapia<sup>60</sup>.

Mota-Hernandez *et al*, utilizando prednisona em dias alternados, em um seguimento de seis anos, verificaram que os pacientes tratados melhoraram a função renal, enquanto 4/10 que receberam placebo evoluíram para doença renal crônica<sup>61</sup>. Bergstein e Andrioli trataram 16 pacientes com seis pulsos de metilprednisolona em dias alternados, seguida por prednisona, também em esquema alternado, em média de 37 meses. Encontraram diminuição de hematúria, aumento dos níveis de albumina sérica e melhora da função renal aos três meses de terapia, mantendo-se até o final do período de observação. As biópsias renais mostraram diminuição das lesões agudas, entretanto, com aumento de lesões crônicas<sup>62</sup>. Este fato poderia significar que a lesão patogênica inicial provocou dano progressivo em alguns glomérulos, enquanto naqueles menos lesados houve reversão das lesões agudas. A falta de hematúria após o tratamento também suporta a noção de ausência de doença ativa nos pacientes tratados.

West preconizou o uso de prednisona (2mg/kg, máximo de 60mg/dia) em dias alternados durante um ano, seguido por uma dose de manutenção em dias alternados por um período longo de 10 anos<sup>63</sup>. Diferentes autores individualizaram este tratamento, associando pulsos de metilprednisolona (30mg/kg/dose) durante três dias consecutivos, associados a 2mg/kg (máximo de 60mg/dia) de prednisona em dias alternados, dependendo da gravidade da doença. Nestes casos, a prednisona foi reduzida de forma individualizada (no máximo após oito semanas do esquema diário)<sup>64</sup>.

Uma terapia padronizada para glomerulonefrite membranoproliferativa e eficaz permanece controversa. Embora a administração a longo prazo de corticoterapia alternada, associada à estratégia antiproteinúrica (inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina), possa ser considerada uma terapia-padrão na maioria dos casos pediátricos, sua eficácia não está definitivamente consolidada por meio de estudos controlados e randomizados.

Gostaríamos de chamar a atenção para o fato de que a introdução do esquema de West e o controle adequado da hipertensão arterial, aparentemente, proporcionaram melhor prognóstico comparativo em nossos pacientes. No entanto, uma boa evolução com remissão prolongada não significa obrigatoriamente desfecho final favorável. Assim, devido às limitações de seguimento de nossos casos, inclusive com transferência para serviços de adulto, mesmo pacientes com proteinúria ou em remissão laboratorial podem ter apresentado evolução desfavorável.



**Citostáticos** – a ciclofosfamida também foi utilizada associada à corticoterapia por Faedda *et al.* Por meio de estudo não controlado em 19 pacientes, entre adultos e crianças, foi obtida remissão completa em 79% dos casos, sendo que 16% mantiveram função renal estável com redução na proteinúria, enquanto 5% progrediram para doença renal crônica<sup>65</sup>.

Em análise realizada por Orłowski *et al.*, em 1998, foram encontrados resultados aparentemente melhores com associação corticoide/citostático, que corticoide isoladamente<sup>66</sup>.

Schenz e Cameron e Cattran *et al* não evidenciaram o efeito benéfico com o uso da ciclofosfamida<sup>67,68</sup>. Na literatura não há estudos controlados sobre os resultados com os citostáticos.

**Outros imunossuppressores** – além dos corticoides, outros imunossuppressores têm sido empregados no tratamento da glomerulonefrite membranoproliferativa. Existem poucos relatos do uso de micofenolato mofetil em glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. Jones *et al* observaram bons resultados com o uso de micofenolato mofetil isolado ou em combinação com corticoterapia<sup>69</sup>. Recentemente, De *et al*<sup>70</sup> e Ito *et al*<sup>71</sup> descreveram bons resultados com micofenolato mofetil em casos de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I resistentes ao tratamento com corticoide e mesmo à ciclosporina.

Em relação aos inibidores da calcineurina, a utilização de tacrolimus demonstrou resultados satisfatórios na glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I<sup>72</sup>. A utilização de ciclosporina em 18 pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa resistente a outras modalidades terapêuticas foi positiva em um trabalho iraniano<sup>73</sup>. Em nossa experiência, utilizamos ciclosporina em um caso de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, observando-se melhora da proteinúria e estabilização da função renal.

O uso de rituximaba (anti-CD20) foi utilizado em portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa e leucemia linfóide crônica, demonstrando estabilização da função renal, redução da proteinúria e ausência de efeitos adversos importantes<sup>74</sup>.

**Anticoagulantes** – a utilização racional desta classe de medicamentos leva em consideração o aumento do consumo plaquetário da glomerulonefrite membranoproliferativa, sugerindo possível papel etiofisiopatogênico das plaquetas na lesão glomerular. Esta abordagem foi utilizada por Rennke em 1995<sup>75</sup>. A combinação de ácido acetilssalicílico com dipiridamol por um ano teve efeito benéfico na experiência de Donadio *et al*<sup>6</sup>. Entretanto, Zauner *et al* referem a necessidade de uso mais prolongado (três anos)<sup>77</sup>. Dipyridamol e ciclofosfamida foram utilizados por Cattran, entretanto, a indicação pode ser controversa em crianças devido ao risco potencial de hemorragias<sup>68</sup>.

**Abordagem anti-proteinúrica e da dislipidemia** – o controle da pressão arterial e proteinúria são altamente positivos, prolongando a evolução de numerosas glome-

rulopatias crônicas. Os inibidores da enzima conversora e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II são medicamentos que melhoram a proteinúria, apresentam efeito anti-inflamatório e controlam a pressão arterial, devendo ser usadas em glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>78</sup>.

As medicações que diminuem a hiperlipidemia como o inibidor da hidroximetilglutaril-CoA redutase também podem ser úteis para prorrogar o tempo para insuficiência renal crônica<sup>79</sup>.

## CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DO TRATAMENTO DA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO II (DOENÇA DE DEPÓSITOS DENSOS)

Até recentemente, não havia recomendações para o tratamento da glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II. Atualmente, dados obtidos com animais de laboratório e estudos genéticos sugerem medidas promissoras, as quais, associadas ao tratamento inespecífico, poderão retardar a progressão da doença.

Em pacientes com mutações definidas do fator H do sistema complemento, o tratamento específico deve incluir a infusão de plasma fresco ou plasmáfese utilizando plasma, preferencialmente à albumina, para prover o fator H intato funcional<sup>47</sup>.

Pacientes positivos para C3NeF, sem mutação do fator H do sistema complemento e evidência de consumo de C3, beneficiariam-se com a plasmáfese e o rituximaba<sup>47</sup>.

Outros medicamentos como o eculizumab (anticorpo anti-C5), o qual inibe a formação do complexo terminal de ataque à membrana, e o sulodexide (reductor da heparanase, envolvida na lesão da barreira de ultrafiltração glomerular), ainda não demonstram evidências de indicação na faixa pediátrica<sup>47</sup>.

Os tratamentos citados anteriormente, exceto infusão de plasma e plasmáfese, apresentam recomendação no grupo pediátrico. Ainda são necessários melhor conhecimento da fisiopatogênese da doença de depósitos densos e trabalhos controlados para o desenvolvimento de terapias específicas efetivas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Prof<sup>ª</sup> Dra. Vanda Benini pelas informações dos portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa que realizaram transplante renal em nossa instituição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Habib R, Michielsen P, de Montera H *et al.* Clinical microscopic and electron microscopic data in the nephrotic of unknown. In Wolstenholme GEW, Cameron JS (eds). *Renal Biopsy*, Churchill: London, 1961, vol 1, pp 70-92.
2. Berger J, Galle P. Dépôts denses au sein des basales du rein: étude en microscopies optique et électronique. *Presse Med* 1963; 71: 2351-2354.

3. West CD, McAdams AJ, McConville JM *et al*. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathological characteristics. *J Pediatr* 1965; 67: 1089-1112.
4. Anders D, Agricola B, Sippel M, Thoenes W. Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1977; 376: 1-19.
5. Strife CF, McEnery PT, McAdams AJ *et al*. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of glomerular basement membrane. *Clin Nephrol* 1977; 7: 65-72.
6. Johnson RJ, Alpers CE, Shena FP. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby: Edinburgh, 2003, pp 25-47.
7. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564.
8. Iitaka K, Nakamura S, Moriya S *et al*. Hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 31-33.
9. Kumar J, Gulati S, Sharma AP. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003, 18: 657-660.
10. Falk RJ, Jennette C, Nachman H. Primary glomerular disease. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's. The Kidney*, 7<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2004, pp 1293-1380.
11. Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M (eds). *Néphrologie Pédiatrique*. Flammarion Médecine-Sciences: Paris, 1973, pp 160-182.
12. Bakkaloglu A, Soylemezolu O, Tinaztepek *et al*. Familial membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 21-24.
13. Power DA, Ng YC, Simpson JG. Familial incidence of C3 nephritic factor, partial lipodystrophy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Q J Med* 1990; 75: 387-398.
14. Stuchfield PR, White RHR, Cameron AH *et al*. X-linked mesangiocapillary glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 150-156.
15. Motoyama O, Sakai K, Ohashi Y *et al*. Membranoproliferative glomerulonephritis in a girl and her mother. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 77-80.
16. Pussell BA, Bourke E, Nayef M *et al*. Complement deficiency and nephritis. A report of a family. *Lancet* 1980; 1: 675-677.
17. Ueda H, Ishimura E, Okuno S *et al*. Sibling cases of nephritis resembling membranoproliferative glomerulonephritis (*English abstract*). *Jpn J Nephrol* 2002; 44: 420-426.
18. Javor ED, Moran AS, Young JR *et al*. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3199-3227.
19. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605-616.
20. Walker PD. Dense deposit disease: new insights. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 204-212.
21. Licht C, Mengel M. Membranoproliferative glomerulonephritis. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 269-289.
22. Ohi H, Watanabe S, Fujita T *et al*. Significance of C3 nephritic factor (C3NeF) in non-hypocomplementemic (MPGN). *Clin Exp Immunol* 1993; 89: 479-484.
23. Spitzer RC, Vallota EH, Forristal J *et al*. Serum C3 lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 1969; 164: 436-437.
24. Zipfel PF, Heinen S, Jozi M, Skerka C. Complement and diseases: defective alternative pathway results in kidney and eye diseases. *Mol Immunol* 2006; 43: 97-106.
25. Rostoker G, Deforges L, Ben Maadi A *et al*. Low prevalence of antibodies to hepatitis C virus among adult patients with idiopathic membranoproliferative type I glomerulonephritis in France (*letter*). *Nephron* 1995; 69: 97.
26. Madala ND, Naicker S, Singh B *et al*. The pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis in KwaZulu-Natal, South Africa is unrelated to hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol* 2003; 60: 69-73.
27. Holley KE, Donadio JV. Mesangioproliferative glomerulonephritis. In Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, Philadelphia: Lippincott, 1994, pp 294-329.
28. Benz K, Amann K. Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and hemolytic uraemic syndrome (HUS)/thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost* 2009; 101: 265-270.
29. D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(10 Suppl): S159-166.
30. Cameron JS, Turner DR, Heaton J *et al*. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison type I and III in children and adults and long term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-192.
31. Licht C, Fremeaux-Bacchi V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 271-278.
32. Jha V, Murthy MS, Kohli S *et al*. Secondary glomerulonephritis membranoproliferative due to hemolytic uremic syndrome: an unusual presentation. *Ren Fail* 1998; 20: 845-850.
33. Neary J, Dorman A, Campbell E *et al*. Familial membranoproliferative glomerulonephritis type III. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: E1-E6.
34. Neary JJ, Conlon PJ, Croke D *et al*. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2052-2057.
35. Habib R, Kleinknecht C, Gluber MC *et al*. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1973; 1: 194-214.
36. West CD, McAdams AJ. Membranoproliferative glomerulonephritis type III: association of glomerular deposits with circulating nephritic factor - stabilized convertase. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 56-58.
37. Mcnery PT, McAdams AJ, West CD. The effects of prednisone in a high-dose, alternate-day regime on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 64: 401-402.
38. Iitaka K, Ishidate T, Hojo M *et al*. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 272-277.
39. Strife CF, Jackson EC, McAdams AJ. Type III membranoproliferative glomerulonephritis: long-term clinical and morphological evaluation. *Clin Nephrol* 1984; 21: 323-334.
40. Braun CM, West CD, Strife CF. Difference between membranoproliferative glomerulonephritis type I and III in long-term response to an alternate-day prednisone regime. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1022-1032.
41. Habib R, Gubler MC, Lorient C *et al*. Dense deposit disease. A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975; 7: 204-215.
42. Sethi S, Gamez JD, Vrana JA *et al*. Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 2009; 75: 952-960.
43. Daba MR, Fearson DT, Austen KF. C3 nephritic factor (C3NeF): stabilization of fluid phase and cell bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 1976; 116: 1-7.
44. West CD, McAdams AJ. The alternative pathway C3 convertase and glomerular deposits. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 448-453.
45. Hogasen K, Jansen JH, Mollnes TE *et al*. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. *J Clin Invest* 1995; 95: 1054-1061.
46. Pickering MC, Cook HT, Warren J *et al*. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet* 2002; 31: 424-428.
47. Smith RJH, Alexander J, Barlow PN *et al*. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2447-2456.

48. Bennet WM, Fassett RG, Walker RG *et al.* Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease): clinical features of progressive disease. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 469-476.
49. Mathieson PW, Peters K. Are nephritic factors nephritogenic? *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 964-966.
50. Licht C, Schlotzer-Schrehardt U, Kirschfink M *et al.* MPGN II – genetically determined by defective complement regulation? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2-9.
51. Marder HK, Coleman TH, Forristal J *et al.* An inherited defect in the C3 convertase, C3bBb, associated with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1983; 23: 749-758.
52. Jelezarova E, Lutz HV. IgG naturally occurring antibodies satbilize and promote the generation of alternative complement pathway C3 convertase. *Mol Immunol* 2005; 42: 1393-1403.
53. Colville D, Guymer R, Sinclair R *et al.* Visual impairment caused by retinal abnormalities in mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: E2-E5.
54. Eisenger AJ, Shortland JR, Moonhead JP. Renal disease in partial lipodystrophy. *Q J Med* 1972; 163: 343-354.
55. Mathieson PW, Peters DK. Lipodystrophy and MCGN type II. The clue to links between the adipocyte and the complement system. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1804-1806.
56. Joshi K, Nada R, Minz M, Sakhuja V. Recurrent glomerulopathy in the renal allograft. *Transplant Proc* 2007; 39: 734-736.
57. Aita K, Ito S, Tanabe K *et al.* Early recurrence of dense deposit disease with marked endocapillary proliferation after renal transplantation. *Pathol Int* 2006; 56: 101-109.
58. Tarshih R, Bernstein J, Tobin JN *et al.* Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone – a report of the International Study of Kidney disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 123-130.
59. Ford DM, Brisco DM, Shnaley PP *et al.* Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. *Kidney Int* 1992; 4: 1606-1612.
60. McEnery PT. Membranoproliferative glomerulonephritis: improved survival with alternate day prednisolone therapy. *Clin Nephrol* 1980; 13: 117-124.
61. Mota-Hernandez F, Gordillo-Paniagua G, Munhoz-Arizpe R *et al.* Prednisone versus placebo in membrano-proliferative glomerulonephritis: long-term clinicopathological correlation. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 25-28.
62. Bergstein JM, Andreoli P. Response type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 268-227.
63. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 1986; 29: 1077-1093.
64. Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF *et al.* Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. *Kidney Int* 1992; 41: 1606-1612.
65. Faedda R, Satta A, Tanda F *et al.* Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 59-65.
66. Orłowski T, Rancewicz Z, Lao M *et al.* Long-term immunosuppressive treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1019-1023.
67. Schena FP, Cameron JS. Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritis in adults: a retrospective survey. *Am J Med* 1988; 85: 315-326.
68. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM *et al.* Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985; 27: 436-441.
69. Jones G, Juszcak M, Vingdon E *et al.* Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3160-3164.
70. De S, Al-Nabhani D, Thorner P *et al.* Remission of resistant MPGN type I with mycophenolate mofetil and steroids. *Pediatr Nephrol* 2008; 24: 597-600.
71. Ito S, Tsutsumi A, Inaba A *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid and cyclosporine resistant membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1593-1594.
72. Haddad M, Lau K, Butani L. Remission of membranoproliferative glomerulonephritis type I with the use of tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1787-1791.
73. Bagheri N. Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch Iran Med* 2008; 11: 26-29.
74. Bhat P, Wiess S, Appel GB *et al.* Rituximab treatment of dyproteinemias affecting the kidney: a review of three cases. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 641-644.
75. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 643-656.
76. Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1421-1426.
77. Zäuner I, Böhler J, Braun N *et al.* Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 619-622.
78. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* RENAAL Study Investigators: effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
79. Maish NM, Pazziello KK. HMG-CoA reductase inhibitors for the prevention of nephropathy. *Am Pharmacother* 2004; 38: 342-345.



## NEFRITE LÚPICA EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO

Aline Lazara Resende  
Sílvia Maria de Oliveira Titan  
Viktoria Woronik



### INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune de etiologia desconhecida que cursa com manifestações clínico-laboratoriais, evolução e prognóstico variáveis. Apresenta incidência 6 a 10 vezes maior no sexo feminino. Essa relação entre os sexos, no entanto, tende a diminuir nos extremos de idade (pré-puberdade e idosos)<sup>1-5</sup>. Diferenças relacionadas à apresentação clínica e prognóstico, tais como descrições de piora de atividade da doença durante a gestação e pós-parto, também são relatadas na literatura<sup>1,6</sup>.

O sexo masculino, por sua vez, está relacionado à maior frequência de sintomas constitucionais (febre, perda de peso e queda do estado geral), serosite, manifestações renais, hematológicas e neurológicas (crises convulsivas e psicose)<sup>7-9</sup>. Apesar da relevância clínica, a nefrite lúpica em pacientes do sexo masculino permanece um assunto bastante controverso na literatura.

### EPIDEMIOLOGIA

O envolvimento renal tem sido descrito em 44-72% dos pacientes lúpicos do sexo masculino, frequência superior ao que é relatado para o sexo feminino<sup>7,8,10,11</sup>.

Garcia *et al* publicaram uma coorte multicêntrica com a participação de nove países latino-americanos, na qual foram incluídos 1.214 pacientes (10,1% homens). O envolvimento renal foi observado em 61% dos pacientes do sexo masculino e 50,7% do feminino ( $p = 0,036$ ). Não houve diferença significativa entre os sexos quanto à idade dos pacientes ao diagnóstico (mediana de 29,2 anos para o sexo masculino)<sup>7</sup>.

Resultado semelhante foi encontrado em outro estudo conduzido por Voulgari *et al*, com 489 pacientes lúpicos (14% homens) atendidos em um hospital universitário da Grécia. O envolvimento renal foi mais frequente no sexo masculino (M 29,5% *vs.* F 16,8%,  $p < 0,05$ ) (análise de pacientes com idade inferior a 55 anos)<sup>1</sup>.

Etnias diferentes foram avaliadas pelo LUMINA (*LUpus in MInorities, NAture versus nurture*), estudo longitudinal que incluiu pacientes hispânicos, afro-americanos e caucasianos. Dentre os 618 pacientes analisados, 10,2% pertenciam ao sexo masculino. O envolvimento renal foi encontrado em 63,5% dos homens e 52,1% das mulheres ( $p = 0,085$ )<sup>11</sup>.

### EVOLUÇÃO

Existem descrições contraditórias na literatura quanto à evolução da nefrite lúpica no sexo masculino. Alguns trabalhos suportam a hipótese de que estes pacientes apresentam pior evolução, enquanto outros descrevem um curso benigno da doença.

Ward *et al* publicaram um trabalho com 361 pacientes (17% homens), no qual a falência renal (definida como *clearance* de creatinina inferior a 10mL/min ou necessidade de diálise) foi mais frequente no sexo masculino (21 *vs.* 13,7%, OR 1,40, IC 95%: 0,96-2,03,  $p = 0,08$ )<sup>9</sup>. Resultado semelhante foi encontrado por Molina *et al* em um estudo conduzido em 13 centros da Colômbia e do México com 107 pacientes (8,2% homens). Além de um envolvimento renal significativamente mais frequente (M 58% *vs.* F 44%,  $p = 0,004$ ), o sexo masculino também foi associado à maior incidência de



diálise (11% vs. 6%), transplante renal (6% vs. 4%) e mortalidade (9,3% vs. 7,7%), sem atingir, no entanto, relevância estatística<sup>10</sup>.

Alguns autores acreditam que essa evolução desfavorável possa ser atribuída, pelo menos em parte, a algumas particularidades na apresentação clínico-laboratorial da nefrite lúpica no sexo masculino, tais como maior incidência de hipertensão arterial (M 37,4% vs. F 25,8%,  $p = 0,007$ ), consumo de complemento C3 (M 61,3% vs. F 48,1%,  $p = 0,026$ ) e positividade de anti-DNA (M 79,1% vs. F 69,6%,  $p = 0,069$ )<sup>7</sup>.

Outro aspecto relatado na literatura é a alta incidência de nefrite proliferativa. Em uma série com 191 pacientes (17% homens) atendidos na Cidade do México, Soto *et al* analisaram 16 biópsias de lúpicos do sexo masculino, encontrando 75% de classe IV e 25% de classe II<sup>8</sup>.

No entanto, esses achados também são controversos, valendo citar dois trabalhos. Mediante análise de 351 biópsias renais, Molina *et al* não encontraram diferenças entre os sexos quanto às classes histológicas de nefrite lúpica. A classe proliferativa difusa foi o achado em 64% dos homens e 68% das mulheres ( $p = 0,70$ )<sup>10</sup>. Pande *et al*, por sua vez, conduziram uma coorte retrospectiva na qual foram estudados 39 pacientes do sexo masculino e 243 do sexo feminino atendidos em um centro da Índia. O envolvimento renal foi encontrado em mais de 60% dos pacientes (sem diferença entre os sexos). São citados os resultados de 104 biópsias renais. O sexo feminino foi significativamente associado à maior incidência de consumo de complemento C3 (61,3 vs. 43,6,  $p < 0,025$ ) e nefrite proliferativa difusa (16,9 vs. 7,7,  $p < 0,05$ ). Vale ressaltar que as classes proliferativas (focal e difusa) foram encontradas em apenas 10,3% dos pacientes do sexo masculino submetidos à biópsia renal<sup>12</sup>.

Aspectos clínicos, laboratoriais, histológicos e prognósticos foram avaliados em interessante estudo realizado por Stoeher *et al* com 49 lúpicos do sexo masculino acompanhados por uma média de 6,2 anos em sete centros de Israel. O envolvimento renal foi encontrado em 67% dos pacientes. São citados os resultados de 19 biópsias renais (43% classe IV, 23% classe III e 14% classe V). Dentre os portadores de nefrite, 69,7% apresentavam proteinúria nefrótica e 21% tinham creatinina sérica  $> 3\text{mg/dL}$ . Apesar da apresentação clínica descrita, o curso destes pacientes foi considerado benigno com altas taxas de remissão completa (43%) e parcial (15%), e evolução para terapia renal substitutiva em apenas 9% dos casos. Durante o seguimento clínico, oito pacientes foram a óbito (em dois casos foi relatada etiologia primariamente renal e um caso apresentava etiologia presumida como renal associada a quadro infeccioso). As taxas de sobrevida geral após 10 e 15 anos foram de 79% e 68%, respectivamente. Vasculite e comprometimento do sistema nervoso central (psicose/crises convulsivas) foram associados à menor sobrevida ( $p < 0,05$ ). Os portadores de nefrite lúpica também apresentaram menor sobrevida, no entanto, não houve relevância estatística para considerar o envolvimento renal como um preditor ( $p > 0,05$ )<sup>13</sup>.

A mortalidade geral também foi avaliada pela coorte de Garcia *et al* (previamente citada), não sendo encontrada diferença significativa entre os sexos (M 4,1% vs. F 2,7%,  $p = 0,380$ )<sup>7</sup>.

## EXPERIÊNCIA DO NOSSO SERVIÇO

Apesar da alta prevalência e conseqüente relevância clínica, os estudos com nefrite lúpica no sexo masculino são escassos na literatura. A maior parte dos trabalhos citados acima tinha como objetivo identificar diferenças entre as manifestações sistêmicas de pacientes dos sexos masculino e feminino, não se focando no envolvimento renal. Existem poucas evidências que suportam a ocorrência de pior evolução da nefrite lúpica no sexo masculino. Além disso, pouco se sabe a respeito dos fatores fisiopatológicos subjacentes.

Recentemente foi realizado um estudo caso-controle retrospectivo em nosso serviço, tendo como objetivo comparar a evolução da nefrite lúpica em pacientes dos sexos masculino e feminino.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico ( $\geq 4$  critérios do *American College of Rheumatology*<sup>14,15</sup>); seguimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FM-USP) por período maior ou igual a seis meses; envolvimento renal comprovado por biópsia realizada entre 1999 e 2009. Foram excluídos pacientes com indicação dialítica durante a primeira avaliação da equipe.

A seleção dos possíveis controles foi realizada mediante um banco de dados de pacientes lúpicas do sexo feminino atendidas em nosso serviço e pré-selecionadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão relacionados acima.

O pareamento entre os grupos masculino e feminino (1:2) foi realizado mediante ordem randômica, tendo como critérios: a classe histológica (WHO<sup>16</sup>, ISN/RPS<sup>17</sup>), o *clearance* de creatinina inicial (estimado pelo MDRD simplificado<sup>18</sup>) e o tempo de seguimento.

Os pacientes foram tratados por médicos assistentes do nosso serviço, de acordo com os protocolos reconhecidos pela literatura.

Definimos desfecho primário como a duplicação da creatinina inicial e/ou ingresso em diálise (análise estatística realizada por curvas de Kaplan-Meier e teste *log-rank*). O desfecho secundário foi definido como a variação da taxa de filtração glomerular ocorrida anualmente ( $\Delta\text{TFG}/\text{anual}$ ), calculada pela diferença entre os *clearances* final e inicial ajustada para o tempo de seguimento de cada paciente.

Foram estudados 93 pacientes (31 masculinos:62 femininos), cujas características clínico-laboratoriais e histológicas iniciais (no momento da biópsia renal) estão descritas na tabela 27.1.

Notamos que os pacientes do sexo masculino apresentaram *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) renal significativamente superior, sugerindo a presença de nefrite lúpica com manifestações laboratoriais mais evidentes. As pacientes do sexo femi-

Tabela 27.1 – Características clínico-laboratoriais e histológicas dos pacientes estudados.

		Masculino	Feminino	p*
Classe histológica (n/%)	II	3 (9,7)	6 (9,7)	1,00
	IV	22 (71)	44 (71)	
	V	6 (19,3)	12 (19,3)	
Clearance de creatinina estimado pelo MDRD (mL/min/1,73m <sup>2</sup> , média/DP <sup>a</sup> )		62,5 (36,4)	60 (32,7)	0,82
Creatinina sérica (MG/dL, média/DP)		1,99 (1,30)	1,62 (1,21)	0,12
Tempo de seguimento (meses, média/DP)		44,2 (27,3)	39,9 (28)	0,46
Idade (anos, média/DP)		31 (12)	29 (10)	0,49
Proteinúria de 24 horas (g/dia, média/DP)		5,3 (4,7)	5,2 (3,1)	0,43
Albumina sérica (g/dL, média/DP)		2,3 (0,8)	2,5 (0,8)	0,15
C3 <sup>b</sup> (mg/dL, média/DP)		72,7 (40,1)	67,1 (39,4)	0,47
FAN (≥ 1:160, n/%)		22 (75,8)	47 (75,8)	1,00
Anti-DNA (n/%)		21 (76,7)	45 (73,7)	0,40
Hematúria <sup>c</sup> (> 15C/PC, n/%)		25 (80)	47 (75,8)	0,79
Hipertensão (n/%)		26 (92)	48 (78)	0,13
Inibidores da ECA (n/%)		20 (71)	52 (85)	0,15
Crescentes (n/%)		17 (55)	31 (50)	0,82
Fibrose intersticial (n/%)	≤ 30%	26 (86)	55 (90)	0,72
	> 30%	4 (11)	6 (10)	
SLEDAI <sup>d</sup> (média/DP)		16,6 (5)	19 (6)	0,05
SLEDAI renal <sup>e</sup> (média/DP)		10,8 (2,1)	8,9 (3,2)	0,004

\*Teste de Fisher e de qui-quadrado para variáveis categóricas; Mann-Whitney para variáveis contínuas não gaussianas. <sup>a</sup>DP = desvio padrão; <sup>b</sup>valor de referência para a fração C3 do complemento: 90-180mg/dL; <sup>c</sup>hematúria: > 15 células por campo<sup>19</sup>; <sup>d</sup>SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)<sup>20</sup>; <sup>e</sup>SLEDAI renal<sup>20</sup>.

nino, por sua vez, apresentaram maior SLEDAI, possivelmente associado à presença de atividade lúpica em outros órgãos ou sistemas.

A dose diária de prednisona e as doses cumulativas de metilprednisolona e ciclofosfamida utilizadas para o tratamento dos pacientes foram calculadas (Tabela 27.2).

Com relação ao desfecho primário (duplicação da creatinina inicial e/ou ingresso em diálise), não observamos diferença entre os grupos (M 19% vs. F 13, p = 0,62) (Fig. 27.1).

No entanto, os pacientes do sexo masculino apresentaram menor recuperação de TFG/anual quando comparados ao sexo feminino (M 0,3 IQR -9/+12 vs. F 7,6 IQR -3/+22mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano, p = 0,019). Esta diferença permaneceu significativa em uma regressão linear ajustada para as medidas iniciais de clearance, proteinúria, albumina e fração C3 do complemento (Tabela 27.3).

Nossos dados sugerem pior evolução da nefrite lúpica no sexo masculino quando comparado a pacientes do sexo feminino com características clínico-laboratoriais iniciais e tratamento semelhantes. A ausência de diferença significativa entre os grupos com relação ao desfecho primário poderia estar relacionada a algumas limitações do nosso estudo, tais como pequeno número de pacientes e tempo de seguimento limitado.

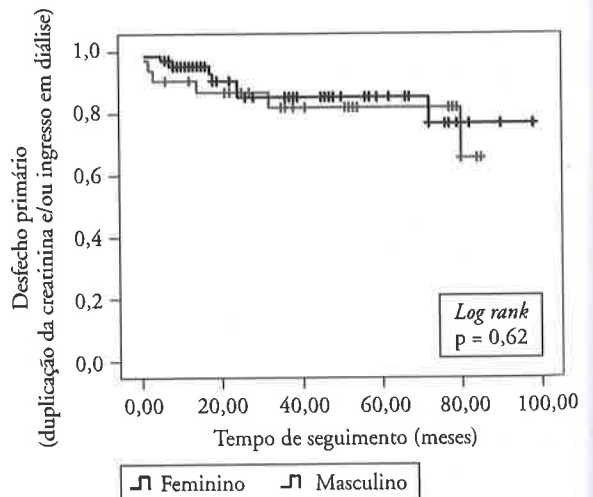


Figura 27.1 – Curva de Kaplan-Meier (desfecho primário).

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

As particularidades de apresentação clínica e progressão do lúpus eritematoso sistêmico nos sexos masculino e feminino sugerem uma contribuição de fatores genéticos e hormonais na fisiopatologia da doença.

Tabela 27.2 – Dose de imunossupressores utilizada para o tratamento dos pacientes.

	Masculino	Feminino	p*
Metilprednisolona (g, mediana/IQR <sup>a</sup> )	3,0 (2-5)	3,0 (1,5-3)	0,09
Ciclofosfamida (g, mediana/IQR)	9,6 (3-12,3)	4,8 (1,8-9,6)	0,06
Dose de prednisona/dia (mg/dL/dia, média/DP <sup>b</sup> )	18 (12)	23 (11)	0,08

\*Teste de Fisher e de qui-quadrado para variáveis categóricas; Mann-Whitney para variáveis contínuas não gaussianas; <sup>a</sup>IQR: intervalo interquartil; <sup>b</sup>DP = desvio padrão.

Tabela 27.3 – Modelos de regressão linear univariada e multivariada utilizando  $\Delta$ TFG/ano como variável dependente. Análise multivariada ajustada para as medidas iniciais de clearance, proteinúria, albumina e fração C3 do complemento.

	Beta	Se	IC 95%		P
Sexo (M = 0, F = 1)	-12,43	5,21	-22,78	-2,08	0,02
	Beta	Se	IC 95%		P
Sexo (M = 0, F = 1)	-10,63	4,99	-20,56	-0,70	0,04
Clearance de creatinina	-0,30	0,07	-0,44	-0,16	< 0,0001
Proteinúria	-0,42	0,72	-1,85	1,01	0,56
Albumina sérica	0,79	3,26	-5,68	7,27	0,81
C3	-0,05	0,06	-0,17	0,07	0,44

M = masculino; F = feminino.

Acredita-se que os hormônios sexuais possam afetar o sistema imune por meio de diversas vias, tais como a regulação na expressão de autoantígenos e na transcrição de genes de citocinas. Essa questão foi previamente explorada em modelos animais de doença autoimune, tais como as espécies de ratos *New Zealand White/Black*<sup>21-27</sup>. No entanto, a maior parte destes modelos apenas ajuda a explicar a predileção do lúpus eritematoso sistêmico pelo sexo feminino e algumas particularidades na sua apresentação clínica. Experimentos com estes animais evidenciam que a castração precoce, seguida de tratamento com estrógeno, está associada à piora da doença. A castração seguida de terapia com testosterona, por sua vez, aumenta a sobrevivência dos animais. Em animais do sexo masculino, a castração ou uso de estrógeno são associados a uma mortalidade mais precoce<sup>25-27</sup>. O período gestacional, por sua vez, é marcado por um aumento nos níveis de estrógenos e progesterona, que promoveriam uma resposta Th2 em detrimento da Th1. A subsequente liberação de citocinas anti-inflamatórias seria um estímulo para a produção de anticorpos, justificando a piora de atividade da doença durante a gestação e período periparto<sup>24</sup>.

No entanto, existe outra espécie de ratos (BXSB – *derived from the C57BL/6 and satin beige mouse*) na qual a doença parece estar associada ao cromossomo Y. Nestes animais, a administração de esteroides sexuais ou a castração pré-puberal não altera significativamente o curso da doença, reforçando a hipótese de mecanismo fisiopatológico não mediado por hormônios<sup>25-27</sup>. O transplante de células da medula óssea de ratos doentes, por sua vez, é capaz de induzir o desenvolvimento da doença autoimune em ratos previamente saudáveis<sup>6-9,24</sup>.

No âmbito clínico, a maior parte dos estudos com pacientes lúpicos de ambos os sexos tem encontrado níveis normais de estrógenos. Acredita-se que o metabolismo destes compostos possa estar alterado, favorecendo a formação de compostos mais feminilizantes. Uma alteração frequentemente citada na literatura é o padrão de hidroxilação da estrona com formação predominante de 16 $\alpha$ -hidroxiestrona, composto que parece apresentar propriedades específicas responsáveis por alterações na função imune<sup>24-26</sup>.

Estudos com pacientes lúpicos do sexo masculino têm evidenciado níveis normais de andrógenos e uma relação estrógeno/andrógeno normal ou minimamente elevada. Alguns trabalhos evidenciam um aumento de LH e FSH<sup>20,25</sup>. No entanto, ainda não há estudos conclusivos quanto à função *in vivo* destes hormônios. Finalmente, deve ser mencionado que famílias de pacientes lúpicos do sexo masculino, configurando um padrão de acometimento que se assemelha ao que é observado no modelo BXSB, já foram descritas na literatura<sup>24,25</sup>.

A discussão a respeito da fisiopatologia envolvida é fundamental para a definição de novas possibilidades de intervenção terapêutica. Os achados de níveis séricos reduzidos de andrógenos em pacientes do sexo feminino, por exemplo, motivaram a proposta de terapia de reposição hormonal. Os achados recentes, no entanto, não são animadores. Em 2007, foi publicada uma meta-análise dos estudos clínicos (*trials* randomizados controlados) que envolveram o uso de deidroepiandrosterona (DHEA) em pacientes lúpicos quando comparada ao placebo. Concluiu-se que o uso de DHEA não está associado à melhora importante na atividade da doença. A reposição de andrógenos pode levar a um maior bem-estar



geral, à custa de alguns efeitos colaterais como acne, alterações no ciclo menstrual e na distribuição de pelos. Até o momento, sua eficácia e segurança ainda não estão bem estabelecidas e esta terapia não deve ser recomendada rotineiramente<sup>20,25-28</sup>.

## CONCLUSÃO

A nefrite é uma complicação comum, acometendo mais de 60% dos pacientes lúpicos do sexo masculino. Estes pacientes parecem apresentar pior evolução renal quando comparados a pacientes do sexo feminino. A existência de fatores que influenciem negativamente a progressão da nefrite lúpica em homens ainda não é bem estabelecida e precisa ser mais bem estudada, visando às possíveis intervenções terapêuticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002; 11: 722-729.
2. Font J, Pallares L, Cervera R *et al.* Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
3. Ho CT, Mok CC, Lau CS, Wong RW. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-440.
4. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult-and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 866-872.
5. Wallace DJ. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1997, pp 627-633.
6. Buyou JP, Wallace DJ. The endocrine system use of exogenous estrogens and the urogenital tract. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1997, pp 817-834.
7. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI *et al.* Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14: 938-946.
8. Soto ME, Vallejo M, Guillen F *et al.* Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 713-721.
9. Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990; 17: 220-224.
10. Molina JF, Drenkard C, Molina J *et al.* Systemic lupus erythematosus in males: a study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 124-130.
11. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M *et al.* Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus. XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 622-630.
12. Pande I, Malaviya AN, Sekharan NG *et al.* SLE in Indian men: analysis of the clinical and laboratory features with a review of the literature. *Lupus* 1994; 3: 181-186.
13. Stohoefer ZM, Geltner D, Rider A, Bentzich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 233-240.
14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
15. Hochberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
16. Churg J, Sobin LH. Renal disease: classification and atlas of glomerular disease, Igaku-Shoin: Tokyo, 1982.
17. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
18. 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.
19. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ *et al.* Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 467-473.
20. 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.
21. Yoshida S, Castles JJ, Gershwin ME. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 224-242.
22. Carlsten H, Tarkowski A. Histocompatibility complex gene products and exposure to estrogen: two independent disease accelerating factors in murine lupus. *Scand J Immunol* 1993; 38: 341-347.
23. Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS *et al.* Effect of castration and sex hormone treatment on survival anti-nucleic acid antibodies and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. *J Exp Med* 1978; 147: 1568-1583.
24. Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS *et al.* Delayed androgen treatment prolongs survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1979; 63: 902-911.
25. Lahita RG. The influence of sex hormones on the disease systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 1986; 9: 305-314.
26. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 352-356.
27. Lahita RG. Sex Hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 951-968.
28. Crosbie D, Black C, McIntyre L *et al.* Dehydroepiandrosterone for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; 4: CD005114.



# IMPACTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA SOBREVIDA A LONGO PRAZO

Mariana Batista Pereira  
Regina Célia R. Moraes Abdulkader



## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda é uma síndrome que ocorre em múltiplas situações clínicas apresentando definições diversas que variam desde mínimas alterações da creatinina plasmática até anúria ou necessidade de diálise<sup>1,2</sup>. A incidência da insuficiência renal aguda oscila entre 5 e 31% em pacientes hospitalizados, dependendo da definição utilizada e do contexto clínico do paciente (local de internação, tipo de hospital, doença de base, presença de comorbidades)<sup>3</sup>.

Estudos mostram que a incidência de insuficiência renal aguda está aumentando e, mais recentemente, sua mortalidade tem diminuído<sup>4,5</sup>. Sua incidência aumentou de 60 para 500 episódios por 100.000 pacientes-ano na última década<sup>6</sup>. Provavelmente isto reflete maior atenção ao diagnóstico com a uniformização dos conceitos e uma definição mais sensível após o surgimento dos critérios de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Lost e End-stage renal function*) e AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)<sup>1</sup>. O suporte mais agressivo aos doentes graves e a melhora no tratamento de doenças crônicas aumentam a sobrevivência desses pacientes, fazendo com que possam sofrer o impacto de novas medicações e de novas técnicas diagnósticas potencialmente nefrotóxicas<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), aproximadamente 17 milhões de internações ao ano são complicadas por um episódio de insuficiência renal aguda, resultando em custos adicionais de US\$ 10 bilhões<sup>6</sup>.

Apenas recentemente está sendo observado um declínio na taxa de mortalidade intra-hospitalar atribuída à insuficiência renal aguda<sup>5</sup>. Comparando a mortalidade dos pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que desenvolveram insuficiência renal

aguda, Abdulkader *et al*, em trabalho não publicado, encontraram taxas de mortalidade de 54,8%, 57,9% e 53,6% ( $p = 0,018$ ) entre os períodos de 1997 a 1999, 2000 a 2002 e 2003 a 2005, respectivamente.

Xue *et al* analisaram os dados oficiais de internações no período de 1992 a 2001, cuja causa era insuficiência renal aguda para verificar sua incidência e mortalidade. Os autores observaram aumento na sua incidência de 11% ao ano, porém uma queda na mortalidade em 90 dias: as taxas de mortalidade em 1992 e 2001 foram, respectivamente, 38,8 e 32,2% nos portadores de insuficiência renal aguda em geral e de 45,7 e 44,8% para pacientes com insuficiência renal aguda dialítica<sup>7</sup>.

Analisando também dados de internação no período de 1988 a 2002, Waikar *et al* mostraram aumento na incidência de insuficiência renal aguda e queda na sua mortalidade de 40,4% em 1988 para 20,3% em 2002. Para os pacientes que necessitaram de diálise, a mortalidade caiu de 41,3% para 28,1% no mesmo período<sup>5</sup>.

Avaliando dados referentes à internação em unidade de terapia intensiva, Bagshaw *et al* relataram um aumento na incidência de insuficiência renal aguda anual de 2,8% entre 1996 e 2005 e redução de sua mortalidade em 3,4% ao ano<sup>8</sup>.

Apesar dos avanços terapêuticos e das novas modalidades de diálise, a mortalidade intra-hospitalar dos portadores de insuficiência renal aguda internados em unidade de terapia intensiva permanece elevada (45-70%)<sup>3,9-12</sup>. Já foi demonstrado que os pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda apresentam pior prognóstico a curto prazo do que aqueles que mantêm estável a função renal, sendo a insuficiência renal aguda considerada um preditor independente de óbito intra-hospitalar<sup>9,13-16</sup>. Mesmo pequenas alterações da creatinina plasmática estão relacionadas à maior mortalidade<sup>17</sup>. Tradicional-

mente, os estudos realizados em pacientes graves com insuficiência renal aguda restringem-se à avaliação da mortalidade intra-hospitalar e da recuperação da função renal durante o período da internação, considerando desta forma a insuficiência renal aguda um evento agudo e autolimitado<sup>18,19</sup>.

Porém, estudos experimentais mostram que a insuficiência renal aguda causa dano permanente na microvasculatura renal e consequentemente anormalidades na função e estrutura renal<sup>20,21</sup>. Em modelo de isquemia-reperfusão em ratos realizado por Basile *et al* foi notado defeito de concentração urinária por tempo prolongado e proteinúria progressiva nos animais submetidos à lesão renal se comparados com controles. Análise histológica mostrou túbulos renais normais nas semanas quatro e oito após a lesão, mas houve desenvolvimento de fibrose tubulointersticial na semana 40. Também foi notada redução de 30 a 50% na densidade de capilares peritubulares na porção interna da medula externa em 4, 8 e 40 semanas se comparado com controles sem insuficiência renal aguda<sup>20</sup>. Spurgeon-Pechman *et al* mostraram que ratos com lesão pós-isquêmica apresentam defeitos no manejo de sódio e estão mais propensos ao desenvolvimento de hipertensão arterial<sup>21</sup>. Por meio de vias inflamatórias e fibróticas, a lesão renal residual pode evoluir para dano renal progressivo, predispondo o surgimento ou piora da hipertensão arterial, desenvolvimento de proteinúria e queda na filtração glomerular<sup>6,22</sup>.

Moyses Neto *et al* avaliaram a biópsia renal de 11 pacientes com necrose tubular aguda e 19 com necrose tubular aguda após transplante renal e verificaram persistência de marcadores de fibrose nos pacientes que apresentaram atraso na recuperação da função renal<sup>23</sup>.

Como o desenvolvimento de insuficiência renal aguda é um evento comum em pacientes internados, sua incidência está aumentando e sua mortalidade diminuindo, mais pacientes estão recebendo alta após um episódio dessa doença<sup>2,24</sup>. O reconhecimento do impacto que um episódio de insuficiência renal aguda tem no prognóstico a longo prazo impõe a necessidade de identificar os pacientes que apresentam maior risco de seqüela<sup>6</sup>. É fundamental conhecer a evolução da insuficiência renal aguda a longo prazo para planejarmos o acompanhamento dos sobreviventes e tentarmos minimizar suas complicações<sup>2</sup>.

## MORTALIDADE A LONGO PRAZO

A associação entre insuficiência renal aguda e mortalidade intra-hospitalar é bem documentada, porém sua relação com mortalidade a longo prazo tem recebido menos atenção, provavelmente devido à aparente reversibilidade da insuficiência renal aguda medida pela diminuição da creatinina plasmática ou pela descontinuação do tratamento dialítico<sup>6</sup>.

Como a insuficiência renal aguda está frequentemente associada a outras morbidades, a mortalidade dos seus portadores pode permanecer elevada mesmo após a re-

cuperação da função renal<sup>20</sup>. A maioria dos estudos que comparou a mortalidade a longo prazo após a insuficiência renal aguda incluiu poucos pacientes, alguns possuem viés de seleção, não a separam de insuficiência renal crônica agudizada, não possuem grupo controle adequado ou analisaram apenas poucos fatores relacionados à mortalidade<sup>11,18,25,26</sup>.

Liano *et al* acompanharam durante seis meses a 22 anos (média 7,2 anos) 177 pacientes que haviam desenvolvido insuficiência renal aguda e compararam sua sobrevivência com a da população de Madri. Esses autores mostraram menor expectativa de vida nos sobreviventes à insuficiência renal aguda, sendo fatores preditores de má evolução: sexo masculino, idade avançada por ocasião da insuficiência renal aguda, presença de comorbidades e causa clínica da insuficiência renal aguda<sup>18</sup>. Cabe salientar que foram excluídos os pacientes com disfunção renal prévia.

Gupta *et al* avaliaram 9.067 pacientes que foram submetidos à intervenção coronariana percutânea e compararam a sobrevivência dos pacientes que evoluíram com insuficiência renal aguda (definida como elevação da creatinina plasmática > 1mg/dL após o procedimento) com à daqueles que mantiveram a função renal estável. A sobrevivência dos pacientes que tiveram insuficiência renal aguda foi de 70,3%, 64,2% e 42,3%, respectivamente, em 1, 2 e 3 anos, comparada com 93,6%, 90,7% e 81,8% nos pacientes controles sem insuficiência renal aguda ( $p < 0,001$ ). Após ajuste para outras variáveis, a presença de insuficiência renal aguda esteve associada a risco de óbito a longo prazo de 1,77<sup>27</sup>.

Em pacientes internados com infarto agudo do miocárdio, Parikh *et al* mostraram existir uma relação forte e independente entre a gravidade da insuficiência renal aguda e a mortalidade em 10 anos. Mesmo após ajuste para outras variáveis, a insuficiência renal aguda leve (definida como elevação da creatinina plasmática de 0,3 a 0,4mg/dL) aumentou em 15% o risco de óbito em 10 anos, a moderada (aumento da creatinina plasmática de 0,5 a 1mg/dL) em 23% e a grave (elevação da creatinina plasmática > 1mg/dL) em 33%. A relação entre insuficiência renal aguda e mortalidade foi comparável a outros indicadores de risco pós-infarto agudo do miocárdio, sendo que a insuficiência renal aguda grave conferiu aumento no risco de morte similar a preditores clássicos como fração de ejeção do ventrículo esquerdo baixa, presença de *diabetes mellitus*, anemia e insuficiência renal crônica<sup>28</sup>.

Em recente revisão sistemática, Coca *et al* concluíram que os pacientes que sobreviveram a um episódio de insuficiência renal aguda apresentam maior taxa de mortalidade a longo prazo e mais eventos adversos do que outros pacientes internados que não a desenvolveram. Com o aumento da gravidade da insuficiência renal aguda, esta associação tornou-se mais forte, porém maior mortalidade a longo prazo também foi observada nos casos de insuficiência renal aguda rapidamente revertida. Esta relação não implica necessariamente causalidade,

pois os pacientes com insuficiência renal aguda geralmente são mais graves do que os controles e esta muitas vezes ocorre como complicação da falência de múltiplos órgãos. Entretanto, nos estudos que realizaram análise multivariada, a associação entre insuficiência renal aguda e mortalidade foi tão ou mais forte do que com os outros fatores de risco bem reconhecidos, como *diabetes mellitus*, insuficiência vascular periférica e doença pulmonar obstructiva crônica<sup>6</sup>.

Wald *et al*, em estudo retrospectivo de coorte utilizando informações do sistema de saúde de Ontário (Canadá), compararam a mortalidade após três anos de 3.789 adultos internados com insuficiência renal aguda dialítica de 1996 a 2006 com 13.598 pacientes que não apresentaram insuficiência renal aguda. Esses autores, contrariamente ao resultado de outros, não encontraram diferença na mortalidade dos dois grupos mesmo após pareamento para diversas comorbidades (inclusive a presença de insuficiência renal crônica)<sup>29</sup>. No entanto, o estudo foi retrospectivo e utilizou os o código internacional de doenças (CID) para constituir os dois grupos, o que pode ter causado erro na classificação da exposição. Dados administrativos como os utilizados por esses autores são pouco sensíveis para identificar insuficiência renal crônica, a sensibilidade relatada é menor de 25% e não diferenciam seu estágio. Assim, apesar de os grupos apresentarem proporções similares de portadores de insuficiência renal crônica, não é possível afirmar que a função renal dos grupos era semelhante<sup>24</sup>.

Com respeito ao desfecho a longo prazo, o aumento da mortalidade atribuída à insuficiência renal aguda persiste mesmo após a alta hospitalar. Entretanto, a causa específica do óbito não foi bem documentada e não se sabe a contribuição de outras comorbidades<sup>2</sup>.

Em estudo preliminar ainda não publicado, os autores encontraram como causas principais de mortalidade tardia em sobreviventes à insuficiência renal aguda doenças cardiovasculares em 27% e infecciosas em 16%. O óbito ocorreu em média após  $162 \pm 52$  dias da alta hospitalar.

Há suporte biológico para a associação causal entre insuficiência renal aguda e mortalidade a longo prazo: estudos experimentais mostraram que a insuficiência renal aguda pode causar lesão em outros órgãos como coração (apoptose)<sup>22</sup>, pulmão (perda da integridade vascular pulmonar)<sup>30</sup>, além do próprio rim (fibrose)<sup>20,21</sup>. Apesar da reversibilidade clínica da insuficiência renal aguda, com o retorno da creatinina plasmática a valores basais, ela pode provocar lesão permanente em outros órgãos e desta forma influenciar na sobrevivência. Se a insuficiência renal aguda for causalmente associada à maior mortalidade a longo prazo e não simplesmente um marcador de riscos não mensuráveis, o mecanismo mais provável deve ser a progressão para insuficiência renal crônica. Porém, para avaliar esta relação seria necessário comparação com grupo controle sem insuficiência renal aguda, e a maioria dos estudos realizados é retrospectivo e unicêntrico<sup>2,6</sup>.

Geralmente, considera-se que os pacientes com função renal prévia normal que desenvolvem insuficiência renal aguda durante internação e sobrevivem à hospitalização irão recuperar sua função renal<sup>2,31</sup>. Os dados avaliando o impacto da insuficiência renal aguda na evolução para insuficiência renal crônica são poucos e controversos<sup>2,4</sup>.

A maioria dos estudos considera recuperação da função renal a não dependência de diálise na alta hospitalar. O mais importante engano desta definição é a inclusão apenas de pacientes que necessitaram de tratamento dialítico e a definição de recuperação da função renal sem a real medida da filtração glomerular. É importante citar que, pelo critério de RIFLE, a recuperação total da função renal é definida como o retorno ao estágio prévio, e a parcial como alteração permanente na classificação de RIFLE sem necessidade de tratamento dialítico. Pacientes dependentes de diálise por mais de três meses após a insuficiência renal aguda são considerados renais crônicos estágio 5<sup>31</sup>.

A definição de função renal prévia ou basal também difere entre os estudos. Idealmente, ela deve refletir a função renal em um estado estável prévio à internação. A maioria dos estudos não analisa este dado e considera a função renal basal a creatinina plasmática no momento da internação, mas esta pode refletir o efeito do processo patológico prévio à internação ou seu início<sup>31</sup>. O ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) sugere o uso de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) para o cálculo da filtração glomerular basal e considerar normal se maior que 60mL/min<sup>31</sup>.

Estudos recentes mostram que entre 10 e 30% dos pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda dialítica permanecem em tratamento dialítico na alta hospitalar<sup>2</sup>. Em 2005, o estudo de uma coorte internacional, incluindo mais de 1.700 pacientes com insuficiência renal aguda internados em unidade de terapia intensiva, mostrou que 13,8% dos sobreviventes continuavam dependentes de diálise no momento da alta hospitalar<sup>32</sup>. Bagshaw *et al* avaliaram a recuperação da função renal em uma coorte de 240 doentes que desenvolveram insuficiência renal aguda dialítica, e observaram que 32% dos sobreviventes permaneciam em diálise na alta hospitalar e 22% após um ano<sup>26</sup>. Este estudo incluiu mais pacientes com disfunção renal prévia do que o anterior (45% vs. 30%), o que pode explicar o maior encontro de dependência de diálise no momento da alta hospitalar: 32% vs. 14%<sup>31</sup>.

O estudo já citado de Wald *et al* encontrou que, em três anos de seguimento após a alta hospitalar no grupo que havia tido insuficiência renal aguda, a frequência de insuficiência renal crônica estágio 5 foi de 2,63/100 pessoas/ano, bem maior do que a encontrada no grupo de pacientes sem insuficiência renal aguda: 0,91/100 pessoas/ano<sup>29</sup>.

Apesar de a dependência de diálise ser um fator prognóstico importante, não deve ser o único desfecho valorizado. É importante avaliar a recuperação da função renal independentemente da necessidade de diálise<sup>2,29</sup>.



Schiffel acompanhou prospectivamente 425 pacientes com insuficiência renal aguda dialítica secundária à necrose tubular aguda. No momento da alta hospitalar, o valor da creatinina plasmática era  $< 1,3\text{mg/dL}$  em 57% dos pacientes, estava entre 1,3 e  $3\text{mg/dL}$  em 33% e em 10% estava entre 3 e  $6\text{mg/dL}$ . Um ano após a alta apenas um paciente tinha evoluído para insuficiência renal crônica estágio 5. Esta alta taxa de recuperação da função renal pode ser atribuída ao fato de que todos os pacientes antes da insuficiência renal aguda tinham função renal normal definida como creatinina plasmática  $< 1,3\text{mg/dL}$  ou filtração glomerular estimada  $> 90\text{mL/min}^{33}$ .

Lo *et al* avaliaram, de 1996 a 2003, 343 pacientes com filtração glomerular prévia à internação maior que  $45\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$  sobreviventes a uma insuficiência renal aguda dialítica e os compararam a 3.430 pacientes que não apresentaram insuficiência renal aguda. Durante um acompanhamento equivalente a 10.344 pessoas/ano, 322 pacientes progrediram para perda de função renal, destes, 281 apresentavam filtração glomerular  $< 30\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$  e 41 eram dependentes de diálise. A taxa de progressão para insuficiência renal crônica foi de  $47,9/100$  pessoas/ano no grupo insuficiência renal aguda e  $1,7/100$  pessoas/ano no grupo sem essa doença. Todos os casos de insuficiência renal crônica estágio 5 ocorreram no grupo insuficiência renal aguda. Na análise multivariada, após controle para possíveis fatores de confusão, foi mostrado que um episódio de insuficiência renal aguda dialítica estava associado a um aumento de 28 vezes no risco de progressão para insuficiência renal crônica. Uma análise estatística secundária mostrou que um episódio de insuficiência renal aguda dialítica aumentava em 2,3 vezes a mortalidade a longo prazo<sup>34</sup>.

Em estudo retrospectivo que incluiu 187 pacientes que sobreviveram a um episódio de insuficiência renal aguda por necrose tubular aguda (excluído portadores prévios de insuficiência renal crônica estágios 4 e 5), Pontes *et al* avaliaram a função renal após 10 anos. Dos pacientes estudados, 65% eram portadores de insuficiência renal crônica estágio 3 previamente à internação. A recuperação da função renal (retorno ao estágio prévio de insuficiência renal crônica) foi encontrada em 38,4% dos pacientes na alta hospitalar e em 20,3% durante o acompanhamento. Ao final do estudo, 61,2% dos pacientes tinham algum grau de disfunção renal, mas apenas dois (1,1%) estavam em programa regular de diálise. Foi notado que, após 10 anos, tanto os pacientes com função renal prévia normal (40%), quanto os portadores de insuficiência renal crônica prévia (37%) passaram a ser classificados em um estágio mais avançado de insuficiência renal crônica. A idade mais alta na insuficiência renal aguda, a presença de comorbidades e a filtração glomerular na alta hospitalar estiveram associadas à progressão para insuficiência renal crônica. Durante o acompanhamento, morreram mais pacientes com insuficiência renal crônica prévia (71 *vs.* 44,3%,  $p = 0,001$ )<sup>4</sup>.

Liano *et al* acompanharam 177 pacientes sobreviventes à necrose tubular aguda, com função renal prévia

normal. A função renal foi avaliada em 58 dos 82 pacientes vivos após um tempo médio de 11,9 anos. Ao final do estudo, 80% dos pacientes apresentavam recuperação funcional completa (definida como creatinina plasmática  $< 1,4\text{mg/dL}$ ); 15% tinham insuficiência renal crônica leve; 3,5%, insuficiência renal crônica moderada; e apenas um paciente (1,7%) realizava hemodiálise. Neste estudo, a sobrevida a longo prazo foi melhor entre aqueles que haviam recuperado completamente a função renal já na alta hospitalar do que os que estavam somente parcialmente recuperados (sobrevida em 10 anos 60% *vs.* 43%)<sup>18</sup>.

Abdulkader *et al* acompanharam 18 pacientes com necrose tubular aguda comprovada por biópsia renal e observaram que apenas 39% apresentaram recuperação total da função renal definida como taxa de filtração glomerular  $> 90\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ . A recuperação completa ocorreu em média após  $37 \pm 14$  meses após a necrose tubular aguda e a parcial após  $54 \pm 22$  meses (sem diferença estatística nos resultados). Os fatores associados com a recuperação incompleta foram gravidade da insuficiência renal aguda (presença de oligúria e pico de creatinina plasmática mais alto) e intensidade das lesões tubulointersticiais à biópsia renal<sup>35</sup>.

Os achados sugerem que a história natural da função renal após um episódio de insuficiência renal aguda provavelmente apresenta duas fases diferentes: durante o primeiro ano, a função renal melhora, e após, mantém-se estável ou declina ao longo dos anos. Este achado foi semelhante em pacientes com função renal prévia normal ou insuficiência renal crônica<sup>4</sup>.

Outro ponto importante é a potencial influência do tipo e dose de diálise na recuperação da função renal. Apesar da evolução das técnicas de diálise, com o advento de membranas de alto fluxo biocompatíveis e a prescrição de maiores doses de diálise, nem a modalidade nem a dose parece ter associação forte com a recuperação da função renal. Não houve diferença nas taxas de dependência de diálise em relação ao método em quatro diferentes estudos randomizados e duas meta-análises. A dose também não parece ter influência decisiva na recuperação<sup>31</sup>.

Quando se refere à recuperação da função renal, em geral considera-se apenas a filtração glomerular. No entanto, mesmo com filtração glomerular normal, podem persistir defeitos na função tubular. Daher *et al* acompanharam 35 pacientes com insuficiência renal aguda secundária à leptospirose durante seis meses e observaram recuperação completa da filtração glomerular, redução da proteinúria, normalização da fração de excreção de sódio e potássio em todos os pacientes, porém a capacidade de concentração urinária permanecia comprometida nos portadores de insuficiência renal aguda mais grave<sup>36</sup>.

Uma pergunta que está sendo feita nos anos mais recentes é: quantos dos pacientes que entram em diálise crônica têm como possível causa a insuficiência renal aguda?

Como já referido, Waikar *et al* mostraram aumento na incidência de insuficiência renal aguda entre 1988 e 2002 de 61 para 288 casos por 100.000 habitantes. O



número anual de sobreviventes à insuficiência renal aguda dialítica aumentou de 2,4 para 19,4 por 100.000 habitantes. Eles estimaram aumento na incidência anual de insuficiência renal crônica estágio 5 entre os sobreviventes de 0,4 para 4,9 por 100.000 habitantes entre 1998 e 2002<sup>3</sup>. Neste mesmo período, a incidência global de insuficiência renal crônica estágio 5 na população dos EUA aumentou de 16 para 34 por 100.000 habitantes<sup>31</sup>. Dessa forma, a incidência de insuficiência renal crônica estágio 5 atribuída aos sobreviventes à insuficiência renal aguda pode ser de até 25%. Esta taxa pode colocar a ausência de recuperação renal após a insuficiência renal aguda ou a recuperação parcial como uma das mais importantes causas de insuficiência renal crônica estágio 5 nos EUA, similar ao *diabetes mellitus* e à hipertensão arterial sistêmica (5,2 e 4,8 pessoas/ano respectivamente)<sup>31</sup>.

Apesar de hipertensão arterial sistêmica e proteinúria serem fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica, não existem dados conclusivos a longo prazo sobre a incidência destes fatores na população que sobrevive à insuficiência renal aguda<sup>2</sup>.

Reconhecer quais são os pacientes com insuficiência renal aguda com maior risco de evoluir para insuficiência renal crônica poderá ajudar a programar o acompanhamento a longo prazo com o nefrologista<sup>4,31</sup>. Em pacientes com risco significativo de progressão para insuficiência renal crônica, apesar da recuperação inicial, o efeito do uso de medicações para retardar essa progressão poderá ser avaliado e comparado em diferentes estudos. Considerando o impacto da insuficiência renal crônica na doença cardiovascular e o risco de progressão para insuficiência renal crônica estágio 5, o acompanhamento após a alta hospitalar poderá ser planejado para os sobreviventes à insuficiência renal aguda<sup>4,31</sup>.

## CONCLUSÃO

Para os sobreviventes a um episódio de insuficiência renal aguda, o risco de mortalidade a longo prazo permanece alto. Certamente, os pacientes que desenvolveram insuficiência renal aguda apresentam risco elevado de desenvolver insuficiência renal crônica, e estes pacientes deveriam ser seguidos para a progressão da doença renal e desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica ou proteinúria. O impacto da insuficiência renal crônica consequente à insuficiência renal aguda tem sido subvalorizado. A insuficiência renal crônica é um fator de risco independente reconhecido para mortalidade, eventos cardiovasculares e aumento da taxa de hospitalização na população geral. Por isso, não devemos nos preocupar apenas com a dependência de diálise nos sobreviventes à insuficiência renal aguda, mas também com a progressão para insuficiência renal crônica. Devido à incidência crescente de insuficiência renal aguda e à melhora dos cuidados intensivos e das novas técnicas de diálise, provavelmente presenciaremos um aumento crescente na incidência de insuficiência renal crônica consequente a insuficiência renal aguda<sup>2</sup>.

A insuficiência renal aguda não pode mais ser vista como um evento transitório e autolimitado. Atualmente, apenas uma minoria dos doentes que sobreviveram à insuficiência renal aguda é acompanhada pelo nefrologista ou avaliada para a presença de doença renal subclínica ou fatores de risco para insuficiência renal crônica. A mudança deste panorama e a instituição de medidas preventivas precoces como controle restrito da pressão arterial ou o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderá reduzir o risco de progressão para insuficiência renal crônica após um episódio de insuficiência renal aguda. É fundamental prevenir o desenvolvimento de insuficiência renal crônica nos sobreviventes à insuficiência renal aguda para reduzir a mortalidade elevada desta população<sup>34</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV *et al*. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
2. Goldenberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chron Kidney Dis* 2008; 15: 297-307.
3. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F *et al*. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med* 2002; 113: 456-461.
4. Ponte B, Felipe C, Muriel A *et al*. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3859-3866.
5. Waikar SS, Curhan GC, Wald R *et al*. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-1150.
6. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG *et al*. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961-973.
7. Xue JL, Daniels F, Star RA *et al*. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-1142.
8. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 2007; 11: R68.
9. Chertow GM, Shihansien CL, Cleary PD *et al*. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1505-1511.
10. Liano F, Gallego A, Pascual J *et al*. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993; 63: 21-23.
11. Frost L, Pedersen RS, Bentzen S *et al*. Short and long term outcome in a consecutive series of 419 patients with acute dialysis-requiring renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 453-462.
12. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE *et al*. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348.
13. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494.
14. Clermont G, Acker CG, Angus DC *et al*. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int* 2002; 62: 986-996.
15. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM *et al*. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 904-909.
16. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD *et al*. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200.

17. Praughta ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 265-270.
18. Liano F, Felipe C, Tenório MT *et al*. Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int* 2007; 71: 679-686.
19. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 561-566.
20. Basile DP, Donohoe D, Roethe K *et al*. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F887-F899.
21. Spurgeon-Pechman KR, Donohoe DL, Mattson DL *et al*. Recovery from acute renal failure predisposes hypertension and secondary renal disease in response to elevated sodium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F269-F278.
22. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1549-1558.
23. Moyses Neto M, Costa RS, Volpini RA *et al*. Interstitial alterations in renal cortex in acute tubular necrosis (ATN) post-renal transplantation and in patients with ATN not related to renal transplant. *Clin Transplant* 2004; 18: 156-165.
24. Waikar SS, Winkelmayer WC. Chronic on acute renal failure long term implications of severe kidney injury. *JAMA* 2009; 302: 1227-1229.
25. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE *et al*. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 338-343.
26. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ *et al*. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005; 9: 700-709.
27. Gupta R, Gurm HS, Bhatt DL *et al*. Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 442-448.
28. Parikh CR, Coca SG, Wang Y *et al*. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 987-995.
29. Wald R, Quinn RR, Luo J *et al*. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179-1185.
30. Kramer AA, Postler G, Salhab KF *et al*. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999; 55: 2362-2367.
31. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 660-665.
32. Uchino S, Kellum JA, Belomo R *et al*. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
33. Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1248-1252.
34. Lo JL, Go AS, Chertow GM *et al*. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76: 893-899.
35. Abdulkader RCRM, Liborio AB, Malheiros DMAC. Histological features of acute tubular necrosis in native kidneys and long-term renal function. *Ren Fail* 2008; 30: 667-673.
36. Daher EDE, Zanetta DMT, Abdulkader RCRM. Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: 8-14.

## GLOMERULOPATIA ESQUISTOSSOMÓTICA

Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Lucila Maria Valente



## INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma infecção parasitária que afeta 200 milhões de pessoas no mundo e está diretamente relacionada a 20.000 mortes anuais.

Apenas cinco das 19 espécies de *Schistosoma* são patogênicas para o homem: *S. japonicum*, *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*. Contudo, há três espécies principais de *Schistosoma* responsáveis pela morbidade em humanos, quais sejam: *S. haematobium*, *S. japonicum* e *S. mansoni*. No Brasil e na América do Sul, ocorre infestação pelo *S. mansoni*; os demais são encontrados em outras áreas do globo terrestre, principalmente na África e países do oriente asiático<sup>1,2</sup>.

O *S. japonicum* causa principalmente fibrose e calcificações do trato urinário, levando a obstruções, refluxo, infecções e formações de cálculos, que resultam em nefrite intersticial, com conseqüente disfunção tubular e doença renal crônica. As lesões vesicais causadas por este parasita são precursoras de lesões neoplásicas da bexiga.

O *S. haematobium* e o *S. mansoni* podem levar à doença glomerular por meio da formação de imunocomplexos com antígenos do intestino dos vermes adultos, que se depositam nos glomérulos. Há cinco classes principais de glomerulonefrites associadas à infestação pelo *S. haematobium* e pelo *S. mansoni*, sendo três delas glomerulonefrites proliferativas (exsudativa, membranoproliferativa e mesangioproliferativa), e as demais são a glomerulosclerose segmentar e focal e a amiloidose<sup>3</sup>. Entretanto, mais raramente, outras lesões histológicas foram relatadas em associação com a esquistossomose mansônica<sup>3</sup>.

Em 1908, em uma das descrições iniciais do quadro clínico da esquistossomose mansônica, Pirajá da Silva<sup>4</sup> detectou proteinúria em cinco dos 20 pacientes descritos. Esses achados foram mais valorizados a partir de 1960, quando surgiram publicações adicionais sobre as altera-

ções do sedimento urinário (hematúria e proteinúria) nos pacientes infectados pelo *S. mansoni*, principalmente na forma hepatoesplênica<sup>5-7</sup>. Desde então, observou-se que em torno de 10 a 27% das pessoas infectadas pelo *S. mansoni* que apresentavam essa forma desenvolviam doença glomerular. Tal glomerulopatia ocorre na proporção de dois homens para uma mulher e acomete mais os jovens na terceira década de vida<sup>3</sup>.

No Brasil, estima-se que existam 6 a 7 milhões de habitantes infestados pelo *S. mansoni*, única espécie patogênica para os seres humanos encontrada em nosso país. A glomerulopatia secundária à esquistossomose mansônica é, portanto, de relevância inegável e será objeto deste capítulo.

A prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansônica é variável, conforme a série analisada, em função do local onde ocorreu o estudo até à população estudada e ao material da pesquisa. Ressalta-se que a maioria dos estudos foi desenvolvida em centros de referência para esquistossomose mansônica, incluindo populações estudadas em campo ou em ambiente hospitalar (em ambulatório ou internados), material de necropsia, assim como estudos com crianças<sup>3</sup>.

Andrade e Queiroz (1968)<sup>8</sup> encontraram prevalência de aproximadamente 12% de glomerulonefrite em material de necropsia em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, e Rocha *et al* (1976)<sup>9</sup> observaram manifestações clínicas de envolvimento renal em 15 de 100 pacientes com a forma hepatoesplênica, enquanto Sobh *et al* (1990)<sup>10</sup> detectaram proteinúria em 20% dos pacientes com esquistossomose nas formas hepatoesplênica e hepatointestinal. Os dados apresentados não refletem a real prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansônica, porque envolveram pacientes avaliados em hospital, caracterizando uma seleção das diversas séries; acrescenta-se ainda que em algumas séries foram incluídos apenas pacientes com a forma

hepatoesplênica da esquistossomose. Entretanto, Bina *et al* (1985)<sup>11</sup>, em uma zona endêmica, encontraram proteinúria em cerca de 15% dos pacientes, sendo a maioria da forma hepatointestinal da esquistossomose mansônica. Ainda em nosso meio, Rabello *et al* (1993)<sup>12</sup> utilizaram a relação albumina/creatinina urinária e encontraram menor prevalência de proteinúria, o que foi atribuído à baixa prevalência da forma hepatoesplênica na região e à sensibilidade do método de detecção da proteinúria.

Coimbra *et al* (1998)<sup>13</sup> procuraram diagnosticar a nefropatia esquistossomótica na fase pré-clínica e pesquisaram microalbuminúria em 89 portadores de esquistossomose mansônica com as formas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. Os autores não encontraram microalbuminúria significativa em nenhum dos pacientes. Todavia, evidenciou-se diferença estatisticamente significativa entre os níveis de microalbuminúria nos pacientes com as formas leves de esquistossomose e virgens de tratamento para esta hemintíase, quando comparadas com os pacientes que tinham recebido tratamento para a esquistossomose.

Avaliando a prevalência de doenças associadas às glomerulopatias, em levantamento retrospectivo de 70 biópsias renais de pacientes do ambulatório de doenças glomerulares do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), entre janeiro de 1992 e dezembro de 1996, e a associação com doenças infectocontagiosas, a esquistossomose mansônica foi a associação mais frequente<sup>14</sup>. Em outro estudo do mesmo grupo, na Região Nordeste do Brasil, também com pacientes do HC-UFPE, entre 85 biópsias renais consecutivas, realizadas entre 1997 e 1999, a esquistossomose mansônica foi a associação mais encontrada entre os pacientes daquele ambulatório que tiveram a indicação de biópsia renal por síndrome nefrótica, síndrome nefrítica ou proteinúria e/ou hematúria<sup>15</sup>.

Na avaliação de 41 casos de glomerulonefrite membranoproliferativa acompanhados no ambulatório de glomerulopatias da Universidade Federal de São Paulo, a principal associação também foi com a esquistossomose mansônica, representando 67% das doenças associadas à glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>16</sup>. Outros dados de biópsias renais mostraram que a principal lesão glomerular associada à esquistossomose mansônica foi a glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>3,17,18</sup>.

## PATOGÊNESE

A natureza imunológica da lesão glomerular associada à esquistossomose está bem estabelecida<sup>19</sup>. Nas últimas décadas, acumularam-se evidências experimentais e clínicas de que a lesão renal associada à esquistossomose é o resultado de dano imunológico mediado pela formação de complexos imunes depositados nos glomérulos. Embora material antigênico tenha sido extraído do ovo<sup>20</sup>, os antígenos provenientes do verme parecem estar mais relacionados à glomerulopatia esquistossomótica; isso foi demonstrado no soro de pacientes e de animais infestados pelo *S. mansoni*<sup>21</sup>. Adicionalmente, anticorpos contra

antígenos do parasita também foram detectados no soro de animais e de pacientes com esquistossomose<sup>22,23</sup>. Entre os antígenos isolados, os provenientes do tubo digestório do verme adulto, polissacarídeos regurgitados pelos parasitas, foram implicados na patogênese da glomerulopatia. Os antígenos citados foram caracterizados como polissacarídeos de alto peso molecular, existentes somente no intestino do verme adulto. Tanto o antígeno anódico circulante, quanto o antígeno catódico circulante foram isolados de depósitos glomerulares de humanos e de animais de experimentação<sup>24</sup>. Esses antígenos foram detectados por meio da imunofluorescência indireta, e também depósitos de imunoglobulinas, principalmente IgG, IgM, eventualmente IgA, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> e fibrinogênio.

No homem, a demonstração de antígeno específico tem variado. Sobh *et al*<sup>23</sup> demonstraram a presença de antígenos dos esquistossomos nos rins de 44% dos pacientes com proteinúria não nefrótica, em 65% dos pacientes com síndrome nefrótica e em 63% dos pacientes com insuficiência renal.

Estudos experimentais têm sugerido a existência de outros fatores importantes na gênese da doença glomerular na esquistossomose mansônica, além da produção de antígenos pelo verme adulto, a circulação colateral do sistema porta em decorrência do envolvimento hepático, a capacidade macrofágica do fígado, a gravidade e a duração da infestação e, ainda, os fatores raciais e genéticos<sup>24,25</sup>. Estudos experimentais<sup>24</sup> têm chamado a atenção para a importância da carga parasitária e da duração da infecção no desenvolvimento da glomerulopatia, embora a relação entre esses fatores seja questionada por outros autores.

O papel de infecções associadas na etiopatogenia da glomerulopatia na esquistossomose mansônica também tem sido motivo de estudo. Na salmonelose septicêmica prolongada, o envolvimento renal é mais frequente e diverso<sup>26</sup>, porém as evidências indicam que a infecção bacteriana associada, pela liberação de endotoxina e/ou material antigênico pela bactéria, pode agravar transitariamente a glomerulopatia esquistossomótica preexistente, contribuindo para sua exacerbação ou expressão clínica. Ainda que exista associação entre a esquistossomose hepatoesplênica e a infecção crônica pelos vírus das hepatites B e C, não foram encontradas evidências da participação desses vírus na patogênese da glomerulopatia esquistossomótica<sup>27,28</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Em geral, os pacientes com glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica são adultos jovens, mais comumente do sexo masculino, provenientes de áreas endêmicas para tal parasitose. Não é comum o encontro dessa glomerulopatia em crianças. Ao exame físico, os pacientes apresentam hepatomegalia; o fígado tem consistência aumentada e superfície irregular, sobretudo à custa do lobo esquerdo. Na maioria das vezes, a esplenomegalia não é dolorosa. Edemas e por vezes ascite podem ser observados.



Os pacientes com esquistossomose e acometimento renal podem apresentar: hematúria, proteinúria nefrótica ou não, síndrome nefrótica, déficit de função renal até doença renal crônica em fase terminal. Não é raro que a glomerulopatia esquistossomótica seja assintomática, detectando-se proteinúria na ausência de outras manifestações. Quando se manifesta clinicamente, síndrome nefrótica é a apresentação mais comum. Uma peculiaridade da síndrome nefrótica é a concomitância de hiper-gamaglobulinemia policlonal em pelo menos 23% dos casos, como documentado nos casos avaliados na Bahia<sup>29</sup> e observados com frequência ainda maior entre os pacientes com a mesma afecção seguidos por nós no HC-UFPE (dados não publicados).

A glomerulopatia esquistossomótica é vista com maior frequência na forma mais grave da doença, ou seja, a hepatoesplênica. Mas, a nefropatia também foi documentada nas outras formas da doença. Não se tem evidenciado correlação entre as formas clínicas da esquistossomose mansônica e o grau de envolvimento renal, embora seja descrita tendência de as formas mais graves da glomerulopatia serem mais frequentes nos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica<sup>29</sup>.

O diagnóstico de esquistossomose é confirmado pela demonstração de ovos de *S. mansoni* no exame de fezes ou em biópsia retal ou hepática.

O exame ultrassonográfico documenta hepatomegalia e/ou esplenomegalia nas formas que apresentam uma ou ambas as visceromegalias. Hipertensão porta e fibrose periportal também são usualmente documentadas. Atualmente, a ultrassonografia é o exame mais indicado, superior ao exame histológico de biópsia hepática percutânea ou em cunha, para estabelecer o diagnóstico da fibrose hepática periportal da esquistossomose<sup>30</sup>.

## DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Os dois tipos de glomerulopatias mais frequentemente diagnosticados no Brasil em associação com a esquistossomose são a glomerulonefrite membranoproliferativa e a glomerulosclerose segmentar e focal, cuja prevalência varia de uma região geográfica para outra. Em levantamentos realizados na Bahia, por exemplo, predomina a glomerulonefrite membranoproliferativa, ao longo das décadas<sup>29</sup>. No ambulatório de doenças glomerulares do HC-UFPE, entre 85 biópsias renais consecutivas, realizadas entre 1997 e 1999, a esquistossomose mansônica ocorreu em 5 (4,3%) casos, sendo quatro glomerulonefrite por imunocomplexos (três delas, glomerulonefrite membranoproliferativa, 1 glomerulonefrite proliferativa mesangial) e o último por doença de lesões mínimas<sup>15</sup>.

Entre os casos de glomerulonefrite membranoproliferativa estudados pelo Grupo de Glomerulopatias da Universidade Federal de São Paulo, em tese de mestrado, a esquistossomose mansônica foi a principal causa infectocontagiosa associada a esta doença glomerular, representando 11/17 (67%) das causas secundárias. A glomerulonefrite membranoproliferativa foi o diagnóstico

histológico mais comumente encontrado entre os pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica acompanhados naquele ambulatório<sup>31</sup>.

Os padrões morfológicos da glomerulopatia esquistossomótica não se distinguem daqueles observados nas formas idiopáticas de cada tipo histológico (doença de lesões mínimas, glomerulosclerose segmentar e focal, glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomerulopatia membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa e outras). À imunofluorescência, geralmente são encontrados depósitos de IgG e IgM, ocasionalmente IgA, e de complemento.

Diversas doenças glomerulares são diagnosticadas por biópsia em casos de esquistossomose; mas, diferentemente do que é descrito em casuísticas africanas<sup>32,33</sup>, a amiloidose secundária a esta parasitose não tem sido encontrada em nosso meio.

## TRATAMENTO

A maioria dos estudos não tem revelado efeito benéfico do tratamento antiparasitário específico na evolução da glomerulopatia, quando já foram documentadas manifestações clínico-laboratoriais<sup>34-36</sup>.

O tratamento não reverte lesões renais estabelecidas, mas é indicado porque, com a morte dos vermes, são eliminados os antígenos circulantes e não haverá formação de novas lesões. Além disso, o tratamento antiparasitário é bem tolerado e deve ser realizado, pois não está associado à piora persistente de proteinúria, filtração glomerular ou lesão histológica. Nos casos de síndrome nefrótica já instalada, pode haver aumento transitório da proteinúria; todavia, o curso evolutivo da doença renal não se modifica. O uso associado de corticosteroide ou imunossupressores não melhora nem interrompe o curso da doença. Vale salientar que é recomendável que o tratamento da esquistossomose seja realizado mais de uma vez, de preferência três vezes, para ter-se certeza da cura da parasitose.

A evolução da glomerulopatia associada à esquistossomose não parece ser diferente daquela da idiopática, em relação a cada tipo histológico<sup>29,37</sup>.

A presença de hipertensão arterial e/ou déficit de função renal quando do diagnóstico da glomerulonefrite por esquistossomose e/ou persistência de síndrome nefrótica associa-se à evolução para insuficiência renal<sup>38</sup>. Na casuística de Martinelli *et al*<sup>38</sup>, cerca de 30 a 40% dos casos apresentavam hipertensão arterial à época do diagnóstico, e naquela do HC-UFPE mais de 80% dos pacientes encontravam-se hipertensos quando do diagnóstico.

O curso clínico é menos favorável nos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa do que naqueles com glomerulosclerose segmentar e focal, contudo pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa associada à esquistossomose hepatoesplênica quando comparados à idiopática parecem apresentar a mesma evolução clínica. O mesmo acontece com os pacientes portadores de glomerulosclerose segmentar e focal, para os quais a evolução clínica é comparável à da forma idiopática dessa glomerulopatia<sup>35,37</sup>.

O tratamento de cada tipo histológico é o mesmo indicado na forma idiopática da respectiva glomerulopatia, tanto no que se refere ao uso de medicações imunossupressoras quanto renoprotetoras. Embora não tenham sido publicados estudos analisando o uso de medidas inespecíficas, como drogas com efeito antiproteínico, em pacientes portadores de esquistossomose com envolvimento glomerular, existem bases teóricas e experimentais, assim como estudos clínicos em outras glomerulopatias, que justificam o uso desses recursos terapêuticos<sup>39</sup>.

Estudos clínicos consistentes analisando o transplante renal em pacientes com esquistossomose mansônica são incomuns, sendo a maioria relatos de casos. Os dados disponíveis sugerem que não existem diferenças significativas na evolução e na sobrevida do enxerto renal em portadores de esquistossomose mansônica<sup>40</sup>.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica é de natureza crônica e progressiva. Em geral, o diagnóstico é tardio, durante as fases mais graves da doença, principalmente na forma hepatoesplênica da esquistossomose. O tratamento da parasitose é fundamental, mas geralmente não influencia a progressão da doença glomerular. O tratamento da lesão glomerular deve ser instituído, como nas formas idiopáticas do mesmo tipo histológico, e observa-se padrão semelhante de resposta aos corticoides e aos outros imunossupressores. O transplante renal está indicado nos pacientes com glomerulopatia esquistossomótica quando os pacientes evoluem para insuficiência renal crônica, e seu curso não difere expressivamente dos casos sem esquistossomose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; **99**(Suppl 1): 13-19.
- Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 34-41.
- Martinelli R, Silveira MA, Rocha H. Glomerulonefrites associadas às doenças parasitárias. In: Barros RT, Alves MA, Dantas M, Mastroianni Kirsztajn G, Sens YAS. *Glomerulopatias: Patogenia, Clínica e Tratamento*. 2ª ed. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 352-371.
- Pirajá da Silva. Contribuição para o estudo da schistosomíase na Bahia. *Brasil Médico* 1908; **29**: 281-283.
- Gelfand M. A possible relationship between the nephrotic syndrome and urinary schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1963; **57**: 191-193.
- Lehman JS, Mott KE, Souza CAM *et al*. The association of schistosomiasis mansoni and proteinuria in an endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1975; **24**: 616-618.
- Machado E. Proteinúria na esquistossomose mansônica hepatoesplênica. (Estudo eletroforético da urina e soro sanguíneo). Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Pernambuco: Recife, Brasil, 1965.
- Andrade ZA, Queiroz AC. Renal lesions in hepatoesplenic schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1968; **10**: 36-40.
- Rocha H, Cruz T, Brito E, Susim M. Renal involvement in patients with hepatoesplenic schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg* 1976; **25**: 108-115.
- Sobh M, Moustafa F, El-Arbagy A *et al*. Nephropathy in asymptomatic patients with active *Schistosoma mansoni* infection. *Int Urol Nephrol* 1990; **22**: 37-43.
- Bina JC, Andrade Z, Dietze A, Prata A. A field study of individuals infected with *Schistosoma mansoni*. *Rev Soc Med Trop* 1985; **18**: 7-19.
- Rabello AL, Lambertucci JR, Freire MH *et al*. Evaluation of proteinuria in an area of Brazil endemic for schistosomiasis using a single urine sample. *Transl R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87**: 187-189.
- Coimbra ATP, Farias CM, Conceição SC. Microalbuminúria em pacientes portadores de esquistossomose mansoni. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1998; **41**: 23-26.
- Neiva R, Valente Lopes LM, Cavalcante MA *et al*. Biópsia renal: achados histológicos na nefrologia do Hospital das Clínicas - UFPE. XVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Porto Alegre-RS, 1998.
- Melo SM, Valente Lopes LM, Cavalcante A *et al*. Glomerular diseases in adults in Northeast of Brazil: a clinical and histological study. *Congress of American Society of Nephrology*. Miami, USA, 1999.
- Valente Lopes LM, Sesso R. Aspectos clínicos da glomerulonefrite membranoproliferativa. *J Bras Nefrol* 1995; **18**: 159-162.
- Nussenzweig I, De Brito T, Carneiro CR, Silva AM. Human schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 4-7.
- Queiroz FP, Brito E, Martinelli R. Influence of regional factors in the distribution of the histologic patterns of glomerulopathies in the nephrotic syndrome. *Nephron* 1975; **14**: 466-470.
- Moruearty PL, Brito E. Elution of renal anti-schistosome antibodies in human schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg* 1977; **26**: 717-722.
- Madwar MA, Voller A. Circulating soluble antigens and antibody in schistosomiasis. *Br Med J* 1975; **1**: 435-436.
- Houba V, Sturrock RF, Butterworth AE. Kidney lesions in baboons infected with *Schistosoma mansoni*. *Clin Exp Immunol* 1977; **30**: 439-449.
- Jassim A, Catty D, Hassan K. Antibody isotypes of immune complexes in schistosomiasis mansoni. *Parasite Immunol* 1987; **9**: 651-665.
- Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM *et al*. Characterization of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1988; **3**: 392-398.
- Djeon M, Droz D, Noel LH *et al*. A role of circulating immune complexes in glomerular disease of experimental hepatoesplenic schistosomiasis. *Clin Exp Immunol* 1979; **35**: 329-335.
- Sasazuki T, Ohta N, Kaneota R, Kojimi S. Association between HLA haplotype and low responsiveness to schistosomal worm antigen in man. *J Exp Med* 1980; **152**: 314-318.
- Lambertucci JR, Godoy P, Neves J *et al*. Glomerulonephritis in Salmonella-Schistosoma mansoni association. *Am J Trop Med Hyg* 1988; **38**: 97-102.
- Pereira LM, Melo MC, Saleh MG *et al*. Hepatitis C virus infection in schistosomiasis mansoni in Brazil. *J Med Virol* 1995; **45**: 423-428.
- Lyra LG, Rebouças G, Andrade Z. Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatoesplenic schistosomiasis. *Gastroenterology* 1976; **71**: 641-645.
- Martinelli R, Rocha H. Envolvimento glomerular na esquistossomose mansônica. *J Bras Nefrol* 1996; **18**: 278-282.
- Domingues ALC, Lima ARF, Dias HS *et al*. An ultrasonographic study of liver fibrosis in patients infected with *Schistosoma mansoni* in Northeast Brazil. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1993; **81**: 555-558.
- Valente Lopes LM. Evolução da função renal em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. Tese de Mestrado. São Paulo/UNIFESP, 1995.
- Sobh M, Moustafa F, Hamed S, Ghoneim M. Effect of colchicine on *Schistosoma*-induced renal amyloidosis in Syrian golden hamsters. *Nephron* 1995; **70**: 478-485.
- Barsoum R, Bassily S, Ramizy M *et al*. Renal amyloidosis and schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; **73**: 367-374.

34. Martinelli R, Pereira LJ, Rocha H. The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with schistosomiasis mansoni. *Clin Nephrol* 1987; 27: 229-232.
35. Martinelli R, Noblat ACB, Brito E, Rocha H. Schistosoma mansoni - induced mesangiocapillary glomerulonephritis: influence of therapy. *Kidney Int* 1989; 35: 1227-1233.
36. Sobh MA, Mustafa FE, Sally SM *et al.* Effect of anti-schistosomal treatment on schistosomal-specific nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 744-751.
37. Martinelli R, Pereira JLC, Brito E, Rocha H. Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with heptosplenic schistosomiasis mansoni. *Nephron* 1995; 69: 131-134.
38. Martinelli R, Rocha H. Envolvimento glomerular na esquistossomose mansônica. *J Bras Nefrol* 1996; 18: 278-282.
39. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG *et al.* Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 24: 85-89.
40. Mahmoud KM, Sobh MA, El-Agroud AE *et al.* Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2214-2221.

## NEFROTOXICIDADE POR DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

Benedito Jorge Pereira  
Marina Harume Imanishe



### INTRODUÇÃO

A disfunção renal em pacientes com câncer complica o cuidado e a evolução desses pacientes. Sua prevalência é referida em torno de 60%<sup>1,2</sup>. Embora processos secundários à doença neoplásica, como microangiopatia, coagulação intravascular, trombose renal venosa, lise tumoral, infiltração neoplásica e glomerulonefrites possam levar à insuficiência renal<sup>3</sup>, o tratamento com agentes quimioterápicos aumentam a probabilidade de disfunção renal. A inevitável excreção urinária de vários metabólitos de quimioterápicos pode causar efeitos nefrotóxicos<sup>4</sup> e a lesão resultante no rim varia de acordo com o tipo de quimioterápico, a doença neoplásica que está sendo tratada, idade do paciente e doença de base. A toxicidade aguda é frequentemente reversível, mas o uso de alguns agentes quimioterápicos pode levar à doença renal crônica. A toxicidade aguda inicial pode progredir para a toxicidade crônica com o desenvolvimento de nefrite tubulointersticial crônica, necrose de papila ou proteinúria prolongada com alguns agentes quimioterápicos<sup>5</sup>. A diminuição da excreção e do metabolismo renal pode levar ao aumento da toxicidade sistêmica com a supressão da medula óssea<sup>6,7</sup>.

São afetados pela quimioterapia vários aspectos estruturais e funcionais do néfron, incluindo vasos, túbulos, interstício e perfusão glomerular<sup>4</sup>. Além disso, comorbidades que afetam a função renal de base e estão comumente presentes em pacientes com câncer, como insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão, exposição recente ao radiocontraste ou outra possível droga nefrotóxica, diminuição da ingestão hídrica, diminuição do volume intravascular e obstrução do trato urinário por infiltração tumoral, devem ser consideradas antes de administrar algum agente quimioterápico<sup>8</sup>. A instalação

insidiosa da falência renal secundária à quimioterapia deve ser evidenciada ao longo do acompanhamento do paciente, e considerando que muitos agentes quimioterápicos podem afetar a estrutura e a função renal, deve-se reconhecer a função renal de base e utilizar estratégias para diminuir o risco de mais lesão secundária ao uso desses agentes.

Em relação aos tipos de quimioterapia existe:

**Poliquimioterapia** – é a associação de vários citotóxicos que atuam com diferentes mecanismos de ação, sinergicamente, com a finalidade de diminuir a dose de cada fármaco individual e aumentar a potência terapêutica de todas as substâncias juntas. Essa associação de quimioterápicos costuma ser definida conforme o tipo de fármacos que forma a associação, dose e tempo de administração, formando um esquema de quimioterapia.

**Quimioterapia adjuvante** – administrada geralmente depois de um tratamento principal, como cirúrgico, para diminuir a incidência de disseminação a distância do câncer.

**Quimioterapia neoadjuvante ou de indução** – aquela que se inicia antes de qualquer tratamento cirúrgico ou de radioterapia, com a finalidade de avaliar a efetividade *in vivo* do tratamento. Esse tipo de quimioterapia diminui o estado tumoral, podendo melhorar os resultados da cirurgia e da radioterapia e, em alguns casos, a resposta obtida para chegar à cirurgia.

**Radioquimioterapia concomitante** – também chamada de quimiorradioterapia, costuma ser administrada em conjunto com a radioterapia, com a finalidade de potencializar os efeitos da radiação ou de atuar especificamente com ela, otimizando o efeito local da radiação.



## TIPOS DE MEDICAMENTOS

### AGENTES ALQUILANTES

Os agentes alquilantes são chamados assim porque têm poder de adicionar um grupo alquila a diversos grupos eletronegativos do DNA celular (célula neoplásica e sadia), alterando ou evitando, dessa maneira, a duplicação celular. O primeiro deles a ser usado foi a cisplatina.

- Compostos do *platinum*: cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina.
- Ifosfamida e ciclofosfamida.
- Etileniminas e metilmelaminas: tiotepa e hexametilmelamina.
- Alquilsulfonatos: bussulfam.
- Nitrosureias: carmustina (BCNU) e estreptozocina.
- Triazenos: dacarbazina e temozolamida.

### COMPOSTOS DO PLATINUM

Os agentes do *platinum* ainda são importantes agentes quimioterápicos no tratamento de tumores malignos. Desde que a excreção renal desses agentes torna o rim vulnerável aos efeitos tóxicos, o aumento de infusão de volume hídrico antes da quimioterapia torna-se imperativo para prevenir a nefrotoxicidade dos pacientes que estão recebendo esses agentes.

### CISPLATINA

A cisplatina (*cis-diaminoedichloroplatinum*) é a droga quimioterápica mais nefrotóxica utilizada atualmente para tumores sólidos, servindo inclusive como modelo de estudo em diversos protocolos de nefrotoxicidade. Esta droga foi sintetizada em 1845 e liberada para uso clínico em 1964. Sua nefrotoxicidade é dose-dependente (maior que 2mg/kg) e 20% dos pacientes recebendo a droga antineoplásica apresentam disfunção renal grave, com insuficiência renal aguda não oligúrica que aparece em duas semanas após o uso, com início em dois a três dias. Contudo, já ocorre alteração da concentração urinária 24 horas após o início do uso. A ação da cisplatina na divisão do DNA causa a citotoxicidade em tumores e outras células em divisão. Agentes que lesam o DNA têm menos toxicidade em células não proliferativas, ainda assim células do túbulo proximal são seletivamente lesadas pela cisplatina. O mecanismo para esta lesão celular renal tem sido o foco de intensa investigação em muitos anos e estudos recentes sugerem que a inflamação, o estresse oxidativo e o apoptose provavelmente explicam parte dessa lesão. A diminuição do fluxo sanguíneo renal por vasoconstrição da microvasculatura é também observada após a exposição à cisplatina<sup>9</sup>.

A cisplatina é livremente filtrada pelos glomérulos e levada às células do túbulo proximal por processo mediado por transportador (transportador catiónico orgânico-2). O rim acumula a cisplatina, mais do que qualquer outro órgão, sendo sua maior via de excreção. Seus efeitos intracelulares incluem regulação de genes, citotoxicidade direta com formação de espécies reativas de oxigênio, ativação de proteínases ativadoras do

mitôgênio, apoptose, estímulo à inflamação e fibrogênese. Estes eventos causam lesão tubular e disfunção tubular com perda de sódio, potássio e magnésio (50%)<sup>10</sup>. Em modelos animais, a incapacidade de reabsorver o magnésio tem indicado que a hipomagnesemia pode potencializar a toxicidade renal da cisplatina<sup>10</sup>. Glicosúria e aminoacidúria também podem ser evidenciadas em pacientes afetados pela lesão tubular citotóxica da cisplatina<sup>11</sup>. Muitos pacientes apresentam diminuição reversível da filtração glomerular, mas em alguns casos isso se torna irreversível, principalmente com o uso repetido da droga<sup>12</sup>. A evolução histológica dos pacientes com lesão renal associada à cisplatina mostra que a lesão ocorre no segmento corticomedular do segmento S3 do túbulo proximal, que acumula a maior concentração de *platinum*<sup>12</sup>. A alça de Henle e segmentos do túbulo distal também podem ser afetados<sup>13,14</sup>. A lesão da célula tubular parece ser mediada pela ativação do complexo de sinais patológicos como a via patológica da DNase 1<sup>15</sup>, a cascata da proteína quinase mitogênica-ativada (MAPK)<sup>16</sup> e a via patológica p53<sup>12</sup>. Além disso, a administração de cisplatina aumenta os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que participa de uma reação imune que leva à lesão tubular<sup>17</sup>.

Em relação às suas ações no hormônio antidiurético, pode ocorrer redução de 50% da produção após 8 horas, com diminuição da osmolaridade urinária devido à inibição desse hormônio pela hipófise dose-dependente, associada à inibição do influxo de cálcio na neuro-hipófise.

As ações para prevenir a lesão renal pela cisplatina devem ser iniciadas pela infusão adequada de volume 24 horas antes da infusão da droga e devem ser continuadas por vários dias após completar o tratamento<sup>12</sup>. Evidências limitadas de estudos de casos e pequenos estudos sugerem que a diurese forçada a 100mL/h 12 horas antes, durante e até dois dias após a administração da cisplatina, pode prevenir a nefrotoxicidade<sup>15,18-21</sup>.

A infusão de volume adequada deve provocar uma diurese de 3-4L por dia, evitando o uso de diuréticos<sup>12</sup>. A redução da dose de cisplatina é recomendada aos pacientes com falência renal preexistente, com a administração de 75% da dose recomendada àqueles com taxa de filtração glomerular estimada entre 10 e 50mL/min e 50% da dose naqueles com < 10mL/min<sup>21-24</sup>. A monitoração da creatinina sérica três a cinco dias após a administração da cisplatina é recomendada e a terapia deve ser suspensa naqueles com lesão renal aguda<sup>12</sup>.

O uso concomitante da cisplatina com outros agentes quimioterápicos, como a gencitabina ou bleomicina, pode resultar em microangiopatia trombótica<sup>25-27</sup>. A ativação plaquetária pela lesão vascular direta pode levar à síndrome hemolítico-urêmica ou púrpura trombocitopênica trombótica nos pacientes em uso dessas medicações. Deve-se, preferencialmente, evitar a terapia concomitante dessas drogas, como também de outras que diminuem a excreção da cisplatina (como anti-inflamatórios)<sup>28</sup>; elevam a excreção do magnésio, como os tiazídicos e cetuximabe, que estão associados com o aumento da incidência de

nefrotoxicidade pela cisplatina<sup>29,30</sup> e outras drogas nefrotóxicas, como aminoglicosídeos e anfotericina. Se a falência renal ocorre com o uso da cisplatina, o manejo de suporte, monitoração cuidadosa e reposição de eletrólitos, bem como diálise são necessários.

Várias medicações com potencial para diminuir a toxicidade renal da cisplatina têm sido investigadas. A amifostina, um tiofosfato inorgânico usado como um agente citoprotetor, foi aprovado pelo FDA para reduzir a nefrotoxicidade. A conversão de amifostina para um tiol livre ativado, WR-1065, reverte a adução do DNA-*platinum* e seletivamente entra e protege os tecidos normais contra a toxicidade pela retirada de radicais livres, doação de hidrogênio e inibição da lesão do DNA, enquanto mantém a eficácia antitumoral contra células malignas<sup>31,32</sup>. O uso de amifostina é, todavia, limitado pelos seus efeitos adversos, como náuseas, vômitos, hipotensão transitória, raramente reações como Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica, e também pelo seu alto custo<sup>33</sup>. Em modelos animais, antioxidantes como melatonina<sup>30,34,35</sup>, selênio<sup>36</sup>, vitamina E<sup>37</sup>, N-acetilcisteína<sup>38</sup>, capsaicina (10mg/kg/dia durante 6 dias)<sup>39</sup>, licopene<sup>40</sup> e glutamina (300mg/kg por via oral durante 7 dias)<sup>41</sup>, melhoram ou reduzem a nefrotoxicidade. A naringenina flavenoide tem propriedades antioxidantes significativas *in vitro* e *in vivo* e utilidade na prevenção da nefrotoxicidade da cisplatina em modelos animais<sup>4</sup>. Também em estudos experimentais com animais, o uso de terapia com oxigênio hiperbárico pode inibir a peroxidação lipídica e lesão tecidual por meio do desenvolvimento de um estado hiperóxico<sup>42</sup>. Outros estudos com animais demonstraram efeitos nefroprotetores, com agentes como a procaina e procainamida, que inibem o metabolismo da cisplatina e protegem contra a toxicidade da cisplatina sem reduzir a atividade antitumoral<sup>43</sup>. Na nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, a concentração de adenosina no rim aumenta<sup>39</sup>. A teofilina, um antagonista não seletivo da adenosina, pode ser um agente profilático útil para reduzir a disfunção renal induzida por drogas nefrotóxicas<sup>44</sup>. A eritropoetina tem mostrado-se um promissor agente em reduzir a lesão renal em ratos com nefrotoxicidade pela cisplatina, provavelmente pelo seu efeito antiapoptótico<sup>45</sup>. Estes métodos ainda precisam ser usados em humanos para demonstrar sua eficácia na prevenção da nefrotoxicidade da cisplatina.

## OUTROS AGENTES DO PLATINUM

Novos agentes do *platinum* como carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina parecem ser menos nefrotóxicas do que a cisplatina e são potencialmente alternativas para indivíduos com alto risco de falência renal<sup>46-48</sup>. A carboplatina difere da cisplatina por ter um bidentado ciclobutano dicarboxilato a mais na posição *cis*, o que resulta em diminuição da toxicidade renal. A lesão tubular aguda pode ainda ocorrer com a carboplatina, todavia, particularmente em indivíduos que utilizaram altas doses ou previamente expostos à cisplatina ou outras nefrotóxicas e também quando as infusões são menos diluídas

ou têm velocidade inferior a 24 horas. Durante sua infusão, é necessário hidratação vigorosa e caso surjam distúrbios eletrolíticos, como hipomagnesemia e hipocalcemia, a reposição desses eletrólitos minimiza a nefrotoxicidade e a disfunção renal<sup>49,50</sup>. Casos de necrose tubular aguda têm sido relatados com repetidas doses da oxaliplatina (agente de terceira geração)<sup>47,51</sup>. A nedaplatina é relacionada a menos nefrotoxicidade do que a cisplatina devido à diminuição do acúmulo renal<sup>52</sup>. Um novo agente do *platinum* com atividade antitumoral significativa, o PT (ESDT) (py)Cl, também parece ser uma promissora alternativa à cisplatina<sup>53</sup>.

## OUTROS AGENTES ALQUILANTES

Os agentes alquilantes como a ifosfamida e a ciclofosfamida têm efeitos tóxicos reconhecidos no trato genitourinário. Esses dois agentes têm estruturas similares e ambos causam toxicidade na bexiga e cistite hemorrágica. O metabolismo da ifosfamida produz 40 vezes mais quantidade do metabólito cloroacetaldeído do que a ciclofosfamida, o que pode ser a razão para a diferença de nefrotoxicidade das drogas<sup>54</sup>. A toxicidade tubular da ifosfamida pode também ser o resultado da lesão mitocondrial e diminuição de energia<sup>55</sup>. A depleção da glutatona pode aumentar a nefrotoxicidade<sup>56</sup>. Outro agente alquilante, o melfalano, é menos nefrotóxico, mas necessita de ajuste da dose em paciente com insuficiência renal.

## IFOSFAMIDA

A ifosfamida, droga-chave usada no tratamento de germinoma testicular metastático e sarcomas, causa nefrotoxicidade clínica em mais de 30% dos pacientes<sup>54-56</sup>. A toxicidade tubular subclínica pode ser detectada em quase todo paciente recebendo a ifosfamida, como glicosúria subclínica observada em 90% de crianças em estudo publicado por Skinner *et al*<sup>57</sup>. A  $\beta_2$ -microglobulinúria, um marcador de lesão tubular, pode ser vista precocemente em pacientes com nefrotoxicidade induzida pela ifosfamida<sup>58</sup>. A ifosfamida causa mais comumente lesão no túbulo proximal, sendo o envolvimento do túbulo distal mais raro<sup>59</sup>. A acidose tubular renal do tipo 2 (proximal) com a síndrome de Fanconi associada ao tratamento com ifosfamida pode levar à diminuição do bicarbonato sérico e às anormalidades eletrolíticas, como hipocalcemia e hipofosfatemia, em mais de 25% dos pacientes<sup>57,60,61</sup>. A acidose tubular renal tipo 1 (distal) é menos comum que a do tipo 2 durante o tratamento com ifosfamida e significativa poliúria secundária ao *diabetes insipidus* nefrogênico é também incomum. A glomerulosclerose progressiva, levando à diminuição da filtração glomerular e à insuficiência renal crônica, provavelmente secundária à lesão tubular inicial, tem sido relatada em pacientes tratados com ifosfamida<sup>61,62</sup>. A nefrotoxicidade é geralmente reversível, mas em alguns pacientes a função tubular e glomerular podem deteriorar-se continuamente após a suspensão do tratamento<sup>57,61</sup>.

A dose total de ifosfamida é o fator de risco predispontante mais predominante para nefrotoxicidade, com

moderada a grave toxicidade<sup>57,63</sup>, ocorrendo somente com dose maior que 100g/m<sup>2</sup>. Skinner *et al* demonstraram que a restrição da dose total de ifosfamida a 84g/m<sup>2</sup> reduz a frequência de nefrotoxicidade, mas não elimina o risco, e que doses acima de 119g/m<sup>2</sup> são associadas com maior risco de toxicidade<sup>63</sup>. Outros fatores contribuem para o aumento do risco da nefrotoxicidade da ifosfamida: exposição prévia à cisplatina, insuficiência renal de base, infiltração tumoral no rim e idade do paciente menor que 5 anos<sup>64</sup>.

A mesna, um composto sulfidril que detoxifica metabólitos na urina e efetivo na prevenção da cistite hemorrágica, é ineficaz na prevenção da lesão tubular renal em pacientes tratados com ifosfamida<sup>54,59</sup>. Em modelos experimentais com animais, agentes como glicina, carnitina, glutatona e melatonina podem prevenir a síndrome de Fanconi induzida pela ifosfamida, mas a efetividade desses agentes não foi comprovada ainda em humanos<sup>65-68</sup>. O ajuste da dose da ifosfamida para pacientes com insuficiência renal grave é necessário, com redução de 75% da dose.

### CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida está associada com a cistite hemorrágica, mas não significativamente à lesão tubular. A hiponatremia resultante do aumento da atividade do hormônio antidiurético é a anormalidade clínica primária associada ao tratamento com a ciclofosfamida e resolve-se em 24 horas após a suspensão da droga<sup>69</sup>. A ciclofosfamida pode ser usada em pacientes com insuficiência renal crônica terminal, com atenção maior para o risco da cistite hemorrágica<sup>73</sup>.

### MELFALANO

O melfalano (mustarda L-fenilalanina) é tanto secretado como reabsorvido pelos túbulos renais<sup>73</sup>. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação do melfalano é impedida e aumenta a mielossupressão, levando ao acúmulo da droga<sup>70</sup>. O melfalano é geralmente reconhecido como droga não nefrotóxica e a supressão da medula óssea é considerada o principal efeito colateral. Todavia, existem casos isolados de insuficiência renal aguda induzida pelo melfalano, apesar de a apresentação clínica e mecanismos serem pouco conhecidos<sup>71-74</sup>. Leung *et al*, estudando 80 pacientes com mieloma que receberam altas doses de melfalano para amiloidose primária após transplante de medula, encontraram 18,8% de pacientes que desenvolveram insuficiência renal aguda após 48 horas da infusão do melfalano<sup>73</sup>. O tempo de lesão renal estava estreitamente relacionado com o uso dessa droga como agente nefrotóxico e os autores concluíram que a presença de disfunção tubular preexistente era o pré-requisito para a lesão renal induzida pelo melfalano<sup>73</sup>.

### NITROSUREIAS

As cloroetilnitrosureias, como a estreptozocina, metil-CCNU (semustina), carmustina (BCNU) e lomustina (CCNU), causam lenta, progressiva e disfunção renal

geralmente irreversível. A estreptozocina é o mais nefrotóxico desses agentes, seguido pela semustina, que causa disfunção renal em 75-99% dos pacientes, particularmente quando altas doses (> 1.400mg/m<sup>2</sup>) são usadas por longos períodos<sup>75,76</sup>. A camustina e a lomustina causam nefrotoxicidade mais raramente, com disfunção renal afetando aproximadamente 10% dos pacientes tratados por esses agentes<sup>77</sup>.

A lesão tubular renal causada pelas nitrosureias é o resultado da alcalinização das macromoléculas renais, que causam lesão nas células renais e resultam em atrofia tubular, hialinização, esclerose dos glomérulos e nefrite tubulointersticial crônica<sup>78</sup>. A nefrotoxicidade da estreptozocina pode apresentar-se agudamente, porém a toxicidade causada pelas outras nitrosureias apresenta-se habitualmente pela disfunção renal progressiva, com elevação assintomática dos níveis de creatinina sérica ou proteinúria, iniciando concomitante com a terapia ou meses após a suspensão da terapia e frequentemente progredindo para insuficiência renal com três a cinco anos<sup>79</sup>. As características clínicas incluem hipofosfatemia, hipocalemia, hipouricemia, acidose tubular renal, glicosúria, acetonúria, aminoacidúria e outros sinais de disfunção tubular. Casos raros de nefrolitíase por ácido úrico com insuficiência renal aguda e *diabetes insipidus* nefrogênico têm sido relatados em pacientes usando estreptozocina<sup>80</sup>. A interrupção do uso da estreptozocina habitualmente melhora a função renal em pacientes que tiveram disfunção renal devido a seu uso, apesar de alguns ainda progredirem para falência renal progressiva.

Nenhum consenso existe para a correção da dose das nitrosureias na presença de insuficiência renal. O volume de infusão com diurese induzida é comumente praticado em pacientes recebendo nitrosureias para evitar as anormalidades na função renal. Estudos experimentais com o uso de metil-CCNU sugerem que o uso concomitante de proclorperazina pode oferecer renoproteção. O aumento da dose da proclorperazina relaciona-se com a redução da frequência e gravidade das alterações histopatológicas induzidas pelo metil-CCNU<sup>81</sup>. Esta possível estratégia de prevenção ainda não foi testada em humanos. O tratamento dos pacientes que tiveram nefrotoxicidade induzida pelas nitrosureias concentra-se no manejo cuidadoso dos eletrólitos e diálise se necessário.

### ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS

Antibióticos antitumorais ou antibióticos citotóxicos são drogas que inibem e combatem o desenvolvimento do tumor.

- *Streptomyces*: mitomicina C, mitramicina, actinomicina, bleomicina, plicamicina.
- Antracilinas: daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pixantrona, valrubicina.
- Hidroxiureia.

Os antibióticos antitumorais mitomicina C e mitramicina podem afetar a função renal, sendo necessário



reconhecer a possibilidade de lesão renal e subsequente redução da dose para prevenir a insuficiência renal nos pacientes recebendo esses agentes.

### MITOMICINA C

A púrpura trombocitopênica e síndrome hemoliticourêmica ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes em 5-12 meses após o início do tratamento com mitomicina C<sup>4,82</sup>. A dose cumulativa de mitomicina C maior que 60mg é relacionada com o risco de desenvolvimento de síndrome hemoliticourêmica. A síndrome hemoliticourêmica induzida por essa droga está associada com a taxa de mortalidade maior que 50%<sup>4</sup>. As características clínicas distintas dos pacientes com síndrome hemoliticourêmica induzida pela mitomicina C e púrpura trombocitopênica incluem uma variável combinação de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, hematúria, insuficiência renal, hipertensão, edema pulmonar não cardiogênico e raramente insuficiência cardíaca e anormalidades neurológicas<sup>82</sup>. As lesões de microangiopatia trombótica similares a infartos glomerulares causados por trombo de fibrina nas arteríolas aferentes e alças capilares glomerulares, bem como depósito intersticial difuso de fibrina, espessamento arteriolar e atrofia tubular são observadas em amostras histológicas de pacientes com mitomicina C induzida pela síndrome hemoliticourêmica e púrpura trombocitopênica<sup>83</sup>. Embora o uso por via intravenosa de mitomicina C possa ser nefrotóxico, a toxicidade renal com instilação intravesical de mitomicina C não foi encontrada.

Estratégias de tratamento incluem agentes antiplaquetários e drogas imunossupressoras, mas a resposta do paciente geralmente é pobre. Todavia, outras modalidades, incluindo plasmaférese<sup>84</sup> e imunoadsorção extracorporeal e complexos imunes com a proteína A estafilocócica mostraram-se promissoras<sup>85</sup>. A sobrecarga de volume deve ser evitada em pacientes com síndrome hemoliticourêmica e púrpura trombocitopênica induzidas pela mitomicina C, devido ao risco aumentado da propensão ao edema pulmonar nesses pacientes<sup>86</sup>. Em pacientes que têm insuficiência renal preexistente, mas taxa de filtração glomerular > 10mL/min, o ajuste da dose da mitomicina C não é indicado, pois menos de 20% da dose administrada é excretada na urina<sup>23,24</sup>. Embora, a mitomicina possa ter menos efeitos nefrotóxicos, pacientes com insuficiência renal moderada a grave devem receber um agente não nefrotóxico sempre que possível<sup>23</sup>.

### MITRAMICINA

A mitramicina é frequentemente usada na hipercalcemia causada por neoplasias malignas e em alguns regimes de tratamento para câncer testicular e glioblastoma, apesar de em doses altas e repetidas levar à lesão tubular com necrose tubular aguda<sup>87,88</sup>. O mecanismo de tal toxicidade permanece incerto. O ajuste de dose cuidadoso e/ou a reconsideração da opinião do tratamento são necessários em pacientes com insuficiência renal de base, bem como em pacientes predispostos à toxicidade aguda da droga.

### DOXORRUBICINA

Desde a introdução da doxorubicina para o tratamento do câncer em 1969, este composto tem demonstrado alta eficácia antineoplásica. O efeito citotóxico da doxorubicina nas células malignas, bem como os efeitos tóxicos nos vários órgãos, é relacionado à sua intercalação no DNA e atividade de ligação na membrana lipídica. Sugere-se que a indução de apoptose pela doxorubicina pode ser um componente integral do mecanismo de ação responsável pelos efeitos terapêuticos, tóxicos ou ambos. O exato mecanismo da indução de nefrotoxicidade ainda permanece desconhecido. Acredita-se que a toxicidade é mediada pela formação de radicais livres, lesão oxidativa Fe-dependente de macromoléculas biológicas e peroxidação da membrana lipídica. Foram descritos o efeito protetor de diferentes agentes, como antagonistas di-hidroperidínicos do cálcio (nifedipina, nitrendipina, anlodipina), melatonina, licopene, éster feniletílico ácido cafeico, heparina de baixo peso molecular<sup>89</sup>.

### ANTIMETABÓLITOS

São substâncias com estrutura similar ao metabólito necessário para reações bioquímicas normais. O antimetabólito compete com o metabólito e, portanto, inibe a função normal da célula, incluindo a divisão celular. Podem ser de três tipos:

1. Análogos da pirimidina – azacitidina, 5-fluorouracil, gencitabina, fluxuridina e citarabina.
2. Análogos do ácido fólico – inibe a formação do tetra-hidrofolato, essencial para a síntese de purina e pirimidina, pela inibição da di-hidrofolato redutase (metotrexato, perimetrexato, trimetoprima e pimetamina).
3. Análogos da purina – azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, pentostatina e cladribina.

Várias anormalidades renais, incluindo toxicidade tubular, obstrução tubular e microangiopatia trombótica são associadas a esses agentes.

### AZACITIDINA

Mais de 70% dos pacientes usando azacitidina, uma droga usada no tratamento de síndromes mielodisplásicas que, conhecidas por causarem mielossupressão, provocam também alterações tubulares renais<sup>90</sup>. Síndrome de Fanconi é usualmente evidente em tais pacientes, com perdas de fosfato, potássio, magnésio e cálcio<sup>90</sup>. A hipotensão ortostática com perda de sal tem sido relatada em alguns pacientes tratados com azacitidina<sup>91</sup>. O reconhecimento precoce das anormalidades tubulares e perda de sal é importante para a instalação da terapia de suporte e prevenir a morbidade. O ajuste da dose de azacitidina não é necessário em pacientes com insuficiência renal<sup>23</sup>. A monitoração cuidadosa da função renal em pacientes com azacitidina é imprescindível, particularmente naqueles usando outros agentes quimioterápicos ou nefrotoxinas. A terapia para indivíduos com alterações tubulares é primariamente de suporte, com suspensão da droga e reposição dos eletrólitos se necessário.



## GENCITABINA

Embora a mielossupressão seja o efeito primário dose-limitante da gencitabina, a toxicidade renal pode estar presente como síndrome hemoliticourêmica em alguns pacientes com o uso dessa droga. Embora rara, com incidência estimada de 0,015%, pode ser devastadora e letal<sup>91</sup>. Por outro lado, os pacientes com gencitabina devem ser cuidadosamente monitorados para os sinais de hemólise, trombocitopenia e falência renal, particularmente aqueles usando *platinum* e outros agentes nefrotóxicos. O acompanhamento de monitoração dos sintomas deve continuar por mais de três meses após completar o tratamento<sup>4</sup>. Reconhecimento precoce da toxicidade renal, interrupção do tratamento e cuidados de suporte são importantes em pacientes com suspeita de síndrome hemoliticourêmica induzida pela gencitabina.

## METOTREXATO

A administração de altas doses de metotrexato (1-12g/m<sup>2</sup>) pode resultar em precipitação de metotrexato e seu metabólito 7-hidroximetotrexato nos túbulos renais, que resultam em obstrução tubular e nefrotoxicidade. A solubilidade do metotrexato é pH-dependente e indivíduos com volume de urina baixo e pH ácido apresentam risco aumentado de toxicidade renal. Além disso, a inibição competitiva da secreção tubular do metotrexato pela coadministração de medicamentos como o probenidica, salicilatos, sulfisaxol, penicilinas e drogas anti-inflamatórias não hormonais podem aumentar o risco de toxicidade renal<sup>92</sup>. Estudos com animais têm sugerido que o metotrexato apresenta toxicidade tubular direta, com necrose tubular proximal e diminuição da filtração glomerular, o que sugere um efeito hemodinâmico direto do metotrexato<sup>93</sup>. Em pacientes tratados com metotrexato, disfunção renal inicial assintomática não oligúrica pode progredir para uma abrupta elevação do nível de creatinina sérica e alta dose da concentração de metotrexato plasmático<sup>94</sup>. Como a excreção renal é a via primária de eliminação do metotrexato, a impossibilidade de excreção e o alto nível sérico da droga resultam na dificuldade de secretar e aumentar o risco de toxicidade sistêmica.

A toxicidade renal é notada em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com altas doses de metotrexato e medidas preventivas, com infusão de volume e alcalinização, são importantes no tratamento<sup>95</sup>. O leucovorina, um agente rotineiro dado com altas doses de metotrexato, restaura a redução do *pool* de folato após a conversão ao seu metabólito ativo, 5-metil-tetra-hidrofolato, e ajuda a reduzir as toxicidades do metotrexato, incluindo a nefrotoxicidade<sup>94,96</sup>. A dose de redução de 50% é necessária em indivíduos com taxa de filtração glomerular entre 10 e 50mL/min; e uma quimioterapia alternativa é sugerida para indivíduos com taxa de filtração glomerular menor de 10mL/min<sup>24</sup>. A dose recomendada de volume infundido com 40-50mEq de bicarbonato por litro de solução deve iniciar pelo menos 12 horas antes da administração de metotrexato e continuar por

mais de 72 horas. A diálise de alto fluxo é efetiva da diminuição dos níveis de metotrexato, mas um *rebound* importante no plasma do nível de metotrexato ocorre quando a diálise é interrompida e com isso diminuição da eficácia de tratamento<sup>96</sup>. Enzimas bacterianas recombinantes, como a carboxipeptidase G2, que hidrolisa o folato e análogos de folato para inativar metabólitos em minutos, estão sob investigação e parecem promissores no tratamento do metotrexato<sup>97</sup>.

## PERMETREXATO

O perimetrexato dissódico (Alimta<sup>®</sup>) é um agente quimioterápico do grupo dos análogos do ácido fólico aprovado para o tratamento de pacientes com mesotelioma e câncer de pulmão não microcítico. É excretado quase exclusivamente pelo rim e muito esporadicamente foram descritos alguns casos de insuficiência renal aguda associada a seu uso<sup>98-100</sup>.

## PENTOSTATINA

A pentostatina, um antimetabólito inibidor da adenosina deaminase, usado para linfoides malignos, é clareado pelos rins sem modificações na droga. Efeitos adversos da pentostatina incluem neuro e nefrotoxicidade. Embora a neurotoxicidade associada à pentostatina seja dose-limitante, a nefrotoxicidade pode ser vista, com transitória elevação da creatinina sérica durante o tratamento<sup>101</sup>. A disúria e a hematúria também foram referidas em associação com o tratamento da pentostatina<sup>100</sup>. Doses de pentostatina maiores de 4mg/m<sup>2</sup> por semana estão associadas com um aumento do risco de insuficiência renal aguda<sup>102</sup>. Infusão de volume adequada antes e após a administração da pentostatina pode prevenir nefrotoxicidade<sup>4</sup>. Em indivíduos com insuficiência renal, a redução da dose da pentostatina é necessária, e seu uso deve ser evitado assim que possível.

## IMUNOMODULADORES

O uso de agentes imunomoduladores na terapia com câncer expandiu as opções de tratamento para alguns tumores resistentes. Todavia, agentes como a interleucina-2, denileucina difitox e interferons podem afetar a microvasculatura renal e levar à proteinúria glomerular. Além disso, agentes como a lenalidomida pode induzir lise tumoral e insuficiência renal aguda.

## INTERLEUCINA-2

Um aumento dos níveis de creatinina plasmática frequentemente ocorre em indivíduos tratados com interleucina-2 recombinante humana<sup>103</sup>. Em pacientes com câncer metastático renal, a administração de interleucina-2 induz ao extravasamento capilar com marcada depleção de volume, hipotensão e vasoconstrição renal com alterações na síntese renal de prostaglandina; estas alterações subsequentemente levam à instalação de insuficiência renal aguda oligúrica<sup>104</sup>. Proteinúria e piúria foram referidas em alguns casos de indução de disfunção renal devido à interleucina-2, sugerindo que esta pode ter um efeito de

lesão direta no rim<sup>105</sup>. A lesão renal induzida pela interleucina-2 ocorre em 24-48 horas e é frequentemente dose-relacionada. As medicações anti-hipertensivas devem ser suspensas e ressuscitação volêmica iniciada. A interleucina-2 deve ser usada com cautela em pacientes predispostos à sobrecarga de volume, como naqueles com disfunção cardíaca e renal de base, uma vez que a ressuscitação volêmica agressiva nesses pacientes pode complicar o cuidado e subsequente evolução do paciente. O retorno da função renal de base após suspensão da interleucina-2 ocorre depois de sete dias em 62% dos pacientes e em 30 dias em 95% dos casos<sup>106</sup>.

#### DENILEUCINA DIFTITOX

A denileucina diftitox é uma toxina de fusão proteica da interleucina-2 que está primariamente aprovada para pacientes com linfoma de células-T cutâneo recorrente e persistente e foi associado com sintomas em 91% dos pacientes em estudos de fases I e II e síndrome de extravasamento vascular em aproximadamente 27% dos pacientes<sup>107,108</sup>. Todavia, a profilaxia com esteroide pode ser usada na prevenção de síndrome de permeabilidade vascular induzida pela denileucina diftitox em caso de extravasamento vascular significativo que resultou em insuficiência renal aguda relatada em paciente que recebeu profilaxia com dexametasona 4mg duas vezes ao dia<sup>107</sup>. O mecanismo pelo qual a denileucina diftitox causa extravasamento vascular envolve a conservação de aminoácido *motif* encontrado na interleucina-2, que é responsável pela lesão endotelial que resulta em hipoalbuminemia e edema<sup>107</sup>.

#### INTERFERONS

O interferon  $\alpha$  e algumas vezes o interferon  $\gamma$  têm sido associados com nefrotoxicidade. A proteinúria leve, reversível, ocorre em 15-20% dos pacientes tratados com interferons<sup>109</sup>, mas raramente ocorre síndrome nefrótica<sup>110</sup>. Algumas vezes, a insuficiência renal aguda ocorre nas primeiras semanas de tratamento com interferon<sup>111</sup>. Todavia, é frequentemente reversível e uma disfunção renal de base pode persistir em alguns pacientes após a terapia ter sido suspensa<sup>112</sup>. O interferon está associado com alterações histológicas consistentes com glomerulonefrites membranosa, membranoproliferativa, segmentar e focal, necrose tubular, nefrite intersticial e microangiopatia trombótica<sup>113</sup>. A incidência exata da nefrotoxicidade induzida pelo interferon não está bem determinada. Monitoração cuidadosa da função renal e proteína urinária são necessárias em indivíduos tratados com interferon e a droga deve ser interrompida assim que se notar a disfunção renal.

#### LENALIDOMIDA

A lenalidomida é um análogo sintético do imunomodulador talidomida e está associada com melhora da função renal da insuficiência renal associada ao mieloma, particularmente em indivíduos com falência renal leve (definida com níveis de creatinina sérica de até 2,50mg/dL

para pacientes do sexo masculino)<sup>114</sup>. Desde que a lenalidomida seja excretada pelos rins, seu uso em pacientes com insuficiência renal grave permanece limitado. O uso de altas doses de lenalidomida (25mg/dia) para leucemia linfocítica crônica está associado com lise tumoral, sepse e insuficiência renal aguda<sup>114</sup>. A talidomida, por outro lado, tem excreção renal mínima e é segura em pacientes com insuficiência renal leve a moderada<sup>115</sup>. Além do mais, a talidomida deve ser considerada outra opção para o tratamento da falência renal associada ao mieloma, mas sua segurança em pacientes com falência renal grave ainda está para ser claramente estabelecida<sup>114,116</sup>. Para pacientes com mieloma que apresentam falência renal, a melhor opção à lenalidomida e à talidomida deve ser o uso do inibidor de proteassomo bortezomibe. Esta medicação não é eliminada pelos rins e não requer o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. O bortezomibe deve ser administrado após as diálises em pacientes com insuficiência renal terminal. Além disso, o bortezomibe deve levar a uma rápida melhora da função renal pela redução da produção de cadeias leves monoclonais nefrotóxicas e pela diminuição da inflamação por meio da inibição do fator nuclear  $\kappa B$ <sup>114,117</sup>.

#### ANTICORPOS MONOCLONAIS

São anticorpos homogêneos produzidos por uma célula híbrida, produto da fusão de um clone de linfócitos B descendente de uma só e única célula-mãe e uma célula plasmática tumoral. A terapia com anticorpo monoclonal pode ser usada contra o câncer principalmente para simular o sistema imune do paciente para atacar as células do tumor maligno e prevenir seu crescimento pelo bloqueio de receptores específicos da célula. São exemplos dessas drogas: bevacizumabe, cetuximabe, trastuzumabe, e rituximabe.

#### Bevacizumabe

O anticorpo monoclonal anti-VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) bevacizumabe, que é utilizado no tratamento de tumores sólidos como câncer colorretal, está associado com hipertensão em 3-36% dos pacientes e proteinúria em 21-64% dos pacientes<sup>118,119</sup>. O mecanismo de hipertensão e proteinúria supõe-se ser o resultado da inibição da angiogênese da microcirculação relacionada ao VEGF e à inibição da síntese de óxido nítrico, que leva ao aumento da resistência periférica e à disfunção endotelial<sup>120,121</sup>. A proteinúria resulta da perturbação do eixo de sinal podócito-endotélio<sup>122</sup> e é geralmente leve e reversível com a suspensão da droga. A lesão da microvasculatura glomerular devido à inibição do VEGF pode ser relacionada com a etiologia dos casos relacionados de microangiopatia trombótica em pacientes tratados com bevacizumabe<sup>122,123</sup>. A proteinúria nefrótica ocorre em cerca de 1-2% dos pacientes tratados com bevacizumabe<sup>119</sup>. Um número limitado de biópsias renais em tais pacientes mostra que são mediados por complexos imunes levando à glomerulonefrite proliferativa focal<sup>124</sup>, glomerulonefrite crioglobulinêmica<sup>125</sup> e

glomerulopatia colapsante<sup>126</sup>. A hipertensão e a proteinúria, incluindo a síndrome nefrótica, resolvem-se após suspensão do bevacizumabe<sup>118,124</sup>.

### Cetuximabe

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal contra o receptor do fator de crescimento epidérmico. É usado junto com a quimioterapia e aprovado pelo FDA para o tratamento de câncer colorretal metastático<sup>127</sup>. O receptor do fator de crescimento epidérmico é expresso em vários cânceres de células epidérmicas, incluindo o colorretal, mama, pulmão e cabeça. A anormalidade renal primária associada com agentes bloqueadores do receptor do fator de crescimento epidérmico é a perda de magnésio. O fator de crescimento epidérmico, via seu receptor, ativa o canal do  $Mg^{2+}$  TRPM6 (*transient receptor potential cation channel, subfamily M, membro 6*) na membrana apical do túbulo convuloto distal<sup>128</sup> para estimular a reabsorção do  $Mg^{2+}$ . O cetuximabe pode levar à magnésúria significativa em alguns indivíduos. A incidência de hipomagnesemia grave é estimada entre 10 e 15%<sup>129</sup>. O panitumumab, que é outro anticorpo monoclonal contra o receptor do fator de crescimento epidérmico, é também associado com a perda de magnésio. Um estudo de fase II mostrou que 36% dos pacientes tratados com panitumumab têm diminuição dos níveis de magnésio sanguíneo, com hipomagnesemia grave observada em 3% dos pacientes<sup>130</sup>. A monitoração dos níveis de magnésio sérico e a suplementação adequada de magnésio são necessárias quando em uso desses agentes.

## OUTROS AGENTES

### BIFOSFONADOS

Os bifosfonados, que podem ser usados no tratamento de câncer metastático de osso e no tratamento de hipercalemia da neoplasia maligna, agem pela inibição da reabsorção óssea osteoclástica. A toxicidade renal pode limitar o uso desses agentes. A nefrotoxicidade é mais comum com os agentes mais antigos, como o etidronato e clodronato, do que com os novos agentes como o ibandronato<sup>131</sup>. A glomerulonefrite segmentar e fokal colapsante com falência renal não reversível tem sido relatada com o pamidronato. O zoledronato tem sido associado com necrose tubular aguda<sup>132,133</sup>. Além do mais, os bifosfonados devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal de base significativa. Um novo agente, o ibandronato, tem alta ligação proteica, que reduz o risco do rápido influxo desse agente na célula tubular renal, diminuindo o risco de toxicidade. O ibandronato deve ser útil em pacientes com insuficiência renal, tal como ocorre em indivíduos com mieloma múltiplo<sup>134</sup>.

Em 2007, a Sociedade Americana de Oncologia clínica liberou, por meio de uma revisão, diretrizes para o uso de bifosfonados em pacientes com insuficiência renal. As diretrizes recomendam a redução da dose do zoledronato em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 30-60mL/min)

e evitar o uso da droga em indivíduos com taxa de filtração glomerular menor que 30mL/min<sup>135</sup>. O pamidronato 90mg administrado em mais de 4-6 horas (pelo menos mais que 2 horas) é recomendado para pacientes que têm disfunção renal grave (creatinina sérica maior que 3mg/dL ou taxa de filtração glomerular < 30mL/min). A diminuição da infusão da dose inicial do pamidronato é também recomendada em pacientes com insuficiência renal grave<sup>135</sup>.

### VORINOSTAT

O vorinostat é um inibidor da diacilase histona, recentemente aprovado para o tratamento cutâneo de linfomas de células-T<sup>136</sup>. Estudos de fase III têm sugerido que esta droga está associada com um aumento do nível de creatinina sérica em mais de 16% dos pacientes<sup>136</sup>. Embora o mecanismo que resulta nesse efeito adverso ainda não esteja claramente entendido, atenção deve ser dispensada para as possíveis anormalidades renais, com o uso cada vez mais comum desses agentes.

### DISFUNÇÃO RENAL DA LISE TUMORAL CITOTÓXICA

A síndrome de lise tumoral é uma emergência oncológica observada em pacientes com neoplasias malignas que têm alto índice de proliferação, como, por exemplo, o linfoma de Burkitt e as doenças mieloproliferativas<sup>137</sup>. Embora a lise tumoral possa ocorrer espontaneamente, a citotoxicidade da quimioterapia aumenta o risco de lise de células tumorais. A rápida lise das células do tumor libera grande quantidade de potássio, fósforo e ácido úrico na corrente sanguínea, que pode levar à insuficiência renal pelo depósito de fosfato de cálcio e urato nos túbulos renais<sup>137</sup>.

Os agentes antineoplásicos como vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida, antraciclina (doxorubicina, idarubicina), citarabina, metotrexato, L-asparaginase, etopósido e rituximabe podem levar ao aumento da precipitação de urato e fosfato de cálcio. É necessário vigilância para o reconhecimento e tratamento preventivo da lise tumoral. Este consiste basicamente no aumento do volume de diurese pela maior infusão de volume, alopurinol (inibidor da xantina oxidase) e rasburicase (enzima recombinante da oxidase do ácido úrico)<sup>129</sup>.

## CONCLUSÕES

A lesão renal induzida pela quimioterapia é previsível, uma vez que o tecido renal fica exposto ao contato do volume sanguíneo total. A necessidade e as sugestões de como minimizar a toxicidade renal dos agentes quimioterápicos foram sugeridas nesse texto. Apesar de progressos terem sido feitos no desenvolvimento de drogas menos nefrotóxicas e nos métodos de minimizar a nefrotoxicidade, essa complicação ainda é considerada uma barreira para melhorar o manejo de pacientes com câncer. É necessário identificar os pacientes com risco de desenvolver a nefrotoxicidade induzida pelo quimioterápico,



infusão adequada de volume, detecção precoce da lesão renal, evitar o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas, monitoração seriada da função renal e reposição dos eletrólitos quando necessária. Mais evidência é necessária para facilitar o desenvolvimento de diretrizes internacionalmente aceitas sobre a dose-padrão de quimioterapia na presença de disfunção renal preexistente ou nova.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Launay-Vacher V, Etessami R, Janus N *et al.* Lung cancer and renal insufficiency: prevalence and anticancer drug issues. *Lung* 2009; **187**: 69-74.
- Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C *et al.* Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat* 2008 (*in press*).
- Ries F. Nephrotoxicity of chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1998; **24**: 951-953.
- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; **24**: 19-38.
- Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; **2**: 80-91.
- Glezerman I, Kris MG, Miller V *et al.* Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009; **71**: 130-139.
- Duffull SB, Robinson BA. Clinical pharmacokinetics and dose optimisation of carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 1997; **33**: 161-183.
- Schilsky RL. Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1982; **9**: 75-83.
- Winston JA, Safirstein R. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1985; **249**(4 Pt 2): F490-F496.
- Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis* 1986; **8**: 164-169.
- Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 460-464.
- Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C *et al.* Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy special interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; **61**: 903-909.
- Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. Cisplatin associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol* 2005; **148**: 107-121.
- Townsend DM, Deng M, Zhang L *et al.* Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1-10.
- Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB *et al.* High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977; **39**: 1372-1381.
- Basnakian AG, Apostolov EO, Yin X *et al.* Cisplatin nephrotoxicity is mediated by deoxyribonuclease I. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 697-702.
- Ramesh G, Reeves WB. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Kidney Int* 2004; **65**: 490-499.
- Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL *et al.* EV saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; **52**: 13-18.
- Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993; **50**: 147-158.
- Daley-Yates PT, McBrien DC. A study of the protective effect of chloride salts on cisplatin nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1985; **34**: 2363-2369.
- Lichtman SM, Widiers H, Launay-Vacher C *et al.* International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 14-34.
- Raj GV, Iasonos A, Herrh, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3095-3100.
- Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; **21**: 33-64.
- Aronoff GR, Bennet WN, Berns JS *et al.* Antineoplastic agents. In Brier ME, Aronoff GR (eds). *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5<sup>th</sup> ed. American College of Physicians: Philadelphia, 2007, pp 97-102.
- Jackson AM, Rose BD, Graff LG *et al.* Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984; **101**: 41-44.
- Humphreys BD, Sharman JR, Henderson JM *et al.* Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004; **100**: 2664-2670.
- Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome (*abstract*). *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: E16.
- Ali BH, Al Moundhri MS. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food Chem Toxicol* 2006; **44**: 1173-1183.
- Shord SS, Thompson DM, Krempl GA, Hanigan MH. Effect of concurrent medications on cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *Anticancer Drugs* 2006; **17**: 207-215.
- Lajerh H, Kristensen M, Hansen HH *et al.* Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; **56**: 535-542.
- Asna N, Levy H, Ashkenazi IE *et al.* Time dependent protection of amifostine from renal and hematopoietic cisplatin induced toxicity. *Life Sci* 2005; **76**: 1825-1834.
- Orditura M, De Vita F, Roscigno A *et al.* Amifostine: a selective cytoprotective agent of normal tissues from chemo-radiotherapy induced toxicity (review). *Oncol Rep* 1999; **6**: 1357-1362.
- Lin A, Lawrence TS. An anaphylactoid reaction from amifostine. *Radiation Oncol* 2006; **79**: 352.
- Hara M, Yoshida M, Nishijima H *et al.* Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res* 2001; **30**: 129-138.
- Sener G, Satiroglu H, Kabasakal L *et al.* The protective effect of melatonin on cisplatin nephrotoxicity. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; **14**: 553-560.
- Camargo SM, Francescato HD, Lavrador MA, Bianchi ML. Oral administration of sodium selenite minimizes cisplatin toxicity on proximal tubules of rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; **83**: 251-262.
- Naziroglu M, Karao lu A, Aksoy AO. Selenium and high dose vitamin e administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology* 2004; **195**: 221-230.
- Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; **312**: 424-431.
- Shimeda Y, Hirotani Y, Akimoto Y *et al.* Protective effects of capsaicin against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Biol Pharm Bull* 2005; **28**: 1635-1638.
- Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I *et al.* Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology* 2005; **212**: 116-123.
- Mora LDEO, Antunes LM, Francescato HD, Bianchi MDE. The effects of oral glutamine on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2003; **47**: 517-522.



42. Atasoyu EM, Yildiz S, Bilgi O *et al.* Investigation of the role of hyperbaric oxygen therapy in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Arch Toxicol* 2005; 79: 289-293.
43. Esposito M, Viale M, Vannozzi MO *et al.* Effect of the antiarrhythmic drug procainamide on the toxicity and antitumor activity of cis-diamminedichloroplatinum (II). *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 140: 370-377.
44. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1087-1093.
45. Vesey DA, Cheung C, Pat B *et al.* Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 348-355.
46. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin. A report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991; 90: 386-391.
47. Labaye J, Sarret D, Duavic C *et al.* Renal toxicity of oxaliplatin. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1275-1276.
48. Uehara T, Watanabe H, Iton F *et al.* Nephrotoxicity of a novel antineoplastic platinum complex, nedaplatin: a comparative study with cisplatin in rats. *Arch Toxicol* 2005; 79: 451-460.
49. Stefanowicz J, Maciejka-Kapucińska *et al.* [Acute renal failure in pediatric oncological disease] [Polish]. *Med Wieku Rozwoj* 2007; 11: 337-341.
50. Butani L, West DC, Taylor DS. End-stage renal disease after high-dose carboplatin in preparation of autologous stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 408-412.
51. Pinotti G, Martinelli B. A case of acute tubular necrosis due to oxaliplatin. *Ann Oncol* 2002; 13: 1951-1952.
52. Kawai Y, Taniuchi S, Okahara S *et al.* Relationship between cisplatin or nedaplatin-induced nephrotoxicity and renal accumulation. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1385-1388.
53. Marzano C, Bettio F, Baccichetti F *et al.* Antitumor activity of a new platinum (II) complex with low nephrotoxicity and genotoxicity. *Chem Biol Interact* 2004; 148: 37-48.
54. Skinner R, Sharkey JM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 1993; 11: 173-190.
55. Rossi R. Nephrotoxicity of ifosfamide – moving towards understanding the molecular mechanisms. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1091-1092.
56. Zhang J, Luh. Ifosfamide induces acute renal failure via inhibition of the thioredoxin reductase activity. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 1574-1583.
57. Skinner R, Pearson AD, English MW *et al.* Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996; 348: 578-580.
58. Lee BS, Lee JH, Kang HG *et al.* Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 796-799.
59. Pratt CB, Meyer WH, Jenking JJ *et al.* Ifosfamide, Fanconi's syndrome, and rickets. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1495-1499.
60. Husband DJ, Watkin SW. Fatal hypokalemia associated with ifosfamide/mesna chemotherapy. *Lancet* 1988; 1: 1116.
61. Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 190-197.
62. Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR *et al.* Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 149-155.
63. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late effects Group study. United Kingdom Children's Cancer study Group. *Br J Cancer* 2000; 82: 1636-1645.
64. Aleksa K, Woodland C, Koren G. Young age and the risk for ifosfamide-induced nephrotoxicity: a critical review of two opposing studies. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1153-1158.
65. Nissim I, Weinberg JM. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate and ifosfamide in rats. *Kidney Int* 1996; 49: 684-695.
66. Schlenzig JS, Charpentier C, Rabier D *et al.* L-carnitine: a way to decrease cellular toxicity of ifosfamide? *Eur J Pediatr* 1995; 154: 686-687.
67. Aleksa K, Halachmi N, Ito S, Koren G. A tubule cell model for ifosfamide nephrotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83: 499-408.
68. Sener G, Sehirli O, Yegen BC *et al.* Melatonin attenuates ifosfamide induced Fanconi syndrome in rats. *J Pineal Res* 2004; 37: 17-25.
69. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 548-549.
70. Cornwell G 3rd, Pajak TF, McIntyre OR *et al.* Influence of renal failure on the myelosuppressive effects of melphalan: cancer and leukemia group B experience. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 475-481.
71. Zwaveling JH, Hoekstra HJ, Maring JK *et al.* Renal function in cancer patients treated with hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant tumor necrosis factor alpha and melphalan. *Nephron* 1997; 76: 146-152.
72. Kashimura M, Kondo M, Abe T *et al.* [A case report of acute renal failure induced by melphalan in a patient with ovarian cancer] [Japanese]. *Gan No Rinsho* 1988; 34: 2015-2018.
73. Leung N, Slezak JM, Bergstralh EJ *et al.* Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 102-111.
74. Devine SM, Sanborn R, Jessop E *et al.* Fludarabine and melphalan-based conditioning for patients with advanced hematological malignancies relapsing after a previous hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 557-562.
75. Weiss RB. Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 427-438.
76. Mictich KC, Jensen-Akula M, Mandard JC, Fisher RI. Nephrotoxicity of semustine (methyl-CCNU) in patients with malignant melanoma receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Med* 1981; 71: 967-972.
77. De Vita VT, Carbone PP, Owens AH Jr *et al.* Clinical trials with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea, Nsc-409962. *Cancer Res* 1965; 25: 1876-1881.
78. Kramer R, McMenamin MG, Boyd MR. *In vivo* studies on the relationship between hepatic metabolism and the renal toxicity of 1- (2-chloroethyl)-3- (trans-4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea (MeCCNU). *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85: 221-230.
79. Weiss RB, Posada JG Jr, Kramer RA, Boyd MR. Nephrotoxicity of semustine. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1105-1112.
80. Delaney V, De Pertuz Y, Nixon D, Bourke E. Indomethacin in streptozocin-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 79-83.
81. Harrison SD Jr, Cox JL, Giles RC Jr. Effects of prochlorperazine on experimental nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 10: 62-67.
82. Cantrell JE Jr, Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985; 3: 723-734.
83. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B *et al.* Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989; 7: 781-789.
84. Poch E, Almirall J, Nicolas JM *et al.* Treatment of mitomycin-C-associated hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis. *Nephron* 1990; 55: 89-90.
85. Snyder HW, Mittelman A, Oral A Jr *et al.* Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer* 1993; 71: 1882-1892.
86. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 217-221.

87. Kennedy BJ. Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. *Am J Med* 1970; 49: 494-503.
88. Benedetti RG, Heilman KJ 3rd, Gabow PA. Nephrotoxicity following single dose mithramycin therapy. *Am J Nephrol* 1983; 3: 277-278.
89. Injac R, Boskovic M, Perse M *et al.* Acute doxorubicin nephrotoxicity in rats with malignant neoplasia can be successfully treated with fullerene C60 (OH)24 via suppression of oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 742-749.
90. Peterson BA, Collins AJ, Vogelzang NJ, Bloomfield CD. 5-Azacytidine and renal tubular dysfunction. *Blood* 1981; 57: 182-185.
91. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B *et al.* A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999; 85: 2023-2032.
92. Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 223-235.
93. Cetiner M, Sener G, Schirli AO *et al.* Taurine protects against methotrexate-induced toxicity and inhibits leukocyte death. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 209: 39-50.
94. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP *et al.* Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983; 1: 208-216.
95. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B *et al.* High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100: 2222-2232.
96. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11: 694-703.
97. Albrecht AM, Boldizsar E, Hutchison DJ. Carboxypeptidase displaying differential velocity in hydrolysis of methotrexate, 5-methyltetrahydrofolic acid, and leucovorin. *J Bacteriol* 1978; 134: 506-513.
98. Brandes JC, Grossman SA, Ahmad H. Alteration of pemetrexed excretion in the presence of acute renal failure and effusions: presentation of a case and review of the literature. *Cancer Invest* 2006; 24: 283-287.
99. Castro M. Thymidine rescue: an antidote for pemetrexed-related toxicity in the setting of acute renal failure. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4066.
100. Porta JM, de Vera CV, Inglan PB, Jericó JF *et al.* Acute renal failure associated with pemetrexed (Alimta®). *Nefrologia* 2009; 29: 608-617.
101. Margolis J, Grever MR. Pentostatin (Nipent): a review of potential toxicity and its management. *Semin Oncol* 2000; 27(Suppl. 5): 9-14.
102. Grever MR, Bisaccia E, Scarborough DA *et al.* An investigation of 2'-deoxycoformycin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1983; 61: 279-282.
103. Guleria AS, Yang JC, Topalian SL *et al.* Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2714-2722.
104. Geertsen PF, von der Maase H, Olsen NV *et al.* Renal haemodynamics, sodium and water reabsorption during continuous intravenous infusion of recombinant interleukin-2. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 73-81.
105. Mercatello A, Hadj-Aïssa A, Negrer S *et al.* Acute renal failure with preserved renal plasma flow induced by cancer immunotherapy. *Kidney Int* 1991; 40: 309-314.
106. Beldegrun A, Webb DE, Austin HA 3rd *et al.* Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 817-822.
107. Avarbock AB, Loren AW, Park JY *et al.* Lethal vascular leak syndrome after denileukin difitox administration to a patient with cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma and occult cirrhosis. *Am J Hematol* 2008; 83: 593-595.
108. Foss F. Clinical experience with denileukin difitox (ONTAK). *Semin Oncol* 2006; 33(Suppl 3): S11-S16.
109. Quesada JR, Talpaz M, Rios A *et al.* Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234-243.
110. Selby P, Kohn J, Raymond J *et al.* Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1180.
111. Willson RA. Nephrotoxicity of interferon alfa/beta therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 89-92.
112. Nair S, Ernstoff MS, Bahnsen RR *et al.* Interferon-induced reversible acute renal failure with nephrotic syndrome. *Urology* 1992; 39: 169-172.
113. Zuber J, Martinez F, Droz D *et al.* Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 321-331.
114. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L *et al.* Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485-1493.
115. Andritsos LA, Johnson AJ, Lozanski G *et al.* Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2519-2525.
116. Tosi P, Zamagni E, Cellini C *et al.* Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98-103.
117. Ludwigh, Drach J, Graf H *et al.* Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1411-1414.
118. Izzedine H, Rixe O, Billemont B *et al.* Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 203-218.
119. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-193.
120. Widakowich C, De Castro G Jr, De Azambuja E *et al.* Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007; 12: 1443-1455.
121. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: H1054-H1058.
122. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008; 74: 1487-1491.
123. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J *et al.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129-1136.
124. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: e23-e29.
125. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-2191.
126. Miller KD, Chap LI, Holmes FA *et al.* Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-799.
127. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L *et al.* Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1221-1224.
128. Muallem S, Moe OW. When EGF is offside, magnesium is wasted. *J Clin Invest* 2007; 117: 2086-2069.
129. Sahni V, Choudhry D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009; 8: 450-462.
130. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.

131. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf* 1999; 21: 389-406.
132. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL *et al*. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-1172.
133. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI *et al*. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281-289.
134. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: case reports. *Acta Haematol* 2006; 116: 165-172.
135. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR *et al*. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-2472.
136. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH *et al*. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 2007; 12: 1247-1252.
137. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28(Suppl. 5): 3-8.

## O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Adelson Marçal Rodrigues  
Guilherme Baia Nogueira  
Elisa Mieko Suemitsu Higa



O *diabetes mellitus* (DM) a cada ano acomete um número maior de pessoas, tornando-se uma epidemia mundial. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* – WHO) apontaram existir em 2000 cerca de 171,5 milhões de diabéticos no mundo todo; perspectivas feitas para 2030 mostraram que a totalidade destes pacientes poderá atingir os 366 milhões de portadores<sup>1</sup>. Em 2007, foram gastos no tratamento e prevenção do *diabetes mellitus* US\$232 bilhões, acredita-se que em 2025 este valor passará para US\$302 bilhões; contudo estes investimentos hoje procedem de modo desigual, cerca de 80% do montante destes investimentos são financiados pelos países ricos, os quais representam apenas uma fração de 20% dos diabéticos. O escasso investimento na divulgação e tratamento do *diabetes mellitus*, ocorrido nos países pobres e emergentes, terá sérias consequências, refletindo-se no aumento da mortalidade<sup>2</sup>, pois só em 2007 o *diabetes mellitus* foi responsável por 3,8 milhões de óbitos, uma proporção equivalente a doenças como HIV/Aids<sup>3</sup>.

O *diabetes mellitus* é uma doença crônica com marcante alteração no metabolismo, devido à interrupção na produção de insulina pelo pâncreas ou quando o organismo não pode mais usá-la de modo efetivo<sup>4</sup>. A hiperglicemia é a principal característica desta doença, ela induz a mudanças intracelulares importantes: ativação da via diacilglicerol-proteína-C quinase, ativação da via do polioli e induz à síntese de espécies reativas de oxigênio. Altas concentrações de glicose atuam na desnaturação de macromoléculas por meio de uma reação não enzimática e irreversível, formando os produtos finais de glicação avançada<sup>5</sup>. Todas estas alterações proporcionam um substancial aumento nas espécies reativas de oxigênio, e

a ação oxidativa sobre as células acarreta, entre outros, mutações no DNA e alterações nas células vasculares, proporcionando lesões na microvasculatura de diversos órgãos, entre eles destacando-se os olhos (retinopatia) e principalmente os rins (nefropatia)<sup>6,7</sup>.

A nefropatia diabética afeta cerca de 40% dos pacientes diabéticos, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade entre eles, elevando inclusive o risco de óbitos por doenças cardiovasculares<sup>8</sup>. A nefropatia diabética manifesta-se inicialmente pelo aumento na taxa de filtração glomerular e episódios de microalbuminúria (> 20µg/min e ≤ 199µg/min), evoluindo para uma redução progressiva desta taxa de filtração glomerular acompanhada de excreção grave de albumina; na fase seguinte, a nefropatia diabética já exibe macroalbuminúria (> 200µg/min), podendo estar acompanhada de síndrome nefrótica, eventualmente evoluindo para a insuficiência renal crônica. Com esta progressão, os glomérulos apresentam intensa produção e depósito da matriz extracelular mesangial, a qual é precursora dos nódulos mesangiais conhecidos como lesões de *Kimmelstiel-Wilson*<sup>9</sup>.

O desenvolvimento e a progressão da nefropatia diabética são desencadeados principalmente pelo aumento do estresse oxidativo, ou seja, pelo desequilíbrio redox originado pela crescente produção de espécies reativas de oxigênio e redução nas defesas antioxidantes<sup>10</sup>. A principal fonte de produção das espécies reativas de oxigênio é a enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH-oxidase), seguida pelo gradiente mitocondrial de elétrons<sup>11,12</sup>.

A NADPH-oxidase é um complexo enzimático encontrado na maioria das células, principalmente nos



leucócitos; esta possui duas subunidades situadas na membrana plasmática (gp91<sup>PHOX</sup> e p22<sup>PHOX</sup>) e três no citosol (p67<sup>PHOX</sup>, p47<sup>PHOX</sup> e p40<sup>PHOX</sup>); sua ativação implica a migração dos componentes citosólicos para a membrana, produzindo altas quantidades do ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), a partir da redução do oxigênio (O<sub>2</sub>), havendo consumo de NADPH<sup>13,14</sup>. Estudos mostraram a capacidade do rim em produzir o O<sub>2</sub><sup>-</sup>; e as proteínas correspondentes as subunidades p22<sup>PHOX</sup>, p47<sup>PHOX</sup> e p67<sup>PHOX</sup> foram detectadas na mácula densa, alça ascendente espessa, túbulo distal, ducto coletor e no córtex renal<sup>15,16</sup>.

Os mecanismos pelos quais as espécies reativas de oxigênio potencializam a progressão da nefropatia diabética são variados e multifatoriais, contudo, quando estes agentes oxidantes possibilitam a formação de outra legião de radicais livres, há amplificação nos danos teciduais e piora da doença. Isso ocorre, por exemplo, quando o O<sub>2</sub> ou O<sub>2</sub><sup>-</sup> reagem com o óxido nítrico (NO<sup>\*</sup>), formando uma gama de derivados nitrogenados, que juntos integram as espécies reativas de nitrogênio, responsáveis pelo surgimento do estresse nitrosativo (Quadro 31.1)<sup>17,18</sup>.

As espécies reativas de nitrogênio tem variado poder citotóxico e alta afinidade a lipídios, proteínas e DNA; atuam fazendo reações de S-nitrosilação, glutationilação ou nitrando resíduos de tirosina. Estas ações têm como efeito a morte celular, resistência insulínica, produção de citocinas pró-inflamatórias, peroxidação de lipídios e surgimento de doenças neurodegenerativas, entre outras<sup>17</sup>.

Alguns autores consideram o NO<sup>\*</sup> o elemento integrante, além de ser peça-chave para a produção das espécies reativas de nitrogênio<sup>18</sup>; o NO<sup>\*</sup> é uma molécula de importantes efeitos biológicos encontrada inicialmente no endotélio<sup>19</sup>; entretanto, sabe-se que ele pode ser produzido em todo o organismo, sendo que, por exemplo, no rim foram encontradas as três isoformas da óxido nítrico sintase (NOS endotelial, neuronal e macrófágica) expressas ao longo do néfron, artérias, arteríolas e medula renal<sup>20</sup>.

Alguns estudos mostraram que no rim a produção de NO<sup>\*</sup> pode ocorrer simultaneamente ao O<sub>2</sub><sup>-</sup><sup>21,22</sup>, tor-

nando o tecido renal um alvo em potencial a altas produções de espécies reativas de oxigênio. O NADPH é um substrato comum para a ação catalítica da NADPH-oxidase e NOS, ele também é utilizado direta e indiretamente por enzimas antioxidantes como a glutatona peroxidase, glutatona redutase, a catalase e as superóxido dismutases; as variações no consumo do NADPH pelas vias enzimáticas pró e antioxidantes são determinantes para a homeostase redox e desenvolvimento da nefropatia diabética<sup>23</sup>.

Alguns pesquisadores sugerem que o início da nefropatia diabética ocorre com a ação das espécies reativas de oxigênio sobre os lipídios e proteínas da estrutura do glomérulo renal, causando danos oxidativos significantes que estão diretamente correlacionados com a hiperfiltração<sup>24</sup>. Ao mesmo tempo, trabalhos mostraram que nesta situação o NO<sup>\*</sup> é sintetizado em grande quantidade, sendo um dos responsáveis pelo aumento da taxa de filtração glomerular<sup>25</sup>, o qual resulta em elevação no processo de reabsorção destas macromoléculas<sup>26</sup>.

O intenso processo de reabsorção iniciado pela hiperfiltração trará consequências desastrosas para o néfron; o acúmulo de moléculas no interstício tubular pode desencadear uma resposta inflamatória devido as sua glicação; macromoléculas como a albumina mostraram ser capazes de induzir a produção de interleucina-6, sendo esta citocina pró-inflamatória responsável por sérios danos tubulares<sup>27</sup>. Além disso, verificou-se também a síntese de interleucina-8 e a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), ambas mediadas pela ativação do fator nuclear κB (NF-κB), pela proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAPK) p44/p42 e pelo sinal transdutor e ativador da transcrição (STAT-1). O efeito final deste mecanismo está no aumento do grau de lesão tubular<sup>28</sup>. Estudos mostraram que este tipo de inflamação leva à formação de fibrose e hipertrofia das células tubulares, induzindo ao desenvolvimento de lesão tubular progressiva<sup>29</sup>, mostrando assim que a expressão das citocinas tem um papel importante na progressão da nefropatia diabética<sup>30</sup>.

Quadro 31.1 – Principais agentes integrantes das espécies reativas de nitrogênio.

Nome	Fórmula	Forma a partir do(a)
Trióxido de dinitrogênio	N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	NO <sup>*</sup> + O <sub>2</sub>
Óxido nítrico	NO <sup>*</sup>	NOS
Nitrito	NO <sub>2</sub>	NO <sup>*</sup>
Dióxido de nitrogênio	NO <sub>2</sub> <sup>*</sup>	Decomposição do ONOO <sup>-</sup>
Cátion de nitrônio	NO <sub>2</sub>	Decomposição do ONOOCO <sub>2</sub>
Cátion nitrosônio	NO <sup>+</sup>	NO <sup>*</sup>
Ânion nitrosoperoxocarbonato	ONOOCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	ONOO <sup>-</sup> + CO <sub>2</sub>
Nitroxil	HNO	Redução de um elétron do NO <sup>*</sup>
Cloreto de nitril	Cl-NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> + HOCl
Peroxinitrito	ONOO <sup>-</sup>	NO <sup>*</sup> + O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
S-nitrosotiol	RSNOs	NO <sup>*</sup> + cisteína tiol/sulfidrila

O efeito direto do NO\* no desenvolvimento da doença parece estar presente apenas na fase inicial; estudos com modelos *knock out* para a isoforma endotelial da NOS (eNOS) mostraram eventos compatíveis com a progressão da nefropatia diabética, na qual a ausência de NO\* implicou o surgimento de complicações clássicas desta doença, entre elas a doença intravascular renal, expansão da matriz extracelular mesangial com mesangiólise, formação de microaneurismas e desenvolvimento de lesões nodulares mesangiais; isso induziu os autores a sugerir que a ausência de NO\* é fator decisivo para o desenvolvimento da nefropatia diabética<sup>31,32</sup>. Estudos em pacientes com *diabetes mellitus* mostraram que os integrantes das espécies reativas de nitrogênio contribuem mediando as lesões tubulointersticiais ao longo das células do túbulo proximal<sup>33</sup>.

Paralelamente à hiperfiltração, os agentes oxidantes no glomérulo contribuem através de outras vias, acentuando a disfunção glomerular. As células epiteliais glomerulares (podócitos) são entidades altamente especializadas na manutenção da barreira de filtração glomerular, têm limitada capacidade de regeneração e reparo, tornando-se alvos vulneráveis a qualquer lesão oxidativa<sup>34</sup>. Estudos realizados na fase mais recente do *diabetes mellitus* mostraram como as espécies reativas de oxigênio iniciam seu efeito sobre os podócitos; a ação oxidante destes radicais estava fortemente vinculada com a expressão da caspase-3 e albuminúria. Esta fase marcada pela sinalização apoptótica dos podócitos antecederia sua depleção e destacamento da membrana basal glomerular, caracterizando esta apoptose como o marcador mais recente para a glomerulopatia diabética<sup>35</sup>; indiretamente, as espécies reativas de oxigênio atuam sobre estas células epiteliais induzindo à formação de moléculas como a proteína quinase 1 e 2 regulada pelo sinal extracelular (ERK-1/2) e a Akt-proteína quinase B (akt-PKB), as quais atuam na hipertrofia destas células epiteliais<sup>36,37</sup>.

A podocitúria tem sido observada na fase precedente e como determinante da albuminúria<sup>38</sup>, contudo há indícios que envolvem outras causas, por exemplo a nefrinúria que ocorre simultaneamente com a podocitúria<sup>39</sup>. A nefrina é uma importante molécula moduladora dos rearranjos do citoesqueleto e integridade dos podócitos; ela ainda é o maior componente das fendas de filtração glomerulares<sup>40</sup>. Estudos mostraram que a ação da isoforma proteína quinase C $\alpha$  (como dito anteriormente, sua ativação é estimulada pela hiperglicemia) proporciona um *feedback* negativo sobre o RNAm da

nefrina, inibindo sua produção, o que comprometerá toda a estabilidade das projeções podocitárias sobre a membrana basal glomerular; a instabilidade na adesão celular dará início ao seu destacamento, sendo considerado forte indutor à glomerulosclerose<sup>41</sup>, tornando a perda da nefrina um elemento de grande importância no desenvolvimento da albuminúria<sup>42</sup>.

As espécies reativas de oxigênio perpetuam sua ação renodegenerativa, comprometendo a permeabilidade glomerular através de outras vias; uma delas é pela heparana sulfato, um importantíssimo polissacarídeo aniônico integrante da membrana basal glomerular, da matriz extracelular mesangial e está na superfície da maioria das células<sup>43</sup>. A heparana sulfato é suscetível à despolimerização quando exposta ao radical hidroxil (OH<sup>-</sup>), e sua ausência compromete a seletividade da membrana basal glomerular, tanto por carga como por tamanho; isso ocorre porque a heparana interage com componentes importantes da membrana basal formando uma complexa arquitetura molecular, entre eles o colágeno IV e a laminina, conferindo maior flexibilidade e intensa carga negativa<sup>44</sup>; sua despolimerização tornaria a membrana basal glomerular mais permeável a moléculas grandes e de carga negativa, propiciando o aparecimento da proteinúria<sup>45,46</sup>.

O estresse oxidativo, responsável pelo aumento progressivo da albuminúria na nefropatia diabética, acentua-se conforme aumenta a excreção da albumina, piorando a lesão renal e resultando na perda de função deste órgão<sup>47</sup>. O efeito do aumento dos agentes oxidantes nas células mesangiais é observado pelo *feedback* positivo de várias proteínas que compõem a matriz extracelular mesangial (fibronectina e colágeno IV), induzindo assim ao aumento da produção da matriz e seu depósito. Paralelamente a esta ação das espécies reativas de oxigênio, o mesângio apresenta redução nos níveis de defesas antioxidantes como a glutatona, associada à diminuição da expressão do RNAm das duas subunidades da enzima  $\gamma$ -glutamilsteína sintetase\*\* e aumento na expressão do RNAm da superóxido dismutase<sup>49</sup>.

A ação oxidativa destes radicais livres no tecido mesangial tem como efeito final a ativação da caspase-3. Seu mecanismo não foi completamente entendido, mas indícios como sua interrupção com o uso de inibidores do NF- $\kappa$ B, a maior expressão das proteínas Bcl-2, e liberação do citocromo *c* sugerem como poderia ser este processo de morte celular<sup>50</sup>.

Como já relatado, as espécies reativas de oxigênio, sistemicamente, possibilitam a formação do peroxinitri-

\* O NO\* apresenta duas distintas vias de ação biológica: um efeito direto proporcionado por reações rápidas, com pequenas concentrações de NO\*, tornando-o um potente vasodilatador com envolvimento da enzima guanilato ciclase; e um efeito indireto mediado por alta produção de NO\* durante longos períodos; este efeito indireto é dependente da união do NO\* com o O<sub>2</sub> ou O<sub>2</sub><sup>-</sup>, formando as espécies reativas de nitrogênio<sup>18</sup>.

\*\*  $\gamma$ -glutamilsteína sintetase catalisa a formação de glutatona pela união do glutamato e cisteína, com posterior adição e glicina ao dípeptídeo<sup>48</sup>.

to (ONOO<sup>-</sup>) que é o principal integrante das espécies reativas de nitrogênio; ele possui intensa ação oxidante e citotóxica, promove principalmente a nitração de tirosinas, redução de antioxidantes celulares e desativação da enzima NOS pela oxidação da tetra-hidrobiopterina<sup>51</sup>. No rim, o ONOO<sup>-</sup> pode ser sintetizado em grandes quantidades com o estabelecimento do estado inflamatório; trabalhos mostraram que o promotor necessário para expressar a forma induzível da NOS (iNOS) é ativado pelas citocinas interleucina-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , e que este efeito é mediado pelo NF- $\kappa$ B, resultando em intensa produção de NO<sup>\*</sup>, o qual torna-se a base para formação das espécies reativas de nitrogênio<sup>52</sup>.

A produção do ONOO<sup>-</sup> associado à redução do NO<sup>\*</sup> induz a consequências desastrosas para a parede endotelial; a ausência desse vasodilatador promoverá a agregação plaquetária e a inflamação nos vasos, caracterizando com isto a disfunção endotelial<sup>53</sup>. A produção das espécies reativas de oxigênio potencializará esta disfunção endotelial; estes agentes oxidativos induzirão à produção das moléculas de adesão à célula vascular (VCAM-1), ICAM-1 e de ações quimiotáticas (MCP-1), havendo assim o desenvolvimento de um estado pró-trombótico, tornando a ação das espécies reativas de oxigênio sobre o endotélio um fator decisivo no desenvolvimento da aterosclerose e aumento no risco de eventos cardiovasculares<sup>54</sup>.

Estudo com pacientes diabéticos caracterizou bem o vínculo existente entre a disfunção endotelial e as espécies reativas de oxigênio, mostrando o quanto o equilíbrio redox estava comprometido com a redução de importantes defesas antioxidantes<sup>55</sup>. Neste contexto, protocolos que administravam inibidores de O<sub>2</sub><sup>-</sup> ou que faziam uso de antioxidantes como a vitamina C conseguiram demonstrar a eficiência destes agentes na reversão da disfunção endotelial, tendo como principal efeito a restauração da vasodilatação dependente do endotélio<sup>56,57</sup>.

O papel do estresse oxidativo na nefropatia diabética assume proporções cada vez maiores. Já foi observado anteriormente que a redução da atividade de antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase) e não enzimáticos (vitaminas C e E) eram vitais no desenvolvimento da nefropatia diabética e que estão diretamente associados com o aumento da lipoperoxidação<sup>58</sup>. A diminuição destas defesas antioxidantes tem como consequência direta o aumento na biodisponibilidade de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), e indiretamente isso também ocorre porque o O<sub>2</sub><sup>-</sup> oferece grande tendência a reagir com prótons de hidrogênio para formar o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>59</sup>.

O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, apesar de integrar as espécies reativas de oxigênio não é um radical livre; ele é uma molécula com alta capacidade de difusão pela bicamada lipídica das membranas celulares, age intracelularmente promovendo a oxidação dos resíduos de cisteína, regulando assim a atividade das quinases e fosfatases, a qual resulta na desativação catalítica destas enzimas<sup>60</sup>. A resposta biológica do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode variar dependendo de sua quantidade: em pequena concentração ele atua como mensageiro secundário, regulando assim a resposta inflamatória, entre

outras<sup>60,61</sup>. Já em grandes quantidades, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode causar alteração significativa nos lipídios, proteínas e DNA, induzindo a célula à apoptose<sup>62</sup>.

Todos estes danos ocorrem porque o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> com a participação do O<sub>2</sub><sup>-</sup>, iniciam a reação denominada de Haber-Weiss, a qual consta da catalisação destas duas espécies reativas de oxigênio para a formação de O<sub>2</sub>, hidroxila e OH<sup>\*</sup>, isto na presença de cobre ou ferro<sup>63</sup>. O OH<sup>\*</sup> possui intensa ação sobre os lipídios, estabelecendo a peroxidação lipídica. Nesta degradação, o OH<sup>\*</sup> induz à formação de radicais peroxil lipídicos (LOO<sup>\*</sup>), os quais fecham o ciclo em um *feedback* positivo devido a seu igual poder degradador sobre os lipídios quando comparados ao antecessor, resultando na degradação de quase todo o tecido adiposo<sup>64</sup>.

Além da lipoperoxidação, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ainda promover proliferação, migração e crescimento das células do músculo liso vascular<sup>65</sup>. Quelantes de OH<sup>\*</sup> e LOO<sup>\*</sup> foram eficientes na redução da lipoperoxidação e da caspase-3 no rim, havendo melhora na produção de NO<sup>\*</sup> e na atividade da superóxido dismutase e catalase, entre outros<sup>66</sup>.

Resultados semelhantes aos dos quelantes de espécies reativas de oxigênio foram obtidos em nosso laboratório, usando modelo de *diabetes mellitus* experimental induzido por estreptozotocina. O protocolo de treinamento aeróbico mostrou que o exercício físico foi eficiente na redução de várias alterações do diabetes, entre elas citamos: controle parcial da hiperglicemia, normalização da creatinina plasmática, diminuição da albuminúria, atenuação dos danos estruturais no rim observados pela análise histológica, aumento da produção de NO<sup>\*</sup> renal e redução das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico<sup>67</sup>.

Em resumo, o estresse oxidativo tem um papel importante no desenvolvimento da nefropatia diabética, possuindo um amplo espectro de vias com ação renodengenerativa, as quais desencadeiam vários processos na estrutura do glomérulo, resultando na albuminúria; ao passo que as espécies reativas de oxigênio têm seus níveis aumentados no *diabetes mellitus*, e o rim sofre com a redução de vasodilatadores, principalmente NO<sup>\*</sup>, o qual parece ser quelado pela crescente produção do O<sub>2</sub><sup>-</sup>.

As espécies reativas de oxigênio seguem atuando sistemicamente, anulando a resposta vasodilatadora dependente do endotélio, aumentando, com isso, a ação de vasoconstritores que são *per se* um fator determinante para a elevação da pressão arterial. Inúmeros estudos apontam a hipertensão como tendo ação direta na albuminúria, além de servir também de estímulo para a síntese destes agentes oxidantes<sup>68</sup>. Os efeitos dos agentes oxidantes são multiplicados com sua participação indireta no surgimento do estresse nitrosativo, no qual a interação entre espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio induz a sérios danos e morte de tecidos pela degradação de macromoléculas.

A cada mecanismo iniciado pelas espécies reativas de oxigênio, ocorre o maior desequilíbrio redox e a ação destas tende a reduzir a biodisponibilidade de vasodilatadores importantes, entre eles o NO<sup>\*</sup>.



## Agradecimentos

Marcos Antonio do Nascimento – Mestrando da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Country and regional data. [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/).
2. Federation ID. <http://www.diabetesatlas.org/>.
3. Federation ID. Diabetes Atlas. <http://www.atlas.idf.org/indexd894.html>.
4. WHO. What is Diabetes? <http://www.int/diabetes/en/index.html#17/08>.
5. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J *et al*. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; **130**: 963-974.
6. WHO. Complications of Diabetes. <http://www.who.int/diabetes-actiononline/diabetes/basics/en/index3.html>.
7. Senti M, Tomas M, Fito M *et al*. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5422-5426.
8. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP *et al*. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; **28**: 164-176.
9. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**(Suppl 1): S30-S33.
10. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; **82**: 291-295.
11. Li JM, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: S221-S226.
12. Ha H, Hwang IA, Park JH *et al*. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **82**(Suppl 1): S42-S45.
13. Babior BM. NADPH oxidase: an update. *Blood* 1999; **93**: 1464-1476.
14. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 2004; **16**: 42-47.
15. Shiose A, Kuroda J, Tsuruya K *et al*. A novel superoxide-producing NAD(P)H oxidase in kidney. *J Biol Chem* 2001; **276**: 1417-1423.
16. Chabrashvili T, Tojo A, Onozato ML *et al*. Expression and cellular localization of classic NADPH oxidase subunits in the spontaneously hypertensive rat kidney. *Hypertension* 2002; **39**: 269-274.
17. Martinez MC, Andriantsitohaina R. Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; **11**: 669-702.
18. Wink DA, Miranda KM, Espey MG. Cytotoxicity related to oxidative and nitrosative stress by nitric oxide. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; **226**: 621-623.
19. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999; **19**: 235-251.
20. Mount PF, Power DA. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; **187**: 433-446.
21. Amatore C, Arbault S, Bouton C *et al*. Monitoring in real time with a microelectrode the release of reactive oxygen and nitrogen species by a single macrophage stimulated by its membrane mechanical depolarization. *ChemBiochem* 2006; **7**: 653-661.
22. Verchier Y, Lardy B, Nguyen MV *et al*. Concerted activities of nitric oxide synthases and NADPH oxidases in PLB-985 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **361**: 493-498.
23. Spolarics Z. Endotoxemia, pentose cycle, and the oxidant/antioxidant balance in the hepatic sinusoid. *J Leukoc Biol* 1998; **63**: 534-541.
24. Hernandez-Marco R, Codoner-Franch P, Pons Morales S *et al*. Oxidant/antioxidant status and hyperfiltration in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 121-127.
25. Levine DZ. Hyperfiltration, nitric oxide, and diabetic nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2006; **8**: 153-157.
26. Schwartz D, Schwartz IF, Blantz RC. An analysis of renal nitric oxide contribution to hyperfiltration in diabetic rats. *J Lab Clin Med* 2001; **137**: 107-114.
27. Morcos M, Sayed AA, Bierhaus A *et al*. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2002; **51**: 3532-3544.
28. Tang SC, Leung JC, Chan LY *et al*. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy and the role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 1633-1643.
29. Magri CJ, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *Eur J Intern Med* 2009; **20**: 551-555.
30. Lee SH, Lee TW, Ihm CG *et al*. Genetics of diabetic nephropathy in type 2 DM: candidate gene analysis for the pathogenic role of inflammation. *Nephrology (Carlton)* 2005; **10**(Suppl): S32-S36.
31. Nakagawa T, Sato W, Glushakova O *et al*. Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 539-550.
32. Kanetsuna Y, Takahashi K, Nagata M *et al*. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. *Am J Pathol* 2007; **170**: 1473-1484.
33. Thuraisingham RC, Nott CA, Dodd SM *et al*. Increased nitrotyrosine staining in kidneys from patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; **57**: 1968-1972.
34. Tipping PG. Are podocytes passive or provocative in proteinuric glomerular pathology? *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 651-653.
35. Susztak K, Raff AC, Schiffer M *et al*. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; **55**: 225-233.
36. Kim NH, Rincon-Choles H, Bhandari B *et al*. Redox dependence of glomerular epithelial cell hypertrophy in response to glucose. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; **290**: F741-751.
37. Miyauchi M, Toyoda M, Kobayashi K *et al*. Hypertrophy and loss of podocytes in diabetic nephropathy. *Intern Med* 2009; **48**: 1615-1620.
38. White KE, Bilous RW, Marshall SM *et al*. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002; **51**: 3083-3089.
39. Patari A, Forsblom C, Havana M *et al*. Nephropathy in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; **52**: 2969-2974.
40. Lehtonen S, Ryan JJ, Kudlicka K *et al*. Cell junction-associated proteins IQGAP1, MAGI-2, CASK, spectrins, and alpha-actinin are components of the nephrin multiprotein complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**: 9814-9819.
41. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; **69**: 2131-2147.
42. Menne J, Meier M, Park JK *et al*. Nephrin loss in experimental diabetic nephropathy is prevented by deletion of protein kinase C alpha signaling in-vivo. *Kidney Int* 2006; **70**: 1456-1462.
43. David G. Integral membrane heparan sulfate proteoglycans. *Faseb J* 1993; **7**: 1023-1030.
44. Yurchenco PD, Schittny JC. Molecular architecture of basement membranes. *Faseb J* 1990; **4**: 1577-1590.
45. Raats CJ, Bakker MA, van den Born J *et al*. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparan sulfate in vitro and in experimental nephrotic syndrome. *J Biol Chem* 1997; **272**: 26734-26741.
46. Raats CJ, Van Den Born J, Berden JH. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int* 2000; **57**: 385-400.
47. Aslan M, Sabuncu T, Kocyigit A *et al*. Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; **17**: 734-740.
48. Meierjohann S, Walter RD, Muller S. Glutathione synthetase from *Plasmodium falciparum*. *Biochem J* 2002; **363**: 833-838.
49. Catherwood MA, Powell LA, Anderson P *et al*. Glucose-induced oxidative stress in mesangial cells. *Kidney Int* 2002; **61**: 599-608.
50. Kang BJ, Frencher S, Reddy V *et al*. High glucose promotes mesangial cell apoptosis by oxidant-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; **284**: F455-F466.



51. El-Remessy AB, Abou-Mohamed G, Caldwell RW *et al*. High glucose-induced tyrosine nitration in endothelial cells: role of eNOS uncoupling and aldose reductase activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3135-3143.
52. Powell LA, Warpeha KM, Xu W *et al*. High glucose decreases intracellular glutathione concentrations and upregulates inducible nitric oxide synthase gene expression in intestinal epithelial cells. *J Mol Endocrinol* 2004; 33: 797-803.
53. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 998-1005.
54. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992.
55. De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O *et al*. Endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 and type 2 diabetic patients without clinical macrovascular complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 337-342.
56. Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP *et al*. Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1251-1255.
57. Bivalacqua TJ, Sussan TE, Gebaska MA *et al*. Sildenafil inhibits superoxide formation and prevents endothelial dysfunction in a mouse model of secondhand smoke induced erectile dysfunction. *J Urol* 2009; 181: 899-906.
58. Pan HZ, Zhang L, Guo MY *et al*. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2009.
59. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74: 139-162.
60. Rhee SG. Cell signaling. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a necessary evil for cell signaling. *Science* 2006; 312: 1882-1883.
61. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108: 1912-1916.
62. Schleicher E, Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2007: S17-S26.
63. Schneider CD, de Oliveira AR. Oxygen free radicals and exercise: mechanisms of synthesis and adaptation to the physical training. *Rev Bras Med Esporte* 2004; 10: 314-318.
64. Rosen GM, Rauckman EJ. Spin trapping of free radicals during hepatic microsomal lipid peroxidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7346-7349.
65. Konishi A, Aizawa T, Mohan A *et al*. Hydrogen peroxide activates the Gas6-Axl pathway in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 28766-28770.
66. Kuhad A, Sachdeva AK, Chopra K. Attenuation of renoinflammatory cascade in experimental model of diabetic nephropathy by sesamol. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 6123-6128.
67. Rodrigues AM, Bergamaschi CT, Mouro MG *et al*. Avaliação dos efeitos do exercício físico sobre a produção de óxido nítrico (NO) e sobre a nefropatia em ratos com diabetes mellitus (DM) experimental. UNIFESP-EPM, São Paulo, 2009.
68. Satoh M, Fujimoto S, Arakawa S *et al*. Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates uncoupled endothelial nitric oxide synthase in rats with experimental diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3806-3813.

# ESTRESSE OXIDATIVO E A FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Margaret Gori Mouro  
Giovana Rita Punaro  
Elisa Miekko Suemitsu Higa



## INTRODUÇÃO

Em 1954, Gerschman publicou a teoria de toxicidade dos radicais livres, na qual afirmava que as formas de oxigênio parcialmente reduzidas eram as responsáveis pelo efeito tóxico desta molécula<sup>1</sup>. No mesmo ano, descobriu-se a presença de radicais livres em materiais biológicos<sup>2</sup>. Em 1956, Denham Harman, estudando amplamente os sistemas biológicos, propôs que radicais de oxigênio poderiam ser formados em reações enzimáticas *in vivo* e ainda descreveu os radicais livres como a caixa de "Pandora" (caixa de males). Estes radicais livres seriam os responsáveis pelos danos celulares, mutagênese, câncer e o processo degenerativo do envelhecimento biológico<sup>3,4</sup>.

Todas essas pesquisas culminaram em 1969 com a descoberta da enzima superóxido dismutase por McCord e Fridovich, que acabaram convencendo a comunidade científica sobre a importância dos radicais livres em organismos vivos<sup>5</sup>. Isso inspirou outros pesquisadores a investigarem sobre os danos oxidativos causados pelos radicais livres no DNA, proteínas, lipídios e em outros componentes celulares<sup>6</sup>.

Em 1977, Mittal e Murad descreveram as vantagens dos efeitos biológicos dos radicais livres, sugerindo que o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), por meio de seu derivado, o radical hidroxila ( $OH^\bullet$ ), estimulava a ativação da guanilato ciclase e a formação do "segundo mensageiro" guanosina monofosfato cíclico (GMPc)<sup>7</sup>. Efeitos semelhantes foram relatados para o superóxido derivado do peróxido de hidrogênio<sup>8</sup>. Desde então, inúmeras evidências têm demonstrado que os organismos vivos não só convivem de forma adaptada com os radicais livres, mas também desenvolveram muitos mecanismos para utilizarem estas substâncias em várias funções fisiológicas<sup>9</sup>.

A definição de radical livre é qualquer átomo, grupo de átomos ou molécula com um elétron não pareado na órbita externa; no entanto, há compostos que são reativos tanto quanto os radicais livres, mas não possuem o elétron desemparelhado na última camada do orbital. Genericamente, eles são denominados de espécies reativas de oxigênio ou espécies reativas de nitrogênio, demonstrados no quadro 32.1<sup>10</sup>.

Quadro 32.1 – Principais espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS).

ROS	RNS
Ânion superóxido ( $O_2^-$ )	Óxido nítrico ( $NO^\bullet$ )
Radical hidroxila ( $OH^\bullet$ )	Íon nitrosônio ( $NO^+$ )
Peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ )	Ânion nitroxila ( $NO^-$ )
	Peroxinitrito ( $ONOO^-$ )

As principais fontes de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio são produtos do metabolismo celular fisiológico, ou seja, provêm da cadeia de transporte de elétrons (mitocôndria) e de várias enzimas oxidases, incluindo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, xantina oxidase, ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase, enzimas do P-450, glicose oxidase e óxido nítrico sintase, entre outros<sup>11,12</sup>. Ambas as espécies possuem tanto ações benéficas quanto deletérias para o organismo<sup>12</sup>.

Os efeitos benéficos são os que ocorrem fisiologicamente em resposta a agentes infecciosos (sistema imune)<sup>9</sup>, nos quais os macrófagos utilizam o  $H_2O_2$  para destruir bactérias e outros agentes estranhos ao organismo e ainda na desintoxicação de drogas, na produção de  $NO^\bullet$

para o relaxamento dos vasos sanguíneos, na indução de resposta mitogênica (proliferação celular) e em inúmeros sistemas de sinalização celular<sup>9,13</sup>.

O efeito nocivo surge quando há disfunção celular devido aos danos aos lipídios (peroxidação lipídica), proteínas ou DNA, em consequência do estresse oxidativo/estresse nitrosativo<sup>14</sup>. Estes últimos decorrem de uma superprodução de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio de um lado e de uma deficiência de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos do outro lado<sup>9</sup>.

A homeostase do oxigênio, ou seja, o equilíbrio entre substâncias pró-oxidantes e antioxidantes, é mantido por meio de uma série natural de reações de redução e oxidação (redox), envolvendo a transferência de elétrons entre compostos que perdem elétrons (oxidação) e aqueles que ganham elétrons (redução). Isso é conhecido como "homeostase redox" ou "regulação redox"<sup>10,15,16</sup>.

O surgimento desse desequilíbrio, devido ao excesso de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio, está implicado em inúmeras doenças que acometem os seres humanos, como doenças cardiovasculares neurológicas e várias outras complicações associadas à insuficiência renal<sup>17</sup>.

Os rins saudáveis compõem menos de 1% do peso corporal e consomem cerca de 10% de todo o oxigênio utilizado pelo organismo, gerando, assim, pequenas quantidades de espécies reativas de oxigênio. Esse alto consumo de oxigênio é utilizado na fosforilação oxidativa e na síntese de adenosina trifosfato (ATP) e este, por sua vez, é necessário em grandes quantidades para os processos de transporte no túbulo renal<sup>18</sup>.

A abundância de ácidos graxos poli-insaturados torna o rim particularmente um órgão vulnerável ao ataque das espécies reativas de oxigênio/nitrogênio e isso se verifica tanto pela detecção de produtos de lesão oxidante no tecido renal ou na urina quanto na demonstração experimental do efeito protetor de inibidores metabólicos desses oxidantes<sup>17</sup>.

O estresse oxidativo está envolvido em uma ampla gama de lesões renais, que vão desde a insuficiência renal aguda, rabiomólise, nefropatia obstrutiva, hiperlipidemia e dano glomerular, até à insuficiência renal crônica e hemodiálise<sup>19</sup>.

Evidências de lesão renal mediada pelo estresse oxidativo podem ser observadas nas alterações glomerulares, tubulointersticiais e endoteliais<sup>19</sup>.

Foi relatado que espécies reativas de oxigênio/nitrogênio podem induzir à expressão gênica dos mediadores inflamatórios nas células epiteliais do túbulo, resultando no recrutamento de leucócitos<sup>20</sup>. Em células tubulares, a expressão de quimiocinas, tais como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), precede a produção de infiltrados contendo monócitos, macrófagos e linfócitos T em modelo experimental de nefrite tubulointersticial aguda<sup>20</sup>.

Enzimas antioxidantes catalase e superóxido dismutase de células tubulares do rim obstruído mostraram baixa regulação, a qual aumenta a suscetibilidade deste órgão a danos oxidativos<sup>21</sup>.

É de conhecimento geral que o estresse oxidativo induz à morte celular, a qual pode ocorrer por apoptose ou necrose, dependendo da intensidade da exposição ao agente agressor. Agressões mais leves induzem à apoptose, enquanto as mais graves geralmente causam a morte necrótica. Ambas as formas de morte celular são observadas nos rins em modelos animais e em pacientes com insuficiência renal aguda<sup>22</sup>.

A insuficiência renal aguda é uma doença que ocorre mais frequentemente em pacientes hospitalizados, acometendo cerca de 30% daqueles que estão em unidade de terapia intensiva e afetando, aproximadamente, 5% dos pacientes que são admitidos<sup>23</sup> nestas unidades, sendo ainda associada com altas taxas de morbidade e mortalidade<sup>24,25</sup>.

As causas da insuficiência renal aguda estão geralmente relacionadas a sepse, hipovolemia, hipotensão, evento isquêmico ou exposição a agentes nefrotóxicos como fármacos (aminoglicosídeos, imunossupressores etc.)<sup>26</sup>.

A sepse é conhecida por ser uma resposta inflamatória sistêmica diante de um micro-organismo invasor<sup>27</sup>, tendo como consequência a disfunção de múltiplos órgãos, dentre eles os rins. Acredita-se que as espécies reativas de oxigênio/nitrogênio são importantes mediadores da lesão celular, contribuindo para o desenvolvimento da sepse, sendo que suas propriedades pró-inflamatórias incluem dano celular endotelial, formação de fatores quimiotáticos, recrutamento de neutrófilos, peroxidação lipídica, oxidação, dano ao DNA, liberação de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e formação de ONOO<sup>-28</sup>.

Espécies reativas de oxigênio são gerados, direta ou indiretamente, pós-isquemia/reperfusão ou após exposição a substâncias tóxicas. Como resultado, o estresse oxidativo tem sido implicado na patogênese de nefropatias agudas e nos estados nefrotóxicos<sup>32</sup>.

Vários estudos demonstraram que, na insuficiência renal aguda provocada por glicerol, o tratamento com um antioxidante sequestrava OH<sup>•</sup> e que o uso de deferoxamina, um quelante de ferro, bloqueava a produção de OH<sup>•</sup>, resultando na preservação da função renal<sup>29</sup>.

Lesão isquêmica renal é uma das principais causas da insuficiência renal aguda, associada à alta mortalidade (~50%), caracterizada por reduzida taxa de filtração glomerular, necrose tubular e aumento da resistência vascular renal. Essas alterações têm sido atribuídas à geração de espécies reativas de oxigênio durante a reperfusão<sup>18,30-33</sup>, levando à disfunção endotelial e à persistente hipoperfusão pós-isquemia<sup>34</sup>, afetando principalmente a medula externa, a qual é uma zona renal com alta necessidade de oxigênio e fisiologicamente mais propensa à hipóxia<sup>35,37</sup>.

Concomitantemente, a isquemia estimula a óxido nítrico sintase (NOS) nas células tubulares a produzir NO<sup>•</sup>. Enquanto alguns estudos têm mostrado que o NO<sup>•</sup> protege contra o dano mediado por radicais livres<sup>38-40</sup>, reduzindo a apoptose após lesão renal, outros demonstram um papel prejudicial desta molécula nessa situação<sup>41</sup>.

O NO<sup>•</sup> é um gás radical livre, altamente instável, sintetizado a partir da NOS, a qual catalisa a conversão de L-arginina para L-citrulina e NO<sup>•</sup>; este último ativa a guanilato ciclase que converte o trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc); este, por sua vez, atua como segundo mensageiro, sendo responsável pelo relaxamento da musculatura lisa dos vasos<sup>42-44</sup>.

Além disso, o NO<sup>•</sup> está envolvido em diversos processos fisiológicos, incluindo neurotransmissão, regulação da pressão sanguínea, inibição da agregação plaquetária, modulação da adesão dos leucócitos no endotélio e regulação do sistema imune<sup>45</sup>.

Conforme mencionado anteriormente, excesso de produção de espécies reativas de nitrogênio é chamado de estresse nitrosativo<sup>46</sup> e este pode levar a reações de nitrosilação, as quais podem alterar a estrutura de proteínas com consequente perda da função<sup>14</sup>.

Em meio extracelular, o NO<sup>•</sup> estabiliza-se reagindo com o oxigênio e a água para formar ânions de nitrato e nitrito. Tanto o O<sub>2</sub><sup>-</sup> quanto o NO<sup>•</sup> são produzidos pelas células do sistema imune durante o *oxidative burst* nos processos inflamatórios. Sob essas condições, essas duas substâncias podem reagir e produzir quantidades significativas de uma molécula altamente oxidante, o ONOO<sup>-</sup><sup>47</sup>.

A produção alterada de NO<sup>•</sup>, tendo como efeito mais estudado sua potente ação vasodilatadora<sup>48</sup>, tem sido sugerida em alguns casos de insuficiência renal aguda causados por drogas como o glicerol<sup>49</sup>, a gentamicina<sup>50</sup>, o nitrato de uranila<sup>51</sup> e a ciclosporina A<sup>52</sup>.

Existem evidências de que na insuficiência renal aguda causada pela gentamicina ocorre uma alteração na produção de NO<sup>•</sup><sup>50</sup>, o qual parece exercer um papel protetor nessa nefrotoxicidade<sup>53</sup>. Em nosso Laboratório, observamos que esta nefrotoxicidade estaria associada às espécies reativas de oxigênio geradas pela gentamicina e que a vitamina C, um antioxidante, conferiu proteção contra a insuficiência renal aguda<sup>54</sup>.

Em nosso modelo de insuficiência renal aguda causada por gentamicina, demonstramos aumento dos níveis de malondialdeído no tecido e no sangue, bem como aumento do O<sub>2</sub><sup>-</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pela técnica de citometria de fluxo. Todas estas alterações foram quase completamente normalizadas pelo tratamento simultâneo com a vitamina C<sup>54</sup>.

Níveis aumentados de malondialdeído e F2-isoprostanos, ambos produtos da peroxidação lipídica, têm sido associados a danos na insuficiência renal<sup>55</sup>.

A ciclosporina A é um potente imunossupressor amplamente utilizado na prevenção e no tratamento de rejeição no transplante de órgãos<sup>56</sup>. No entanto, esta droga possui inúmeros efeitos colaterais, entre eles a nefrotoxicidade. Esta é atribuída à intensa vasoconstrição causada pela ciclosporina A<sup>57</sup>, que poderia decorrer do aumento da produção de vasoconstritores, como espécies reativas de oxigênio, ou devido à redução de vasodilatores, como o NO<sup>•</sup>. A ciclosporina A pode induzir à formação excessiva de O<sub>2</sub><sup>-</sup>, que reage com o NO<sup>•</sup>, reduzindo os níveis desta molécula e gerando ONOO<sup>-</sup><sup>58</sup>.

Em nosso laboratório, quando a cultura de células de músculo liso vascular de ratos (rVSMC) foram tratadas com N-acetilcisteína, houve aumento significativo na produção de NO<sup>•</sup>, o que também foi observado após a incubação destas células com ciclosporina A + N-acetilcisteína, indicando que, de alguma forma, esta impediu a redução total do NO<sup>•</sup> causada pela ciclosporina A. Estes resultados sugerem que a N-acetilcisteína aumentou a ação do NO<sup>•</sup> e ainda, por sua ação antioxidante, talvez tenha atuado na remoção das espécies reativas de oxigênio, impedindo a formação do ONOO<sup>-</sup>; desse modo, a N-acetilcisteína poderia proteger contra a insuficiência renal aguda causada pela ciclosporina A<sup>59</sup>.

Estudos mostraram que o NO<sup>•</sup> também tem importante papel na proteção contra a insuficiência renal aguda induzida por radiocontrastes em modelos experimentais<sup>60</sup>.

Os radiocontrastes são amplamente utilizados para procedimentos diagnósticos, sendo substâncias iodadas filtradas no glomérulo que não são secretadas nem reabsorvidas pelos túbulos renais. A utilização de radiocontraste é relativamente segura em indivíduos com função renal normal; no entanto, eles podem causar efeitos colaterais, como hipotensão, arritmias, insuficiência cardíaca, vasoconstrição, trombose e insuficiência renal aguda naqueles pacientes com fatores de risco como diabetes, doenças cardíacas, envelhecimento, doenças hepáticas, desidratação e doença renal preexistente<sup>26,61,62</sup>.

Os meios de contraste causam danos aos rins por dois mecanismos complementares. Um deles é pela lesão direta das células do epitélio tubular renal com morte celular, a qual inicia-se em poucos minutos após a exposição<sup>63</sup>. E o outro mecanismo consiste no fato de que o meio de contraste é carregado para dentro das células, quando altera a função mitocondrial, resultando na geração de espécies reativas de oxigênio e apoptose. Esta lesão é exacerbada pela redução simultânea do fluxo sanguíneo medular, que ocorre *in vivo*, resultante da vasoconstrição<sup>63,64</sup>. Dentro desse contexto, pode-se perceber a importância das substâncias vasoativas, como a adenosina, a endotelina e o NO<sup>•</sup><sup>65</sup>.

Em estudo em nosso laboratório, observamos que os radiocontrastes causaram diminuição significativa na síntese de NO<sup>•</sup> em rVSMC, o que talvez poderia explicar a vasoconstrição causada por eles<sup>66</sup>.

Enfim, espécies reativas de oxigênio são intermediários de um círculo vicioso em espiral que pode levar à lesão renal progressiva, sendo que alguns antioxidantes, como demonstrado em muitos trabalhos, inclusive em nosso laboratório, podem interromper esse círculo, amenizando, assim, subsequentes danos bioquímicos, morfológicos e funcionais. Esse efeito renoprotetor dos antioxidantes pode ser atribuído a sua potente capacidade de remoção de espécies reativas de oxigênio e propriedades quelantes de metais, fazendo com que eles possam ser usados como coadjuvantes no tratamento da lesão oxidativa renal, impedindo ou atenuando a progressão da insuficiência renal.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW *et al*. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* 1954; 119: 623-626.
- Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954; 174: 689-691.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298-300.
- Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 7124-7128.
- McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythropoietin (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-6055.
- Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78: 547-581.
- Mittal CK, Murad F. Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: a physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74: 4360-4364.
- White AA, Crawford KM, Patt CS *et al*. Activation of soluble guanylate cyclase from rat lung by incubation or by hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1976; 251: 7304-7312.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J *et al*. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
- Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2: 1-10.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J *et al*. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
- Riobo NA, Clementi E, Melani M *et al*. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem J* 2001; 359: 139-145.
- Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D *et al*. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol Chem* 2004; 385: 1-10.
- Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA *et al*. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1343-1374.
- Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI *et al*. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 567-579.
- Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. *Kidney Int* 1994; 45: 1-9.
- Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000; 109: 665-678.
- Singh D, Kaur R, Chander V *et al*. Antioxidants in the prevention of renal disease. *J Med Food* 2006; 9: 443-450.
- Ou ZL, Natori Y, Natori Y. Gene expression of CC chemokines in experimental acute tubulointerstitial nephritis. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 41-47.
- Cvetkovic T, Vlahovic P, Pavlovic D *et al*. Low catalase activity in rats with ureteral ligation: relation to lipid peroxidation. *Exp Nephrol* 1998; 6: 74-77.
- Devarajan P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 193-199.
- Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346: 1533-1540.
- Venkataraman R, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 117-122.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al*. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
- Wilkins RG, Faragher EB. Acute renal failure in an intensive care unit: incidence, prediction and outcome. *Anaesthesia* 1983; 38: 628-634.
- Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(Suppl 1): 217-221.
- Ritter C, Andrades M, Frota Junior ML *et al*. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1782-1789.
- Shah SV, Walker PD. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1988; 255: F438-443.
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255-266.
- Noiri E, Nakao A, Uchida K *et al*. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F948-957.
- Oehlschlager S, Albrecht S, Hakenberg OW *et al*. Measurement of free radicals and NO by chemiluminescence to identify the reperfusion injury in renal transplantation. *Luminescence* 2002; 17: 130-132.
- Paller MS, Neumann TV. Reactive oxygen species and rat renal epithelial cells during hypoxia and reoxygenation. *Kidney Int* 1991; 40: 1041-1049.
- Salom MG, Ramirez P, Carbonell LF *et al*. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion. *Transplantation* 1998; 65: 1315-1321.
- Basile DP, Donohoe D, Roethe K *et al*. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F887-F899.
- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-655.
- Vetterlein F, Petho A, Schmidt G. Distribution of capillary blood flow in rat kidney during postischemic renal failure. *Am J Physiol* 1986; 251: H510-H519.
- Unal D, Yeni E, Erel O *et al*. Antioxidative effects of exogenous nitric oxide versus antioxidant vitamins on renal ischemia reperfusion injury. *Urol Res* 2002; 30: 190-194.
- Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC *et al*. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9813-9817.
- Wink DA, Miranda KM, Espey MG *et al*. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3: 203-213.
- Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, Bussell S *et al*. Nitric oxide diminishes apoptosis and p53 gene expression after renal ischemia and reperfusion injury. *Transplantation* 2000; 70: 1431-1437.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
- Iyengar R, Steuhr DJ, Marletta MA. Macrophage synthesis of nitrite, nitrate, and N-nitrosamines: precursors and role of the respiratory burst. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 6369-6373.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 5193-5197.
- Bergendi L, Benes L, Durackova Z *et al*. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999; 65: 1865-1874.
- Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathionylation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem* 2000; 267: 4928-4944.
- Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1716-1723.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS *et al*. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 9265-9269.
- Maree A, Peer G, Schwartz D *et al*. Role of nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(Suppl 4): 78-81.

50. Rivas-Cabanero L, Montero A, Lopez-Novoa JM. Increased glomerular nitric oxide synthesis in gentamicin-induced renal failure. *Eur J Pharmacol* 1994; 270: 119-121.
51. Schramm L, Heidebreder E, Lopau K *et al*. Influence of nitric oxide on renal function in toxic acute renal failure in the rat. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 168-177.
52. Lima R, Serone AP, Schor N *et al*. Effect of cyclosporin A on nitric oxide production in cultured LLC-PK1 cells. *Ren Fail* 2001; 23: 43-52.
53. Rivas-Cabanero L, Rodriguez-Barbero A, Arevalo M *et al*. Effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on nephrotoxicity induced by gentamicin in rats. *Nephron* 1995; 71: 203-207.
54. Moreira MBT, Silva S, Dalboni M, Mouro M, Higa E. Ascorbic acid on nitric oxide synthesis and nephrotoxicity in rats treated with gentamicin. In, Philadelphia, American Society of Nephrology, 2009
55. Martin-Mateo MC, Sanchez-Portugal M, Iglesias S *et al*. Oxidative stress in chronic renal failure. *Ren Fail* 1999; 21: 155-167.
56. Borel JF, Feurer C, Gubler HU *et al*. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-475.
57. Bloom IT, Bentley FR, Spain DA *et al*. An experimental study of altered nitric oxide metabolism as a mechanism of cyclosporin-induced renal vasoconstriction. *Br J Surg* 1995; 82: 195-198.
58. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA *et al*. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 834-842.
59. Lessio C, de Assuncao Silva F, Gloria MA *et al*. Cyclosporine A and NAC on the inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide synthesis in rat renal artery cultured cells. *Kidney Int* 2005; 68: 2508-2516.
60. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z *et al*. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-1075.
61. Laranja SM, Ajzen H, Schor N. Nephrotoxicity of low-osmolality contrast media. *Ren Fail* 1997; 19: 307-314.
62. Bettmann MA, Morris TW. Recent advances in contrast agents. *Radiol Clin North Am* 1986; 24: 347-357.
63. Romano G, Briguori C, Quintavalle C *et al*. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2569-2576.
64. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14-22.
65. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM *et al*. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 127-133.
66. Ribeiro L, de Assuncao e Silva F, Kurihara RS *et al*. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004; 65: 589-596.

## RIM E OBESIDADE\*

Omar da Rosa Santos  
Eugenio Pacelle Queiroz Madeira  
Wagner Martignoni de Figueiredo

*Gula plures occidit, quam gladius*  
(A gula mata mais do que as guerras)

S. João Chrysostomo



## CONSIDERAÇÕES INTRODUTÓRIAS

As relações rim-obesidade-hipertensão arterial constituem pedra angular na Nefrologia contemporânea e já foram perfiladas no volume 9 desta série<sup>1</sup>.

A obesidade constitui o principal fator de risco para a doença renal crônica (DRC), vinculado especialmente ao *diabetes mellitus* (DM) e à hipertensão arterial (HA), embora se trate de determinante evitável. A obesidade inicia ou acelera a roda multigênica da DRC atuando no campo propício da suscetibilidade de genética, semeado pelo número de néfrons reduzido<sup>2</sup>, frequentemente fustigado pelos distúrbios metabólicos.

A pandemia da obesidade vem avassalando a população, marcadamente no último quarto de século. Na população adulta norte-americana dobrou de 15 para 30%<sup>3</sup> por volta de 2000, devendo já haver alcançado 40%<sup>4</sup>. Os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), 1990-2000, estimaram que mais de dois terços dos adultos, nos EUA, tenham sobrepeso (índice de massa corporal, IMC, igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade (IMC igual ou superior a 40kg/m<sup>2</sup>), havendo a obesidade mórbida quadruplicado nos últimos anos, para afetar 1/50 indivíduos<sup>5</sup>. Entre as crianças, igualmente, observa-se que 16% são obesos. Os indicadores do IBGE informavam que 8,9 homens e 13,1% mulheres, adultos brasileiros, eram obesos<sup>6</sup> em 2001/2002, acarretando morbidade adicional e crescente despesa financeira com hospitalização. Também, entre nós, dados

imprecisos atuais veiculados pela mídia indicam entre 15 e 20% para adultos e 15% entre crianças e adolescentes.

Kramer *et al'* verificaram que, entre 1995 e 2002, a prevalência da obesidade entre pacientes incidentes nos centros de diálise nos EUA aumentou notoriamente, em ambos os sexos, mais entre as mulheres, havendo atingido 13%, que em 2007 chegaram a 18%. Efetivamente, cerca de 60% dos pacientes que recebem transplante renal são sobrepesados ou obesos francos<sup>8</sup>. Os dados do NHANES indicam 7 milhões (3,8% dos adultos) nos estágios 3-4 da DRC (filtração glomerular, entre 15 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup>), além de 11 milhões nos estágios 1-2 (filtração glomerular inferior a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>); foi clara a vinculação obesidade-DRC, já que 2,9% dos adultos com IMC 18,5-24,9 exibiram filtração glomerular inferior a 60mL/min, enquanto 4,5% dos adultos com IMC superior a 30 se encontravam em tal grau<sup>9</sup>.

Certamente, o risco de desenvolver insuficiência renal crônica terminal (IRCT) está diretamente relacionado com o IMC, como indicado no estudo de uma coorte com mais de 32.000 adultos voluntários, analisada desde 1964 até fins de 2000<sup>7</sup>; os riscos relativos, comparados com os pacientes com IMC ideal, foram, respectivamente, 3,57-6,12 e 7,07, para os IMC 30-34,9; 35-39,9 e maior que 40. Um estudo japonês, com mais de 100.000 adultos, seguidos por 17 anos, indicou a incidência cumulativa de IRCT duas vezes maior entre os indivíduos com IMC superior a 25,5, comparados com os que exibiam IMC inferior<sup>2,10</sup> a 21kg/m<sup>2</sup>.

Efetivamente, a obesidade já é fator de risco para os fatores de risco para DRC, claramente para DM e HA, as duas causas principais de IRCT nos EUA (respectivamente, 45 e 25%)<sup>11</sup>. A relação entre obesidade-DRC-IRCT, estudada em Okinawa entre mais de 150.000 indivíduos<sup>10</sup>, revelou-se notória; a prevalência de obesidade foi-se elevando de 3,5% até 6,2%, de 1983 até 2003, na população adulta, e a incidência de IRCT aumentou, diretamente, com o IMC (superior a 30), principalmente entre os homens, e, ainda, o número de componentes da síndrome metabólica correlacionou-se diretamente com a prevalência da DRC, percebendo-se que a obesidade, incluindo a síndrome metabólica, trata-se de condição tratável de DRC e IRCT.

Cerca de 50% dos quase 180 milhões de casos de DM, estimados em 2002, são atribuíveis à obesidade. Comparativamente com os brancos, a HA e o DM prevalecem mais entre indígenas e afro-americanos. Estudo examinando negros de diversos países (Nigéria, Jamaica, Sta. Lúcia, Barbados e USA) indicou clara correlação entre o sobrepeso e a ocorrência de DM e HA, com fatores ambientais, especialmente a ingestão de sal. Idêntica observação se faz com respeito ao DM entre os índios Pima, residentes no México e nos USA, prevalecendo quatro vezes mais no último grupo<sup>12</sup>.

A obesidade também é fator de risco independente para DRC, por meio de diversos mecanismos, entre eles a presença da adiposidade central, que frequentemente cursa com elevação das taxas de triglicérides de baixa de HDL-colesterol, além de estados inflamatórios e pró-trombótico, que refletem, em conjunto, baixa resistência à insulina<sup>13</sup>, configurantes na síndrome metabólica que costuma ser definida pela presença de 3 dos 5 elementos indicados: obesidade abdominal, glicemia de jejum anormal, HA, elevação dos triglicérides e baixo HDL-colesterol<sup>14</sup>.

A presença dos cinco confere inclinação quántupla para DRC em comparação com a vigência de tão só um dos indicadores<sup>15</sup>. Griffin *et al*<sup>16</sup> oferecem excelente revisão dos efeitos adversos da obesidade nos rins, identificando-a como risco independente para a DRC, acentuando a forte associação obesidade-DRC avançada, mesmo depois do ajuste para os níveis da HA e da presença do DM<sup>17</sup>, indicando-se o desenvolvimento de proteinúria substancial, glomerulomegalia e lesões de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF). Outro índice diretamente ligado com a síndrome metabólica e o desenvolvimento da DRC é a presença da microalbuminúria<sup>15</sup>.

Mais um mecanismo associado com o risco de DRC é a demanda metabólica renal; com efeito, o aumento do peso corporal obriga os néfrons a trabalho adicional, havendo-se comprovado que as dimensões corporais são proporcionais às dos glomérulos<sup>18</sup> e que a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal (FPR) são maiores nos obesos<sup>19</sup> e que a correção pelo peso corporal elimina a diferença; também, que a fração de filtração é maior nos obesos, principalmente nos hipertensos, dado que sugere elevação na pressão nos capilares glomerulares.

Na verdade, a teoria da hiperfiltração glomerular ofereceu uma mudança paradigmática na Nefrologia<sup>20,21</sup>. Os estudos experimentais inculcaram a hipertensão glomerular na mediação da DRC, por mediar a lesão progressiva em uma série de condições clínicas. A prevenção da hipertensão glomerular, pela restrição proteica na dieta e pelo tratamento da HA, mostra-se capaz de alentecer o dano glomerular progressivo. As elevações da filtração glomerular e a HA, usuais no DM, assim como nos rins solitários ou remanescentes, além de em outras enfermidades renais adquiridas, são, pois, todas passíveis de ter seus cursos clínicos desacelerados. As manobras, dietéticas ou farmacológicas que reduzem a pressão capilar glomerular são, em tese, capazes de inverter a hipertrofia glomerular, fator acelerador da glomerulosclerose.

A síndrome metabólica desperta hiperinsulinemia<sup>2</sup> que propicia a síntese de colágenos I e III pelas células mesangiais em cultivo; também, a expansão mesangial, o aumento da prontidão do TGF- $\beta_1$ , todos capazes de realçar os efeitos aditivos de insulina e angiotensina II, incentivadores da produção de matriz extracelular. A produção exacerbada de leptina, que se correlaciona com o grau de adiposidade, interage com o TGF- $\beta_1$ , amplificando a produção de colágeno. A hipertrofia glomerular ocasiona aumento do diâmetro dos capilares glomerulares que estabelece tensão parietal e dano de natureza hemodinâmica, com diminuição relativa da densidade podocitária; estes experimentam hipertrofia e destacam-se da membrana basal contribuindo para a patogênese da glomerulosclerose que sublinha a DRC.

Na década de 1970, Weisinger *et al*<sup>22</sup> descreveram a proteinúria de grau nefrótico na obesidade mórbida, a GESF por substrato histopatológico; o estudo foi pormenorizado por Warnke e Kempson<sup>23</sup> com descrição microscópica óptica, por imunofluorescência e eletrônica; diversos relatos de GESF-obesidade sucederam-se<sup>24,25</sup>, sendo a proteinúria nefrótica referida na obesidade extrema, embora sem lesão glomerular veemente aparente<sup>26,27</sup>, a não ser glomerulomegalia, que vem sendo considerada distintivo da nefropatia da obesidade. O estudo de 6.818 biópsias renais de um único centro, por 14 anos, mostrou a glomerulomegalia em todos os casos de GESF-obesidade e tão só 10% dos casos de GESF idiopática<sup>26</sup>. A hipertrofia glomerular frequentemente antecede as lesões no modelo de hipertensão capilar por nefrectomia 5/6<sup>28</sup> e na glomerulosclerose diabética<sup>29,30</sup>. As lesões verificadas em alguns obesos com GESF podem, pois, refletir dano estrutural consequente à hipertensão capilar glomerular, bem como outros fatores que engendrem GESF secundária à redução do número de néfrons funcionantes (por exemplo, redução de massa renal congênita ou cirúrgica, diversas nefropatias primárias, estresse hemodinâmico por hipertensão pulmonar, cardiopatias congênitas, apneia do sono, obesidade etc.). Usualmente, na GESF secundária há menores graus de edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia e maior hipertrofia dos glomérulos não esclerosados. Contudo, é improvável que a obesidade *per se* seja o mediador da GESF, uma vez que



apenas alguns obesos desenvolvem a glomerulopatia<sup>18,25</sup>; mesmo nas necropsias, a presença de glomerulosclerose é eventual, o que conduz a considerar a suscetibilidade genética, de modo semelhante ao que se dá com a HA essencial como determinante de IRCT, pois o percentual de hipertensos que atingem a IRCT é inferior a 1%<sup>31</sup>. No entanto, acumulam-se informações<sup>32-35</sup> de que a perda de peso exerce influência salutar, tanto no grau da proteinúria quanto na lentificação da progressão da DRC.

Embora os determinantes ambientais desempenhem papel crucial na expressão da pandemia da obesidade, é inegável o peso das influências hereditárias. Estudos familiares indicam traços herdados na ordem de 40 a 70%<sup>36</sup>, configurando-se formas familiares de obesidade. O *Genetics of Obesity Study* (GOOS) tem recrutado mais de 2.000 pacientes com obesidade mórbida, que permitiram identificar desordens no balanço energético. Farooqui *et al*<sup>37,38</sup> trazem bom resumo do assunto, referem: 1. mutações em genes que codificam a leptina e do receptor da leptina; truncamento do gene  $\Delta G133$ , resultando níveis indetectáveis de leptina, identificado em famílias paquistanesas e em uma turca; mutação do gene do receptor para leptina, em uma família argelina, circulando o receptor anormal acoplado com elevados níveis de leptina; 2. deficiência de leptina e de seu receptor, resultando obesos mórbidos precoces, hiperfrágicos, diabéticos, com hipotireoidismo hipotalâmico e hipogonadismo hipogonadotrófico, propensos a infecções; a resposta à leptina recombinante é notavelmente auspiciosa; 3. deficiência parcial de leptina em heterozigotos (emergindo a possibilidade do emprego terapêutico da leptina em formas mais comuns de obesidade); 4. deficiência completa da pró-opiomelanocortina (POMC), resultando crianças com déficit de ACTH e de cortisol, hipoglicêmicas, prolongadamente ictericas e sujeitas a infecções, que se tornam obesas hiperfágicas, pálidas, de cabelos avermelhados; 5. haploinsuficiência da POMC, com obesidade precoce; 6. mutações no gene da POMC, afetando peptídeos da melanocortina que determinam crescimento exagerado e obesidade, ligada com a região codificadora do hormônio melanocitoestimulante ( $\beta$ MSH), que sugere a ação deste no controle da homeostase energética; 7. variações genéticas no locus da POMC; 8. mutações na pró-hormônio convertase-1 (PC-1) (trata-se de endoprotease expressada no tecido neuroendócrino que atua na proinsulina, no pró-glucagon e na POMC, liberando peptídeos ativos); identificaram-se casos de mutação heterozigótica com déficit congênito de PC-1, resultando em obesidade grave, hipoglicemia pós-prandial, hipercortisolemia e defeitos na proinsulina, na POMC e, talvez, em peptídeos neuroendócrinos; 9. déficit no receptor 4 da melanocortina (MC4r), que se observa em 0,5% dos obesos adultos e em 6% dos obesos infantis; cursam: obesidade grave, hiperfagia precoce, hiperinsulinemia, aumento da massa magra e da densidade óssea mineral, com crescimento linear acelerado na infância; e 10. mutações no receptor quinase  $\beta$  relacionada com a tropomiosina (Trk $\beta$ ) da neurotrofina.

A demonstração de neurônios hipotalâmicos desenvolvidos após o nascimento sob a influência da leptina, além da plasticidade sináptica verificada no cérebro maduro de roedores, juntam-se para reconhecer a regulação neuronal da homeostase energética; existe um fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), regulador do desenvolvimento, da diferenciação e da sobrevivência de neurônios por meio de um receptor (*tropomiosin-related kinase  $\beta$* ) que regula o peso corporal, sendo sua expressão reduzida pelo jejum. Foi identificado um caso de obesidade mórbida infantil com hiperfagia, déficit da memória e atraso de desenvolvimento, no qual a mutação impeditiva da função do Trk $\beta$  (o receptor mediador dos efeitos do BDNF) está presente. Um estudo de 33 pacientes com a síndrome WAGR (tumor de Wilms, anidria, anormalidades geniturinárias e atraso mental) descreveu<sup>39</sup> a obesidade hiperfágica atribuída à haplodeficiência do BDNF.

Então, a ingestão alimentar excessiva não pode ser considerada apenas uma ação voluntária e controlável; existem poderosos condicionantes derivados de sinais biológicos, suficientes para desestigmatizar a obesidade humana como coisa de "gordos comilões mentirosos". Claro, tais anormalidades correspondem, tão só, a uma parte reduzida da população obesa. Cabem esforços para destrinçar a arquitetura genética da obesidade, para buscar a existência de alelos permissivos, para esclarecer se há determinantes genéticos comuns que influenciem as respostas individuais aos estímulos ambientais, para elucidar se há genótipos antipáticos à resposta às intervenções dietéticas.

## SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica constitui a parte emersa do formidável *iceberg*-obesidade. Que a síndrome metabólica determine DRC não parece restar dúvida<sup>15</sup>, de amplo estudo observacional. Que se trate de condição de elevadíssima prevalência também não se discute; tem sido descrita, nos EUA, em cerca de 25% dos adultos, acima dos 20 anos, e em mais de 40%, após os 60 anos de idade<sup>40</sup>. De acordo com o *Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program*, define-se pela presença de 3 dos 5 critérios: 1. obesidade central (circunferência da cintura superior a 102 e 88cm, respectivamente, em homens e mulheres); 2. hipertriglicéridemia (superior a 150mg/dL); 3. baixo HDL-colesterol (inferior a 40 e 50mg/dL, respectivamente, em homens e mulheres); 4. glicemia de jejum superior a 110mg/dL; e 5. hipertensão arterial (130 x 85mmHg ou mais), tendo por fulcro o estado de resistência à insulina de que resultam hiperglicemia e hiperinsulinemia, eventualmente DM instalado, cujo principal marcador é a obesidade central.

O estado de inflamação crônica é outro caráter da síndrome metabólica, que colabora para a HA, a dislipidemia, a aterosclerose e a coronariopatia decorrentes. O conjunto das observações clínico-epidemiológicas tem

indicado que síndrome metabólica e obesidade são provocadores de DRC e IRCT<sup>41</sup>, o que, embora não possa ser categoricamente afirmado, é altamente provável<sup>42,43</sup>. Na DRC, o estresse oxidativo e a inflamação vinculam-se à adiposidade<sup>44</sup>; os marcadores da inflamação (proteína C-reativa) e do estresse oxidativo (F<sub>2</sub> isoprostanos e tióis proteicos) foram examinados em 184 pacientes com DRC nos estágios 3 e 4, e em 43 controles saudáveis, constatando-se que, nos pacientes, a proteína C-reativa e os F<sub>2</sub> isoprostanos foram, respectivamente, de 150 e 62%, superiores aos encontrados nos controles, e que os tióis proteicos (que medem a capacidade antioxidante endógena) estiveram presentes em menor teor que nos controles. Diversos modelos de investigação estatística permitiram correlacionar o estresse oxidativo e a inflamação com a adiposidade, recomendando-se a intervenção dietética para a redução ponderal nos nefropatas obesos.

A HA era considerada responsável por cerca de um terço dos casos de IRCT nos EUA até recentemente, quando Kincaid-Smith<sup>45</sup> ousou desafiar o conceito de “nefrosclerose hipertensiva”, substituindo-o pelo determinismo centrado na obesidade e na resistência à insulina. A rigor, não foi o primeiro giro conceitual na etiologia da DRC, pois no passado a “pielonefrite crônica” era correntemente mencionada, até a introdução do conceito de doença intersticial crônica.

Whaba e Mak<sup>42</sup> elencam numerosos estudos que favorecem a mudança conceitual, conquanto reste a comprovação causa-efeito. Alguns estudos indicam que a obesidade, independente de HA, pode provocar DRC e, em situações como nefropatia por IgA, agenesia renal unilateral, após nefrectomia<sup>32,46,47</sup>, pode alavancar a insuficiência renal; mais, rins de doadores obesos experimentam curso prior, no pós-transplante renal, do que os enxertos de doadores magros<sup>48</sup>. Torna-se, contudo, difícil discriminar se o impacto da obesidade na DRC é independente da HA ou do DM, uma vez que a HA cursa entre 50 e 70% dos casos<sup>45</sup> e o DM tipo 2 também, frequentemente<sup>17</sup>, e não raro, ambos. O DM tipo 1 foi examinado em 1.105 casos, entre os quais 93 vieram a exibir microalbuminúria, que se associou à obesidade central, procedendo-se a degradação funcional no na taxa de filtração glomerular de 0,34mL/min/1,73m<sup>2</sup> ao ano, por oito anos, sem vinculação aparente com a circunferência abdominal<sup>49</sup>; com relação ao DM tipo 2<sup>50</sup>, foi examinada a ocorrência da síndrome metabólica entre 731 pacientes, constatando-se que vincularam síndrome metabólica e diminuição da filtração glomerular, trazendo à cena da DRC o papel da resistência à insulina.

Não é porém restrita ao DM a questão da resistência à insulina. Na verdade, parece haver uma estrada de mão dupla. A resistência à insulina e o risco de DRC foram aquilatados em uma coorte de 6.453 indivíduos sem DM<sup>15,51</sup>; glicemia de jejum, insulina, peptídeo C, hemoglobina glicosilada (HbA1c) e o modelo de abordagem da homeostase (HOMA) foram estudados, e a prevalência da DRC mostrou-se progressiva e significativamente maior, indicando que a resistência à insulina e a hiperin-

sulinemia são concomitantes nos pacientes não diabéticos; tanto, denuncia que é conveniente identificar e tratar a resistência à insulina mesmo na ausência do DM instalado, pelo risco que encerra de contribuir para a DRC. Esta proposição encontra lastro no fato de haver hoje na população dos EUA provavelmente 25% de adultos (mais de 50 milhões) com síndrome metabólica, a julgar pelas informações do NHANES III<sup>40</sup>.

A síndrome metabólica agrupa indivíduos com resistência à insulina/intolerância à glicose, dislipidemia, HA e obesidade central, por vezes incluindo componentes como a hiperuricemia e a hiperleptinemia<sup>52</sup>; a questão é entender como tais traços se encaixam, se dependentes de um ou de vários fatores, genéticos ou ambientais. Diversos inquéritos empregando EFA (*exploratory factor analysis*) na síndrome metabólica têm mencionado diversos protagonistas no cerne genético da condição em pauta; a aplicação da CFA (*confirmatory factor analysis*) testou a hipótese de os componentes da síndrome metabólica serem manifestações de um único fator, comum, distintivo. Tese oposta defendem Rashidi *et al*<sup>53</sup>, que consideram a síndrome metabólica um agregado de fatores de risco altamente afetados por HA e DM, entendendo que a conjugação desses fatores favorece mais o desenvolvimento da DRC do que um único fator, à semelhança da concepção filosófica de que o todo exprima mais do que a soma das partes.

Na DRC não diabética identifica-se a resistência à insulina antes de diminuição da filtração glomerular, expondo o paciente ao risco análogo àquele experimentado na síndrome metabólica clássica. Na verdade, são compartilhados os seguintes traços: 1. resistência à insulina/hiperinsulinemia; 2. intolerância à glicose/hiperglicemia; 3. hipertrigliceridemia e baixo HDL-colesterol; 4. obesidade central; 5. microalbuminúria; 6. HA/sensibilidade ao sal; 7. hiperuricemia; 8. disfunção endotelial/redução da complacência vascular; 9. hipertrofia ventricular esquerda, o que suporta a visão de que na DRC existe resistência à insulina, assim como na síndrome de resistência à insulina instala-se a DRC<sup>53,54</sup>.

Vale sinalar o risco de carcinoma renal em pacientes com obesidade e HA; os obesos, no contexto da síndrome metabólica, exibem elevada concentração sérica de fatores de crescimento *insulin-like*, importantes mitogênicos do ciclo celular<sup>55</sup>, além de terem taxas mais elevadas de estrógenos livres, ligados ao risco de câncer renal<sup>56</sup> (embora exames epidemiológicos não comprovem maior risco entre mulheres que usam estrógenos). Diversos fatores de crescimento e substâncias angiogênicas, exaltados na HA, podem estar ligados com a carcinogênese<sup>57</sup>. A investigação de mais de 350.000 suecos<sup>58</sup> (1971/1992), seguidos até fins de 1995, indicou 759 carcinomas renais e 136 carcinomas de pelve renal, permitindo designar a HA e o alto IMC como fatores de risco independentes para o carcinoma de células renais, mais no sexo masculino.

De qualquer modo, emerge a síndrome metabólica, desde a histórica comunicação de Reaven<sup>59</sup>, como indubitável ameaça para a função renal, que, aliás, merece

agora<sup>60</sup>, do mesmo propositos, madura análise crítica. Na essência, os traços categóricos não guardam relação direta com a resistência à insulina; dados como a idade e o uso do tabaco não são considerados; variáveis contínuas, como a pressão arterial, são reduzidas à simples constatação; a microalbuminúria não é incluída entre os traços, quando mais de um estudos a aponta como critério preditivo de eventos cardiovasculares etc.

Fato é que as relações complexas entre síndrome metabólica/obesidade com HA e DM têm sido encaradas de maneira morganática<sup>61</sup>, embora, mesmo procedendo a correção dos mecanismos patogénicos indiretos, a síndrome metabólica e a DRC e a obesidade e a IRCT comprovam-se firmemente vinculadas, sugerindo-se que os mecanismos desencadeados pela obesidade visceral – altos FPR e filtração glomerular –, a glomerulopatia, a prodicotopatia, e, em casos-limite, a GEF, são os responsáveis<sup>15,17</sup>.

Diversos estudos enumerados por Ritz<sup>62</sup> concordam que a síndrome metabólica guarda relação com os estágios precoces de disfunção renal expressados por microalbuminúria<sup>63</sup> e redução da filtração glomerular. No estudo de Franciosi *et al*<sup>64</sup>, resistência à insulina e hiperglicemia pós-prandial, mais HA e idade, além da dislipidemia, foram os preditores da microalbuminúria, cabendo acentuar que as estatinas, o bloqueio do sistema renina-angiotensina e as glitazonas, são capazes de oferecer intervenção moduladora abrandadora na maioria dos casos. Outro aspecto é o da relação da síndrome metabólica com o baixo pH urinário<sup>65</sup>, que liga a síndrome metabólica com a litíase úrica.

Nas reflexões trazidas por Reaven<sup>60</sup>, é enfatizado o objetivo inicial da equipe de *experts* que formulou, artificialmente, os critérios classificatórios para a síndrome metabólica, todos centrados na resistência à insulina, que era o de apurar o risco cardiovascular. Contudo, diversas outras síndromes clínicas estão associadas com a resistência à insulina: DM tipo 2, HA essencial, síndrome dos ovários policísticos, doença gordurosa não alcoólica hepática, apneia do sono e certos tipos de câncer. Convém, depois de analisar os cinco critérios eleitos para identificar a síndrome metabólica, que a noção de resistência à insulina – que não constitui uma enfermidade, senão um estado que fomenta prosperarem diversas síndromes – não é destituída de merecimento clínico, contudo que há limitações nos critérios que, por vezes, não oferecem elementos consistentes para a classificação definida. *The metabolic syndrome: requiescat in pace* intitula provocativamente<sup>60</sup>. Dir-se-ia como os latinos: *ne sutor ultra crepidam!*

## CATÁLOGO PATOGENÉTICO

Nos últimos anos vem o tecido adiposo, sendo reconhecido como órgão endócrino e fonte de numerosas proteínas denominadas adipocitocinas, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento<sup>66</sup>.

*Grosso modo*, o tecido adiposo exerce as seguintes funções:

1. modulação do sistema imune (via interleucina-6 e 8,

proteína quimiotática para macrófago – MCP-1, fator inibitório da migração (MIF), leptina, resistina e adiposina); 2. metabolismo lipídico e estocagem de energia (via lipoproteína lipase, proteína estimulatória da acilação); 3. homeostase metabólica e energética (via leptina, adiponectina, visfatina, TNF e interleucina-6); 4. angiogênese (via leptina, angiopoietina 2 e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); 5. vasoconstrição e vasorelaxamento (via óxido nítrico – NO, prostaglandina E<sub>2</sub> – PGE<sub>2</sub> e angiopoietina 2); 6. coagulação e fibrinólise (via inibidor da ativação do plasminogênio – PAI-1 etc.); 7. conversão hormonal (via 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase 1).

Não se trata de tecido homogêneo; inclui adipócitos, pró-adipócitos, células vasculares estromais e macrófagos. Além das adipocitocinas mencionadas, produzem-se outras como apelina, fator de crescimento hepatocítico, fator de crescimento nervoso, fator de crescimento epidérmico ligado a heparina, *insulin growth factor 1* (IGF1), fator tecidual etc.<sup>67,68</sup>. Os adipócitos são fonte de leptina e de adiponectina, enquanto a matriz tecidual gera, predominantemente, a maior parte dos outros protagonistas da síndrome inflamatória já mencionados. Existem diferenças nas expressões das adipocitocinas pelos adipócitos viscerais (principalmente adiponectina e interleucina-6) e os subcutâneos, que produzem predominantemente a leptina.

**Leptina** – é um integrador das funções neuroendócrinas e sinalizador de deficiência energética, produzida em quantidades elevadas nos obesos, principalmente do sexo feminino. Parece sinalar a puberdade e a fertilidade, promove a proliferação das células hematopoiéticas, inclusive linfócitos, e a angiogênese. No homem obeso tem grande impacto acelerador da aterosclerose e contribui para a HA relacionada com a obesidade, além de realçar a resistência à insulina<sup>65</sup>.

A leptina pertence à família das citocinas (interleucina-6) e comunica ao hipotálamo via de sinalização para melanocortina. Na uremia, a caquexia pode ser atenuada pelo bloqueio do sinal da leptina pelo MC4r e pelo *agouti related peptide* (AgRP). A leptina liga-se a seu receptor e desencadeia diversas vias de sinalização: Janus quinase; sinal transdutor e ativador da transcrição, que desencadeia citocinas supressoras; via da melanocortina, que, uma vez inibida, provoca aceleração metabólica e redução do apetite<sup>67</sup>.

A leptina tem, ademais, papel relevante nas respostas inflamatória e imune. Trata-se de citocina pró-inflamatória cuja ação na resposta imune consome quantidade considerável de energia. As ações relativas ao sistema imune estão bem analisadas por Lord<sup>69</sup>. Os rins expressam abundantes receptores para leptina que, provavelmente, liga-se à megalina nos túbulos para sofrer endocitose. O cultivo de células mesangiais e endoteliais de camundongo *db/db* mostra que a leptina estimula a proliferação do endotélio, aumenta a síntese de TGF- $\beta_1$  e de colágeno tipo IV e provoca a hipertrofia do mesângio<sup>70,71</sup>. Também estimula a produção de espécies reativas de oxigênio e



tem efeito natriurético no rato<sup>72</sup>, embora, no homem, possa promover retenção<sup>42</sup> de  $\text{Na}^+$ . Aparentemente estabelece delicado cruzamento entre as células endoteliais e o mesângio, exercendo clara ação pró-fibrótica que contribui para a proteinúria e a glomerulosclerose.

A leptina participa da patogênese da nefropatia relacionada com a obesidade e da progressão das glomerulopatias crônicas<sup>26</sup>; estimula a síndrome nefrótica e contribui para a HA. Costuma estar presente em concentrações elevadas no plasma na DRC<sup>73</sup>. Não é eliminada pela filtração glomerular e parece ser catabolizada nos rins; eleva-se na insuficiência renal aguda<sup>74</sup>, embora menos do que nos pacientes em IRCT, mesmo sob diálise.

**Adiponectina**<sup>75</sup> – é secretada exclusivamente pelos adipócitos; circula em formas multiméricas, de 3 a 18 monômeros, e antagoniza as propriedades aterogênicas da leptina. A concentração plasmática é baixa nos obesos. Inibe a transformação de macrófagos em células espumosas e a expressão de moléculas de aderência (VCAM-1, ICAM-1, E-seletina) no endotélio. Tal como a leptina, age no sistema nervoso central, diminuindo o apetite. Os níveis plasmáticos reduzidos prevalecem na obesidade visceral e correlacionam-se com a resistência à insulina; também no DM tipo 2, constituindo fator de morbimortalidade cardiovascular<sup>76,77</sup>.

As concentrações plasmáticas da adiponectina são cerca de três vezes mais altas nos pacientes com DRC sob diálise; parece que os rins são o órgão da biodegradação. Scharma *et al*<sup>77</sup> estudaram pacientes com risco para o DM e nefropatia e camundongos “knockout” adiponectina e observaram correlação negativa adiponectina x albuminúria, verificando a fusão dos podócitos nos camundongos e exacerbação da atividade AMPK; os dados sugerem, originalmente, que os podócitos são alvo para a ação direta da adiponectina, que parece exercer papel-chave protetor na regulação da albuminúria.

A concentração plasmática da adiponectina costuma estar elevada no DM tipo 1, principalmente na vigência de microangiopatia<sup>78</sup>; foram estudados 438 pacientes com nefropatia do DM e 440 casos de DM tipo 1 sem albuminúria, durante oito anos; verificou-se que as concentrações séricas elevadas predisseram progressão do DM para a IRCT, e também para o óbito. Portanto, a descrição dos efeitos benéficos de adiponectina não é unânime, havendo sido discutido<sup>79</sup> o aparente conflito dos dados da literatura e levantada a hipótese de esta elevar-se como proteção contra o dano vascular.

Obesos africanos exibem associação entre albuminúria presente e baixa taxa de adiponectina, dado que corrobora o conceito do seu papel anti-inflamatório no rim, elegendo os baixos teores plasmáticos como biomarcador da detecção precoce da nefropatia<sup>80</sup>.

Recentemente, Zocalli *et al*<sup>81</sup> retomaram as observações em camundongos *knockout* (presença de achatamento e fusão dos pedicélio, albuminúria e alto estresse oxidativo renal), observando translocação da *zona occludens* para a membrana plasmática pela via AMPK, enquanto o mecanismo dominante (NADPH oxidase)

mostrá-se reduzido pela ação da adiponectina, para centrar nos podócitos a questão das glomerulopatias do DM e da obesidade, e explorar as possibilidades terapêuticas que aproveitem a síntese e a secreção da adiponectina<sup>82</sup>.

As drogas capazes de fazer elevar a concentração plasmática de adiponectina (tiazolidinedionas, ramipril, losartana, candesartana, rilmenidina, fenofibrato e rimnabant), especialmente as tiazolidinedionas, mais a redução ponderal, estimulam o aumento de adiponectina de alto peso molecular particularmente efetiva<sup>83</sup>.

Então, o emprego de medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina, os sartanas (por exemplo, telmisartana), os hipoglicemiantes orais (metformina e glimepirida), o betabloqueador estimulante da NO-sintase (nevigotol), os agonistas da PPAR $\alpha$  (fenofibrato) e, particularmente, os agonistas do PPAR $\gamma$  (rosiglitazona), todos são capazes de aumentar a adiponectina plasmática. A rosiglitazona é capaz de ativar a NO-sintase, via AMPK, e mostra-se capaz de prevenir o curso da nefropatia em um amplo estudo de 5.269 adultos com teste de tolerância à glicose anormal ou hiperglicemia de jejum, porém sem doença de doença renal ou cardiovascular (DREAM)<sup>84</sup>.

**Resistina** – é produzida no tecido matricial adiposo e pelos macrófagos e seus níveis plasmáticos estão elevados na obesidade; estimula a expressão de moléculas de aderência e de citocinas, pelo endotélio, e suas concentrações correlacionam-se diretamente com os marcadores inflamatórios (interleucina-6, TNF-2 solúvel, ICAM-1), sem guardar relação com a resistência à insulina e a massa adiposa. Participa da patogenia da aterosclerose. O agonista do receptor do PPAR $\gamma$ , rosiglitazona reduz a expressão e a secreção da resistina<sup>85-87</sup>.

**Visfatina** – é secretada pelas células estromais CD14+, macrófágicas, principalmente viscerais, e regula a maturação dos adipócitos<sup>88</sup>; trata-se de um hormônio que mimetiza as ações da insulina e encontra-se em níveis plasmáticos elevados na obesidade visceral. Estimula a captação da glicose pelos adipócitos e pelos miócitos e inibe o débito hepático de glicose.

**Apelina** – agente inotrópico positivo e vasodilatador, produzido pelo tecido adiposo, que se acha em concentrações elevadas na obesidade, correlacionado-se bem seus níveis com os da insulina<sup>89</sup>. O receptor expressa-se nos glomérulos e nos tubos coletores, além de no cérebro e no aparelho vascular; tem ação diurética e vasorrelaxadora e faz liberar NO<sup>90</sup>, nos músculos lisos dos vasos, exerce efeito constritor<sup>90</sup>.

**Interleucina-6** – mediador pró-inflamatório produzido no sistema imune, embora até 30% da interleucina-6 circulante provenha do tecido adiposo, principalmente o visceral. Costuma haver correlação entre o IMC e a concentração plasmática de interleucina-6. No fígado, estimula a síntese de proteínas de resposta da fase aguda: proteína C-reativa, fibrinogênio, amiloide A,  $\alpha_1$ -antiquimioproteína, bem como exacerba a atividade plaque-



tária, o que aumenta o risco de coagulação<sup>91</sup>. Níveis elevados de interleucina-6 e proteína C-reativa constituem marcadores de morbimortalidade nos pacientes em diálise. Ativa, localmente, o SRAA, que encerra prováveis mediadores de lesão renal e do sistema nervoso. O papel da interleucina-6, produzida pelas células renais ou infiltrantes, é reconhecido na nefropatia diabética e os mecanismos incluem combinações genéticas/ambientais<sup>92</sup>; por exemplo, Ng *et al.*<sup>93</sup> identificaram um haplotipo de interleucina-6 que confere risco de nefropatia no diabetes tipo 1.

**Fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ )** – representa um grupo de proteínas originalmente encontrado nas plaquetas, porém secretado por muitas células, entre elas macrófagos, monócitos e células tubulares e mesangiais<sup>94</sup>, bem como adipócitos<sup>95</sup>, de que se conhecem três isoformas ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , e  $\beta_3$ ); é molécula regulatória dos fibroblastos, implicada em doenças com excesso de fibrose. Promove hipertrofia das células epiteliais tubulares e regula a produção, nos glomérulos, das moléculas da matriz extracelular (colágeno, fibronectina, tenascina e proteoglicanos) e das integrinas receptoras destas. Também bloqueia a destruição da matriz recente ao regular a síntese de inibidores de proteases e de proteases de degradação (estromelissina e colagenase). A produção exagerada de TGF- $\beta$  nas glomerulonefrites inflamatórias é a via principal para a glomerulosclerose.

A degradação do TGF- $\beta$  se dá principalmente ao nível glomerular e a concentração urinária é um marcador eficiente em diversas nefropatias (DM, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite crescêntica, nefropatia por IgA etc.), havendo boa correlação entre a excreção urinária e o grau de proteinúria e entre a concentração circulante e o grau de doença arterial coronariana<sup>96</sup>; é provável que o TGF- $\beta$  seja faca de dois gumes, que reduz a aterogênese, inibindo a proliferação de células musculares lisas, mas contribui para a lesão da parede arterial ao promover o acúmulo de matriz<sup>97</sup>. A excreção urinária de TGF- $\beta$ <sup>98</sup> é uma janela para a compreensão das glomerulopatias; ela aumenta na nefropatia diabética e mostra-se bom indicador da efetividade do tratamento com inibidores do SRAA na HA e na proteinúria. Tem lugar na patogênese da nefropatia por síndrome metabólica/obesidade.

**Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)** – estimula a proliferação e a diferenciação endoteliais, aumenta a permeabilidade vascular, sendo mediador da vasodilatação dependente do endotélio, e previne a apoptose endotelial<sup>99</sup>. É remodelador matricial ao estimular o PAI-1 e a colagenase, contrarregulado por numerosos fatores de crescimento e citocinas (EGF, TGF- $\beta$ , PDGF, angiotensina II, fator de crescimento semelhante à insulina, interleucinas-1 e 6). A insulina estimula a formação e a expressão do VEGF nos adipócitos. A angiogênese é importante em numerosas funções de cicatrização, crescimento e reprodução. No DM tipo 2, o VEGF está em níveis elevados, que aumentam na medi-

da em que se instalam a proteinúria e a insuficiência renal, sendo nítido o aumento na uremia. A relação entre a concentração sérica elevada e o acúmulo de gordura visceral foi comprovada<sup>100</sup> e a relação com diversas nefropatias está descrita.

**Fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )** – é sintetizado pela linhagem monocitomacrofágica que infiltra o tecido adiposo. Está envolvido na patogênese da inflamação e na resistência à insulina por meio de diversos mecanismos: inativando a via sinalizadora dos receptores da insulina, bloqueando a secreção de adiponectina e induzindo a lipólise nos adipócitos e a lipogênese hepática. O TNF- $\alpha$  inibe a captação de glicose pelos tecidos promovida pela insulina e os anticorpos anti-TNF- $\alpha$  podem melhorar a sensibilidade à insulina<sup>65</sup>.

**Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)** – é sintetizado no tecido adiposo e trata-se de agente pró-coagulante e inibidor da fibrinólise; é induzido pela interleucina-6. Trata-se de provável mediador que reúne os estados de obesidade, de inflamação e as outras lesões cardiovasculares<sup>101</sup>.

A expressão dos PPAR $\gamma$  protege contra a resistência à insulina pela remoção do PAI-1 e a atorvastatina diminui a concentração plasmática, bem como sua expressão no tecido adiposo<sup>65</sup>.

**Agouti related peptide** – trata-se de neuropeptídeo com propriedades principalmente anabolizantes que estimula a ingestão, regulando a alimentação por ação em centros hipotalâmicos, ao antagonizar receptores de melanocortinas III e IV. É codificado no gene *agouti*, regulador da cor do pelo de diversos roedores (cotia, porquinho de Guiné, paca); o NH<sub>2</sub> terminal liga-se à heparana sulfato (sindecana 3), desempenhando função estimulante da ingestão alimentar<sup>102</sup>.

**Neuropeptídeo Y** – regula a memória e estimula o apetite, sendo utilizado na anorexia nervosa; trata-se de regulador do balanço energético, mediador na síndrome metabólica/obesidade<sup>103</sup>.

**Proteína 1 – quimioatrativa de monócitos e macrófagos (MCP-1), adiposina e proteína estimuladora da acilação** – são outras citocinas pró-inflamatórias, elevadas na síndrome metabólica, que desencadeiam hiperlipoproteinemia, promovem a captação celular de ácidos graxos livres e são mediadoras de resistência à insulina, trombogênicas e aterogênicas<sup>42</sup>.

**Grelina (G)** – é poderoso agente orexigênico e adipogênico. Os teores plasmáticos elevam-se no jejum e decaem rapidamente após as refeições. Os efeitos metabólicos são, em geral, opostos àqueles da leptina. A secreção correlaciona-se negativamente com o IMC, com a massa de gordura corporal, com as concentrações plasmáticas de leptina e insulina e com a glicemia. Na obesidade, os níveis são reduzidos<sup>104</sup>. Foi proposto o emprego da grelina para combater a caquexia e a anorexia da IRCT<sup>105</sup>, com o que se atinge rápido balanço energético positivo<sup>106</sup>.

**Omentina (intelectina)** – incrementa o transporte de glicose nos adipócitos subcutâneos e principalmente omentais, agindo como fator autócrino e parácrino regulador da ação da insulina<sup>66</sup>. Seu gene é candidato para explicar a suscetibilidade ao DM tipo 2 humano.

**Relaxina** – produzida pelo corpo lúteo, aumenta pelo 14<sup>o</sup> dia da ovulação, declinando com a menstruação; no caso de gravidez, segue sendo produzida pela decídua. Outros numerosos mediadores e vias metabólicas vêm sendo identificados e relacionados com a síndrome metabólica, por exemplo, a indução da *hemoxigenase* I, por angiotensina II, TBF- $\beta_1$ , citocinas inflamatórias etc., no DM, que se expressa principalmente no mesângio, no endotélio e nos podócitos como mecanismo protetor contra a nefropatia do DM, resguardando os podócitos da apoptose<sup>107</sup>. Construir uma sinopse entrerregulatória desses protagonistas, e, mais, com outras cascatas biológicas e metabólicas, é tarefa árdua que ainda não ousamos desenhar.

**Sistema renina-angiotensina-aldosterona** – todos os componentes do SRAA estão presentes no tecido adiposo<sup>108</sup>. A expressão exaltada do angiotensinogênio no tecido adiposo colabora na HA<sup>109</sup> e a angiotensina II guarda ações não hemodinâmicas nos rins, mediando a expressão de diversas adipocinas; por exemplo, promovendo a expressão e a liberação da leptina, embora quando ocorra a elevação sistêmica se dê regulação negativa da leptina pela ação do simpático; também, por meio do estímulo dos podócitos, pela angiotensina II, a produzir colágeno 2-3 tipo IV, que contribui na glomerulosclerose nodular do DM<sup>96</sup>, e, quiçá, participando da podocitopatia vigente na nefropatia da obesidade. O emprego de bloqueador do receptor para angiotensina II mostra-se auspicioso, promovendo redução do estresse oxidativo, da peroxidação dos lipídios, do PAI-1, da MCP-1, da ativação do NF-kB e aumento da sensibilidade à insulina e das taxas de adiponectina no modelo murino<sup>110</sup>.

O papel do SRAA na síndrome metabólica foi sumarizado por Engeli<sup>111</sup>. A ativação inadequada do sistema na circulação, e também no tecido, sugere que seja partícipe na síndrome metabólica e na obesidade.

O angiotensinogênio, a renina e a enzima conversora da angiotensina costumam estar elevados no plasma na obesidade, quando também costuma vigor a retenção de Na<sup>+</sup> e a hipervolemia. A aldosterona parece ser estimulada pelo ácido-12-13-epóxi-9-ceto-10 (*trans*) octadecenoico (EKODE). Na obesidade, a redução ponderal acompanha-se de diminuição do angiotensinogênio plasmático, e foi, há pouco, comprovado que o tecido adiposo subcutâneo responde por parte significativa da angiotensina II circulante, fator que se cerceia com o uso da rosiglitazona<sup>112</sup>.

**Lipotoxicidade** – envolve o acúmulo celular de triglicérides e ácidos graxos livres não esterificados<sup>42,43</sup> e vigora na síndrome metabólica/obesidade. O excesso de ácidos graxos livres e dos seus metabólitos (acil-CoA, diacilgli-

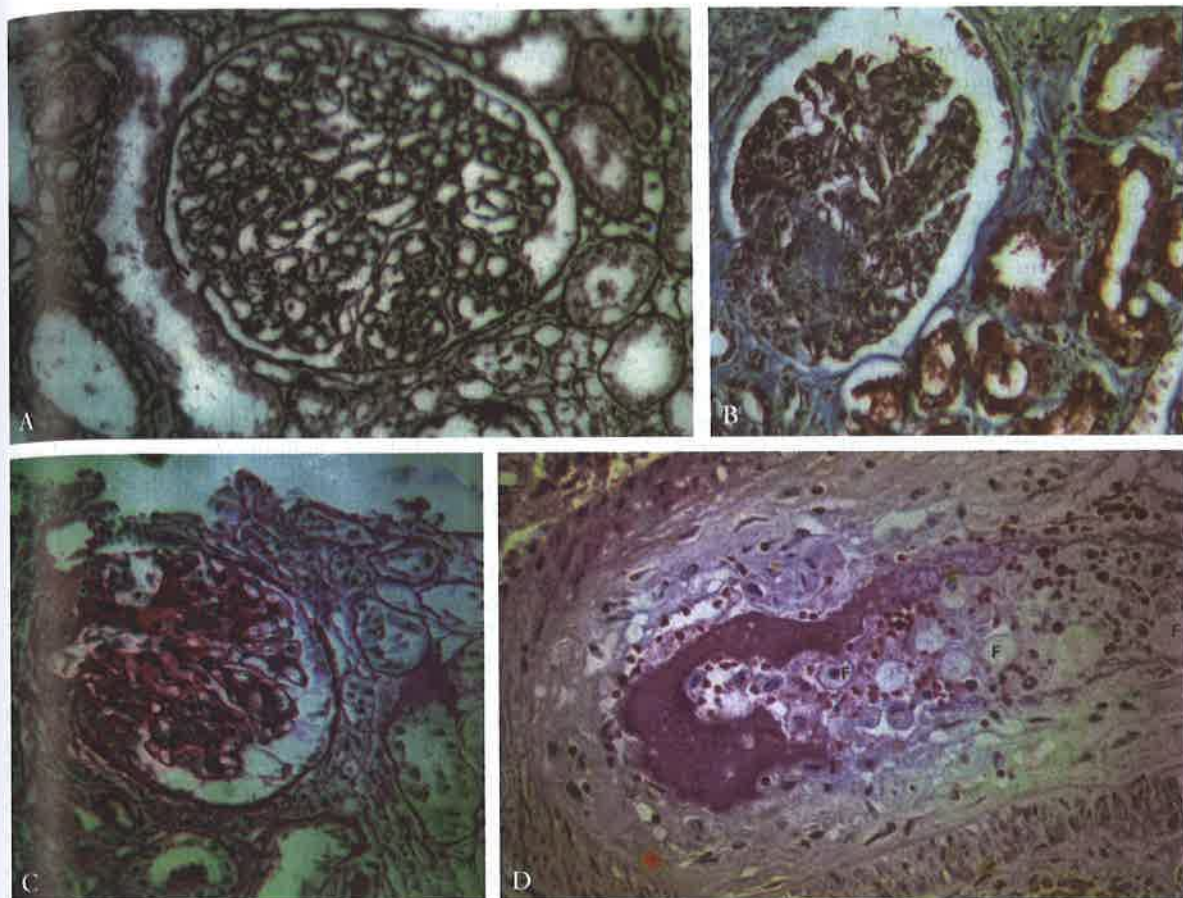
cerol, ceramida) no líquido intracelular promove a resistência à insulina, resultando em disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, esteatose hepática, miocardiopatia e aterosclerose, por mecanismos que envolvem ativação da proteinocinase C (PKC), síntese hepática de triglicérides e VLDL-colesterol, estresse oxidativo, ativação do NF-kB, ativação da calpaína-10 etc., determinantes de apoptose e de necrose celular. A síndrome metabólica cursa com dislipidemia e acúmulo celular de lipídios que pode, em princípio, ser protetor, auxiliando o reparo nas lesões, mas, com a persistência do estado inflamatório, deságua na insinuação de células espumosas (*foam cells*) geradoras de citocinas perpetuadoras do acúmulo que exuberava diante da hiperlipidemia (Fig. 33.1A).

A redistribuição dos lipídios na disfunção renal processa-se da circulação para os tecidos, de tecido a tecido e de organela a organela celular, resultando em estresse inflamatório que reduzida em distribuição paradoxal dos lipídios, com lesão reticuloendoplasmática que extravasa na infiltração das células espumosas e no acúmulo adiposo<sup>113</sup>. No modelo murino uninefrectomizado<sup>114</sup> sucedem alteração da peroxidação lipídica, hipercolesterolemia e redistribuição de gorduras para sítios ectópicos, fatos reversíveis e preveníveis com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina.

A lipotoxicidade relaciona-se com as lipoproteínas ricas em triglicérides, ácidos graxos livres e seus metabólitos e albumina carregada de ácidos graxos livres. Da sobrecarga de ácidos graxos livres resulta disfunção endotelial com produção de espécies reativas de oxigênio, estímulo ao simpático, bloqueio da resposta vasodilatadora (“lipotoxicidade vascular”), resultando em microalbuminúria e glomerulosclerose. As lipoproteínas ricas em triglicérides (VLDL-colesterol, IDL-colesterol e LDL-colesterol) provocam proliferação mesangial com a produção de MCP-1 e PAI-1, além de citocinas (interleucina-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$ ) e são acumuladas no mesângio, quando adotam o aspecto espumoso. A albumina saturada com ácidos graxos é filtrada e endocitada nos túbulos, ensejando inflamação e fibrose tubulointersticial. Os podócitos também são alvo dos ácidos graxos livres ou ligados à albumina, decorrendo a proteinúria que afeta os pacientes com nefropatia da obesidade.

Experimentos com culturas celulares informam que as células mesangiais captam lipoproteínas e mediadores como PDFG, interleucina-1 etc., que facilitam o acúmulo celular de colesterol e a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias pró-fibróticas, além de acumularem-se lipídios em depósitos subepiteliais, em que decorrem lesões de espécies reativas de oxigênio capazes de desencadear atividade nuclear do ativador proteico 1 (AP1) e do NF-k $\beta$ , lesivos para o endotélio e o músculo liso vascular. Receptores nucleares como os PPAR e o receptor hepático X inibem a cadeia pró-inflamatória, podendo ser estimulados por agonistas como as tiazolidinedionas<sup>115</sup>. A propósito, a supressão da atividade anti-inflamatória provida pelo inibidor seletivo do receptor tipo I da angiotensina II, candesartana,





**Figura 33.1** – Aspectos da nefropatia da obesidade verificados em dois pacientes. 1. B e C (obesidade sem HA). A) Glomerulomegalia que prevalecia em 80% das biópsias renais (reticulina de Gomori, 240x); luzes capilares patentes e mesângio realçado. C) GESF, aspecto representativo de 20% das biópsias renais (Gomori, 240x). 2. D e A (obesidade com HA). Fragmento obtido *per mortem*, indicando: D) GESF que prevalecia em 65% da amostra (PAS, 240x), acompanhada de envolvimento intersticial. A) Arteríola cortical (PAS, 240x) evidenciando hipertrofia muscular, expansão e proliferação endotelial e subendotelial, trombose luminal com ocupação da luz e notória infiltração por dezenas de *foam cells* (F).

mostra-se mediada, além de pelo bloqueio do receptor, pela ativação do NF- $\kappa$ B<sup>116</sup>. Certos reguladores de esteróis<sup>117</sup> e a redução da massa renal<sup>118</sup> são agentes lipotóxicos.

**Sterol regulatory element binding proteins (SREBP)** – controle da transcrição de genes lipogênicos se faz pelas (SREBP)<sup>119</sup>, que, nas suas três isoformas, regulam a síntese dos ácidos graxos (acetil-CoA carboxilase, ácidos graxos sintase, hidroximetilglutaril-CoA sintase e redu-tase). Os receptores PPAR situam-se no núcleo e são ativados por hormônios e fatores de transcrição cruciais na adipogênese, na regulação da sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico<sup>120</sup>; as isoformas se expressam no tecido adiposo, no fígado, no coração, nos músculos e nos rins. Os PPAR $\alpha$  agonistas (fibratos) promovem a oxidação dos ácidos graxos; a via PPAR $\alpha$  enseja, à prostaticiclina, proteger as células tubulares da apoptose induzida pela gentamicina<sup>121</sup>. Os PPAR  $\zeta$  e  $\gamma$  promovem adipogênese e sensibilização à insulina, realçam a atividade da adiponectina, elevam o HDL-colesterol, reduzem os triglicerídeos e o LDL-colesterol, medeiam o efluxo

celular de lipídios e modulam a atividade das células espumosas. Os agonistas PPAR $\gamma$  (tiazolidinedionas) guardam tais efeitos benéficos.

A troglitazona, agonista PPAR $\gamma$ , é sensibilizante à insulina, aumenta a expressão do gene *klotho*, nos rins, e menos no cérebro e nas gônadas e glândulas endócrinas. Sua deficiência é associada com o envelhecimento. O PPAR $\gamma$  é fator de transcrição e receptor nuclear para hormônios ativados por ligantes, expressando-se no tecido adiposo. Os ratos com expressão abundante de *klotho* nos rins retardam o desenvolvimento, indicando que esse gene é alvo do PPAR $\gamma$ <sup>122</sup>.

Também se tem verificado<sup>123</sup> que inibidores da hidroximetilglutaril-CoA (estatinas) detêm efeito lenitivo na progressão da DRC, além da redução da hiperlipidemia. Eles são capazes de inibir outros alvos da via do ácido mevalônico, independentes da síntese do colesterol (isoprenoides), contendo a intensidade da cascata inflamatória, diminuindo a infiltração monócito/macrófago nos glomérulos, reduzindo a proliferação mesangial, o

acúmulo de matriz extracelular e a fibrose e aumentando a atividade da NO-sintase, defluindo queda da proteinúria. Diversas estatinas (vastatina, sinvastatina e pravastatina) têm exibido efeitos favoráveis.

Releva considerar que as ações de tantos protagonistas metabólicos, em tantos sistemas e aparelhos, não se dão de forma linear nem por meio de determinismo simples; os diversos elementos mencionados, e outros mais, conjugam suas ações regulatórias por arranjos complexos no palco biopatológico da síndrome metabólica/obesidade e das suas consequências mórbidas, que se submete à regência de outras variáveis, entre elas se destaca a dinâmica circulatória, sem preterir o terreno genético, bem como as turbinas ambientais. Em campo nosológico permanente, como do complexo síndrome metabólica/obesidade, em que incidem vetores patogênicos bruxoalantes, tais como idade, sexo, especificidades e manobras dietéticas, necessidade da utilização de numerosos fármacos, incidência de novos atores comórbidos etc., torna-se clara a conveniência de buscar a compreensão simplificadora (mas não simplória) da teia de eventos para atalhá-la de maneira eficaz, na natureza, e eficiente, no curso.

Especialmente tangente aos rins, órgãos que recebem parcela substancial do débito circulatório, percebe-se que os fatores hemodinâmicos detenham importante participação nas ocorrências determinadas, a exemplo do que se passa na árvore circulatória (hipertensão arterial, aterosclerose), no aparelho respiratório (apneia do sono etc.), no fígado (esteatose), no sistema nervoso central (sonolência, transtorno compulsivo-depressivo etc.), no aparelho endócrino (diabetes metaobesidade, transtornos menstruais etc.). São, portanto, previsíveis as manifestações nefropatológicas, como os transtornos no equilíbrio do metabolismo do  $\text{Na}^+$ , como, por exemplo, a HA nefrosclerótica, a proteinúria de diversos graus e a glomerulopatia da obesidade (nefropatia da obesidade).

**Fatores hemodinâmicos** – destaca-se a correlação HA relacionada à obesidade, que será, adiante, abordada. A elevação do tônus vascular, a retenção da  $\text{Na}^+$  e água, o estímulo ao sistema nervoso simpático mediado pela presença de insulina, leptina, ácidos graxos, SRAA ativado, disfunção endotelial e resistência à insulina são elementos da sequência mórbida na síndrome metabólica/obesidade<sup>124,125</sup>.

Nos rins, verifica-se *hiperfiltração glomerular*, decorrência do fluxo sanguíneo aumentado, que contribui na anormalidade da curva pressão-natriurese com reabsorção tubular de  $\text{Na}^+$  ávida. Decorre diminuição da oferta de  $\text{Na}^+$  à mácula densa, com vasodilatação aferente, aumento de liberação de renina e aumento da filtração glomerular. Tal a visão clássica que acata os incrementos na filtração glomerular e nas dimensões glomerulares como precedentes da glomerulosclerose e da DRC<sup>126</sup>.

Babgy<sup>127</sup> levantou a tese de que a restrição no crescimento intrauterino possa determinar redução no número de néfrons, que, diante do crescimento pós-natal exagerado, resulte em desproporção entre as dimensões

corporais e o número de néfrons que predisponha à elevação da filtração glomerular e a HA. Griffin *et al*<sup>16</sup> oferecem bela atualização nos aspectos hemodinâmicos na obesidade. O aumento da massa renal e das dimensões glomerulares podem, duvidosamente, ser interpretados como estado de hiperfiltração; na verdade as taxas de filtração glomerular e FSR expressam-se tradicionalmente/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal. É possível arguir que a elevação absoluta da filtração glomerular não seja desproporcional ao aumento da superfície corporal na obesidade.

Igualmente, a hipertrofia glomerular observada nas biópsias renais (Fig. 32.1B) sofre a crítica de tender a ser observada nos casos especiais, biopsiados. Estudos de necropsia, cuidadosos, indicam que o peso renal e o volume glomerular se correlacionam melhor com a área da superfície corporal do que com o peso, com a altura ou com o IMC<sup>18,25,128</sup>, sugerindo que o aumento da filtração glomerular possa, ao menos em parte, representar aumentos coordenados das dimensões e funções proporcionais às necessidades metabólicas e excretórias nos obesos. Pode tratar-se de hiperfiltração relativa, sendo descrita a redução da filtração glomerular após a perda de peso que segue a cirurgia bariátrica<sup>129</sup>.

Na verdade, a elevação da filtração glomerular na obesidade não se dá em todos os casos, e por vezes só sob certas condições de ingestão de sal<sup>130,131</sup>. Outra consideração é a de que as equações que estimam a filtração glomerular a partir da concentração plasmática da creatinina não merecem confiança quando a função renal se aproxima do normal, e menos quando não se consideram as dimensões corporais, a massa muscular, o conteúdo de gordura e a geração da creatinina<sup>132</sup>.

A hiperfiltração na obesidade parece ligada com a reabsorção tubular proximal da  $\text{Na}^+$  acentuada pela ativação simpática e pela angiotensina II, que reorganiza o *feedback* glomerulotubular, induzindo à vasodilatação aferente, elevação da pressão de filtração capilar, sendo que a elevação da aldosterona, embora modesta, contribui para a hipervolemia, bem como a ingestão exagerada de proteínas<sup>127</sup>. Deflui a hiperfiltração por néfron, pois o número de néfrons não aumenta. Porém, estudos com necropsias<sup>128,133</sup> informam que o número de néfrons, em rins normais, pode variar muito (230.000 a 1.800.000), assim como o volume glomerular, que, por sinal, correlaciona-se negativamente com o número de néfrons; a correlação mais forte observa-se entre peso dos rins e superfície corporal; sugerem que a glomerulomegalia se expressa nos indivíduos com menor número de glomérulos ao nascerem. A aldosterona tem sido mencionada como importante fator preditor de lesão nos rins na obesidade, situação na qual a aldosteronogênese é estimulada pelos ácidos graxos oxidados, sendo, inclusive, secretada em resposta a fatores gerados no tecido adiposo. Os efeitos protombótico, pró-fibrótico e de proliferação nos glomérulos e nos vasos conjugam-se para facilitar a glomerulosclerose<sup>134</sup>.

Logo, o aumento da filtração glomerular/néfron existe, mesmo em casos nos quais a filtração glomerular



global possa não estar elevada. Foi constatado<sup>130</sup> que a fração de filtração se eleva nitidamente com o IMC, de cerca de 20% (IMC 20) até 28% (IMC 30kg/m<sup>2</sup>), em indivíduos saudáveis, dado indicador de hipertrofia glomerular associada ao maior IMC.

Há pouco<sup>134,135</sup>, o hiperaldosteronismo hipervolêmico foi identificado como elemento-chave na nefropatia da obesidade, creditado a efeitos não epiteliais da aldosterona no rim, do que redonda a recomendação para usar bloqueadores dos receptores de mineralocorticoides e dieta hipossódica junto com as medidas para baixar o peso corporal. Estudo em cães<sup>136</sup> mostraram, originalmente, que o antagonista específico dos receptores da aldosterona (eplerenona) atenua a HA por obesidade e reduz a hiperfiltração glomerular.

Alguns estudos<sup>137,138</sup> informam, contudo, que a fração de filtração em obesos encontra-se diminuída quando corrigida pela superfície corporal, pela altura e pela massa corporal magra, o que argui que o aumento da fração de filtração não é fato universal. É provável que a elevação da pressão intra-abdominal, com compressão das veias renais e pressão na veia cava, responda por diminuição na perfusão renal. Talvez a elevação da pressão intratorácica, com redução do enchimento do ventrículo direito, hipertensão pulmonar e baixa do débito cardíaco e mais a gordura peri-hilar renal contribuam, com remora no fluido intersticial renal, diminuindo o FSR, o fluxo endotubular e estimulando a reabsorção tubular<sup>139,140</sup> de Na<sup>+</sup>.

Desse modo, o sobrepeso e a obesidade modificam a hemodinâmica renal, geralmente com aumento de filtração glomerular, FSR e fração de filtração, o que se assemelha ao que soe ocorrer no DM, conduzindo a aceitar o elevado risco renal no complexo síndrome metabólica/obesidade, aditivo aos demais indicadores de risco: HA e resistência à insulina. Contudo, a comprovação do papel patogênico dos distúrbios instalados baseia-se em observações circunstanciais. Conquanto, as perdas ponderais consideráveis e o bloqueio do SRAA parecem capazes de revertê-las e reduzir ou abolir a proteinúria. Os efeitos do regime que emprega o antagonista do receptor CB-1 canabinoide (rimonabant) devem ser submetidos à confirmação<sup>141</sup>. É fato que a hiperfiltração tem sido identificada como marcador de risco metabólico mesmo entre jovens aparentemente saudáveis, o que alerta para a epidemia sorrateira a reboque da adiposidade<sup>142</sup>.

A teoria da hiperfiltração, formulada por Brenner *et al.*<sup>20</sup> há mais de um quarto de século, constitui importante contribuição para explicar a DRC. A atenuação dos distúrbios hemodinâmicos pela dieta hipoproteica e os inibidores da enzima convertora da angiotensina, que produz vasodilatação eferente preferencial, passou a prevenir a glomerulosclerose nos glomérulos remanescentes em caso de DRC, independentemente da causa original.

Nem todos os pacientes permanecem com redução marcada da massa renal, cirúrgica ou congênita, sem

desenvolver proteinúria ou DRC. A incidência de proteinúria e HA entre doadores de rim não difere daquela no restante da população. Praga e Morales<sup>34</sup> examinaram 33 indivíduos com agenesia renal unilateral e 21 com rim remanescente e observaram que 34 desenvolveram diversos graus de proteinúria e insuficiência renal e que o IMC foi superior nos indivíduos que experimentaram disfunção, e o *follow-up* por 100 ± 72 meses mostrou que 45% dos indivíduos que tinham função íntocada vieram a apresentar proteinúria ou insuficiência renal, sendo, de novo, o IMC o distintivo marcador. O IMC foi considerado a única variável associada com o risco de proteinúria ou DRC, creditando a sobrepeso/obesidade o determinismo da disfunção da massa renal, pois 92% dos obesos no momento da nefrectomia e só 12% daqueles com IMC inferior a 30kg/m<sup>2</sup> foram afetados<sup>34,47</sup>.

Já foi comentada a modificação na hemodinâmica renal na obesidade humana e experimental, bem como a reversão com a perda de peso<sup>19,124</sup>. A reabsorção tubular de Na<sup>+</sup> aumentada provoca vasodilatação aferente e aumento da filtração glomerular, juntamente com a atuação dos sistemas simpático e renina-angiotensina-aldosterona. Também, o bloqueio do SRAA nas obesas com microalbuminúria/proteinúria diminui o risco de progressão da DRC<sup>34</sup>. Ultimamente, é que se reconheceu que os indivíduos com menor número de néfrons ao nascer estão mais expostos a desenvolver DRC<sup>128,143</sup>, fato repetido nos trabalhos experimentais e comprovado no homem<sup>144</sup>, quando se verificou que o rápido crescimento estabelece o risco para HA, obesidade, DM e doença cardiovascular. Pessoalmente, pudemos relatar um caso peculiar de imaturidade glomerular, que só experimentou a instalação da diurese no 47º dia pós-natal e que pelo nono ano de vida sofreu rápida redegradação da função renal com glomerulosclerose grave, que já recebeu dois transplantes renais; é provável que a imaturidade glomerular se acompanhasse de menor número de néfrons ao nascimento<sup>145,146</sup>.

Estabelece-se, portanto, novo foco para a nefropatia da hiperfiltração no estudo da sinergia entre o número de néfrons, a obesidade e a instalação da DRC.

Releva mencionar os dados de um programa da *National Kidney Foundation* (EUA) que observou 12.364 indivíduos, 15% nascidos com menos de 2.500g, em que só se pode detectar relação estatística entre o baixo peso ao nascer e a futura nefropatia entre os indivíduos do sexo masculino<sup>147</sup>. Nos últimos anos, tem-se comprovado a instalação de DRC em obesos, de acordo com estudo comunitário<sup>11</sup>.

É recente a identificação de novos protagonistas na nefrogênese. Dudziak *et al.*<sup>148</sup> constataram que mutações no gene do fator nuclear do hepatocítico  $\beta_1$  (HNF $\beta_1$ ), que responde por agenesia, hipoplasia e certas anomalias congênitas renais, são influenciadas por diversos coativadores e correpressores, inclusive ocorrências epigenéticas. Não é impossível imaginar que a restrição do crescimento e do desenvolvimento renal pós-natal jazam no contexto de tal regulação. Na realidade, o hipodesenvolvimento *in utero* gera menor número de néfrons e HA no

futuro, assim como o crescimento lentificado ou acelerado após o nascimento. Reconhece-se que a restrição do crescimento, tanto pré quanto pós-natal (no rato), produz redução no número de néfrons e HA<sup>149</sup>.

Abitbol *et al*<sup>150</sup> procederam exame histomorfométrico de 44 obesos e 36 não obesos nascidos pré ou a termo, com GESF, e confirmaram que o nascimento prematuro e a obesidade robustecem riscos aditivos na progressão da nefropatia na infância.

## NEFROPATIA DA OBESIDADE

A glomerulopatia relacionada com a obesidade é o último segmento emerso da pandemia que, nos EUA, contava sobrepeso em 55% (IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) e obesidade em 22,5% (IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) da população adulta<sup>151</sup>, o que, em 2004, já alcançava 66% da população adulta<sup>152</sup>.

Como dito, a relação obesidade/proteinúria nefrótica foi relatada em 1974<sup>22</sup> e, desde então, a glomerulopatia e a GESF têm sido relacionadas à obesidade maciça<sup>23,25,26</sup>. Kambham *et al*<sup>26</sup> examinaram as modificações na incidência da condição durante 15 anos, comparando-a com controles que sofriam GESF idiopática, e observaram que a prevalência aumentou, tanto clínica quanto patologicamente, de forma distinta da GESF idiopática. Revendo 6.818 biópsias renais (1986-2000), encontraram aumento na sua incidência de 0,2% (até 1990) para 2% (1996-2000), sendo o IMC médio  $41,7\text{kg/m}^2$ . Examinaram 71 casos em comparação com 50 da forma idiopática. Na GESF-obesidade a ocorrência de proteinúria nefrótica foi menor, bem como a síndrome nefrótica completa. A albuminemia foi superior e a colesterolemia inferior. Entre os obesos verificou-se a glomerulomegalia em 100% e só 10% na modalidade idiopática. O achatamento dos pedicélios foi, ao contrário, menos intenso na obesidade, e o diâmetro glomerular médio ( $220\mu$ ) foi bem superior àquele dos controles ( $168\mu$ ), feitas correções para sexo e idade. O *follow-up* de 56 obesos e 50 controles demonstrou (havendo os obesos recebido inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador de receptor para angiotensina II, 75%, e os idiopáticos, imunossuppressores, 78%), que os obesos duplicaram a creatininemia (14,3%) e progrediram para IRCT (3,6%) bem menos do que os pacientes com GESF idiopática (50% e 42%, respectivamente). Parece pois que a grilina na obesidade é entidade distinta, de curso mais indolente, que vem emergindo da pandemia síndrome metabólica/obesidade. A propósito, a glomerulosclerose instala-se no curso da síndrome metabólica, independentemente do DM<sup>153</sup>.

Aproveitando o ensejo da prática da cirurgia bariátrica, Serra *et al*<sup>154</sup> estudaram a arquitetura glomerular em 95 pacientes, comparada com 48 biópsias renais protocolares, em indivíduos sem obesidade, saudáveis e com função renal normal. Observaram a prevalência de HA, apneia do sono e microalbuminúria e menos hiperglicemia entre os obesos. Foi encontrada GESF em cinco obesos e em nenhum controle. A hipertrofia po-

docitária, o aumento da matriz mesangial e a proliferação celular no mesângio e a glomerulomegalia foram comuns nos obesos. O IMC foi o fator de risco independente que melhor se associou com as lesões glomerulares em todo o conjunto de 135 pacientes e também nos 95 obesos. A apneia do sono associou-se com a glomerulomegalia entre os obesos extremos. Portanto, as manifestações estruturais renais podem ter curso silencioso, sendo que em mais de 70% dos extremamente obesos que expressam proteinúria comprova-se terem GESF quando se examina o tecido renal<sup>122,25,26,155</sup>.

Goumenos *et al*<sup>27</sup> perquiriram lesões glomerulares precoces entre 18 obesos com IMC superior a  $50\text{kg/m}^2$  e constataram glomerulomegalia, espessamento da membrana basal de capilares glomerulares e depósitos paramesangiais assemelhando à nefropatia da obesidade à nefropatia diabética, previamente à instalação da microalbuminúria, verificando também sinais de podocitopatia. Caracterizaram assim a glomerulopatia muda, precedente, na nefropatia da obesidade.

A obesidade certamente gera proteinúria independentemente de haver HA ou DM. O exame da coorte (5.403 pacientes) de Tozawa *et al*<sup>156</sup> informa que também o tabagismo se liga à instalação de proteinúria. Recente revisão, sistemática, meta-analítica<sup>157</sup>, comprova que indivíduos com sobrepeso (IMC  $25\text{-}30\text{kg/m}^2$ ) têm risco maior de desenvolver nefropatia do que aqueles com peso normal, principalmente as mulheres. Estimou-se que 24,2% entre os homens e 33,9% entre as mulheres, nos EUA, e que 13,8% homens e 24,9% mulheres, em países industrializados, exibem nefropatia da obesidade, e que, igualmente, a obesidade ensombrece o prognóstico na DRC.

Uma revisão cuidadosa<sup>16</sup> analisa o papel dos determinantes patogênicos na nefropatia da obesidade. O aumento de pressão nos capilares glomerulares não se prova necessário para determinar a hiperfiltração crônica, em oposição à tese esposada por Chagnac *et al*<sup>9</sup>, e a hiperfiltração com hipertrofia glomerular, tal como se dá na gravidez, nos doadores de rim pós-transplante renal e nos casos de ablação parcial da massa renal<sup>132</sup>, é considerada fator relativamente benigno, incapaz de gerar nefropatia da obesidade, a não ser que se constitua em um campo propício determinado pela suscetibilidade genética para HA. No entanto, a obesidade *per se* engendra um estado que realça a propensão para o dano renal que se processa nos hipertensos; na maioria segue curso de nefrosclerose benigna com autorregulação da circulação renal conservada, enquanto nos casos de desconrole da autorregulação a pressão arterial, mais livremente, processa o barotrauma que deságua na glomerulosclerose. Recomenda-se<sup>158</sup> manter a pressão arterial sistólica inferior a  $130\text{mmHg}$ . Bogaert e Linas<sup>125</sup> relatam os principais elementos da suscetibilidade genética para estabelecer a HA da obesidade, mencionando, entre outros, a homozigotia para o alelo D no intrônio 16 do gene da enzima conversora da angiotensina. A presença do genótipo DD mostra-se associada à obesidade e à HA,

ao contrário do que se dá nos genótipos ID ou II, embora a resposta à perda de peso seja mais favorável no genótipo DD, fato que reforça a conveniência de forçar a redução do peso corporal. Também incluem bom conjunto de argumentos em favor da maior especificidade da gordura visceral para provocar a síndrome metabólica com todo seu cortejo patogenético. É a gordura visceral que oferece ácidos graxos não esterificados diretamente ao leito portal, induzindo à esteatose hepática, além de, nela, sintetizarem-se mais citocinas pró-inflamatórias e novas citocinas "protetoras", e nela assentarem-se predominantemente a infiltração macrofágica, que responde pela geração de TNF- $\alpha$ , enquanto os adipócitos periféricos proveem interleucina-6. Demais, o tecido adiposo visceral é ativador da atividade nervosa simpática na musculatura e da catecolaminemia.

Os indivíduos nascidos com menor número de néfrons são aqueles que se mostram propensos a sucumbir na autorregulação da circulação renal<sup>159,160</sup>. Do mesmo modo, os obesos com DRC constituem grupo de alto risco, pois não suportam o desarranjo hemodinâmico. Quando a glomerulomegalia se instala, realça-se a propensão para glomerulosclerose da HA. É provável que o aumento do raio dos capilares glomerulares estabeleça a vulnerabilidade, mesmo diante de modestas elevações da pressão transmitida.

Em concordância, está descrita a existência de rins de tamanho exagerado<sup>161</sup> nos obesos com nefropatia silenciosa. Parece claro que a obesidade, principalmente extrema, cursa com notória comorbidade, incluindo nefropatia mediada pelo desarranjo metabólico e ação das adipocitocinas inflamatórias. Um conciso *up-date* recente<sup>162</sup> adiciona breve nota sobre a experiência espanhola, da qual se extrai que a interleucina-6 e a adiponectina conservam correlação positiva com a aterosclerose renal, e leptina e adipocitocinas, com a glomerulomegalia. A composição do tecido adiposo, ao contrário de ser homogênea, inclui adipócitos, pré-adipócitos, células estromais vasculares, fibroblastos e macrófagos. O estudo do sangue venoso portal em 25 obesos extremos comprova a obtenção de diversas adipocitocinas provenientes do tecido adiposo visceral, o que reforça o conceito da vigência de um estado inflamatório sistêmico na obesidade<sup>163</sup>.

O papel do tecido adiposo na fisiopatologia da síndrome metabólica/obesidade tem sido enfatizado na literatura, bem como as tentativas terapêuticas que incluem o uso de fibratos e estatinas, embora estes possam agir na resistência à insulina e na dislipidemia, mas não na obesidade, que permanece como eixo gerador. Os adipócitos iniciam potentes ações de retroalimentação nos circuitos da regulação do apetite, da ingestão calórica, da disponibilidade de glicose e lipídios e do gasto energético, por meio das adipocitocinas<sup>164</sup>.

Foi identificada uma proteinocinase A fosforilada, denominada perilipina (PLIN-A), localizada na vizinhança das gotículas gordurosas dos adipócitos e células esteroideogênicas; trata-se de hidrolisadora de lipídios que se encontra reduzida nas mulheres obesas<sup>165</sup> e se correlacio-

na inversamente com a lipólise e diretamente com os níveis de glicerol plasmático. Os estudos genéticos em indivíduos de diferentes etnias demonstram complexos traços, correlacionando polimorfismos no *locus* da PLIN com a obesidade, sugerindo assim a participação de fatores ambientais dietéticos<sup>164</sup>.

Outra consideração prende-se à estrutura do suporte contra as variações tensionais provida pelas interdigitações podocitárias que parece não suportar o efeito ariete hemodinâmico, redundando a podocitopatia com podocitopenia observada em pacientes na experiência chinesa com a nefropatia da obesidade<sup>166</sup>. O mesmo grupo, ao examinar cerca de 10.000 biópsias renais<sup>167</sup> extrai uma série de 90 pacientes em que se relacionaram IMC com proteinúria, filtração glomerular aumentada e alargamento dos pedicélos, compatível com a hiperfiltração. Outras séries, como, por exemplo, coreana e africana, confirmam a associação de DRC com o IMC elevado, embora um ramo do *Framingham Heart Study* não o confirme.

Para a glomerulosclerose da obesidade contribuem diversos mecanismos: ativação exacerbada do SRAA, pois seu bloqueio proporciona renoproteção específica<sup>34,131,168</sup>, o dano se deve à angiotensina II ao atuar na arteríola eferente glomerular e como dano direto; outro, a dislipidemia, com a infiltração de células espumosas (Fig. 33.1A) e lipotoxicidade amplificadora da lesão renal, associada com a podocitopatia<sup>166,169</sup> e a toxicidade das células tubulares proximais, captadoras de albumina carregada de ácidos graxos; ainda a leptina, ao fomentar a produção de TGF- $\beta_1$  e de colágeno pelas células mesangiais e endoteliais.

Em suma, a patogenia de glomerulosclerose da obesidade, facilitada pelo número reduzido de néfrons ou pela vigência de DRC, nasce da hiperfiltração por néfron, que cursa com hiperfluxo plasmático/néfron e conseqüente aumento das dimensões glomerulares na presença de baixas resistências aferente e eferente, sucedendo então a glomerulosclerose (Fig. 33.1C e D) sob o efeito do aumento do raio dos capilares glomerulares e da redução da densidade podocitária, determinantes da elevação da pressão nos capilares, tudo facilitado pelo aumento de pressão arterial sistêmica fomentada pela obesidade e pela transmissão da tensão ao leito capilar semeado pela inflamação<sup>16</sup>.

Então, a teoria da hiperfiltração é hoje temperada com os últimos conhecimentos de que a pressão transcápilar é mais uma conseqüência da transmissão da HA vigente do que um determinante original. Tal atilho patogenético provavelmente só se deixa expressar em um subgrupo de indivíduos inclinados, particularmente marcados geneticamente. Conseqüências são a DRC com GESF que assumem curso autônomo, embora menos turbulento, do que em outras glomerulonefrites, pois a fogueira patogenética provida pela participação de imunidade celular, tão proeminente na GESF idiopática e em outras, não espouca, preferindo a nefropatia da obesidade o fogo brando da inflamação mantido pela ven-



toinha hemodinâmica que pode acelerar-se pela hipertensão arterial ou prosperar obedecendo desígnios metabólicos (DM, dislipidemia etc.).

Remuzzi *et al*<sup>170</sup> detiveram-se no exame dos mecanismos mediadores do reparo das lesões renais. Embora haja contributários genéticos inculcados na tendência para o assestamento e a progressão das lesões, parece certo que a proteinúria, *per se*, constitua elemento preditivo prognóstico. A diminuição da proteinúria decorrente de dieta, medidas cirúrgicas ou uso de medicamentos que limitam o declínio da função renal na nefropatia instalada e a regressão das lesões estabelecidas tem, há muito, sido demonstrada, em diversos graus, em experimentos e em casos clínicos<sup>171-174</sup>, conquanto possam ser necessárias doses suprausuais de inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina II e estatinas<sup>175</sup>, e haja limites (por exemplo, a regressão só se pode esperar se menos de 50% dos tufo glomerulares estiverem comprometidos<sup>173</sup>) para que os podócitos possam suprir a lesão por meio de VEGF-1 e angiopoietina II, que se identificam como elementos-chave para manter a fenestração nos capilares glomerulares e as funções endoteliais, enquanto o bloqueio da angiotensina II permite a modulação restauradora dos podócitos.

A regressão das modificações da estrutura glomerular faz-se com remodelamento da arquitetura glomerular, que é reconstituída com regeneração celular, processada com a participação de células residentes e de progenitores, renais ou extrarrenais. Observações preliminares em humanos comprovam a reversibilidade da glomerulosclerose na nefropatia lúpica, do DM, e em algumas nefropatias crônicas, além de em experimentos animais. O grupo de Remuzzi<sup>170</sup> verificou a reconstituição de centenas de glomérulos em um modelo murino, logrando a reabsorção da glomerulosclerose e a regeneração dos capilares com o uso de doses elevadas de inibidores da enzima conversora da angiotensina, enquanto ocorria

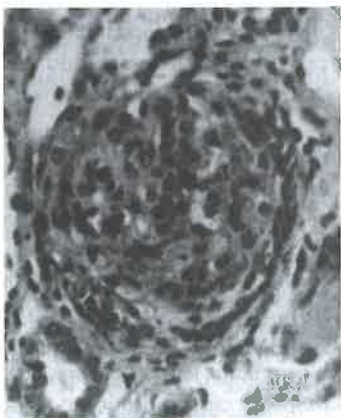


Figura 33.2 – Glomerulonefrite crescêntrica com IRA em criança de 3 meses (com imunofluorescência negativa); os glomérulos (80%) exibiam o aspecto da foto, com proliferação mista endo e extracapsilar (HE 16×).

inibição do TGF- $\beta$  e do PAI-1, e o recrutamento de células mesangiais do reservatório de células-tronco remanescentes no rim adulto, nos túbulos, nos capilares peritubulares e nas papilas renais e também de origem na medula óssea.

Acompanhamos um caso de glomerulonefrite crescêntrica grave em criança de 3 meses, que, rebiopsiado após nove meses, mostrou rearquitetura notável glomerular que assistiu à recuperação funcional (Figs. 33.2 e 33.3)<sup>176</sup>.

As características da nefropatia da obesidade, que cursa com lesões glomerulares aparentemente menos ativas e de progressão mais indolente que afeta uma porcentagem aparentemente pequena dos indivíduos com síndrome metabólica/obesidade, em que a proteinúria costuma abater-se com a redução do peso, parecem descortinar campo propício para promover a retrocessão das lesões da glomerulosclerose.

### BREVE NOTA SOBRE OBSERVAÇÕES DO RIM NA OBESIDADE

Temos observado alguns dados sobre rins/obesidade no curso dos últimos 40 anos na Clínica Médica C da Escola de Medicina e Cirurgia da UNI-RIO (Hospital Universitário Gaffrée e Guinle).

Examinamos 43 grandes obesos (30 homens e 13 mulheres) adultos, mas excluímos 23 da presente análise devido a: 8, nos quais não se caracterizou HA estabelecida; 5, cujos cursos clínicos foram perdidos ao final do primeiro ano; 5 que sofriam DM grave com nefropatia progressiva estabelecida; 5 que não completaram o *work-up* proposto por haverem necessitado de diuréticos potentes desde a admissão. Restaram 20 indivíduos que puderam ser examinados clínica e laboratorialmente em estado “virgem”: dez que não exibiam (durante 2 dias) HA ( $126,5 \pm 8,2/79,5 \pm 7,9$ mmHg) e outros dez que sofriam HA grave ( $204 \pm 15 \times 123 \pm 13$ mmHg), nenhum

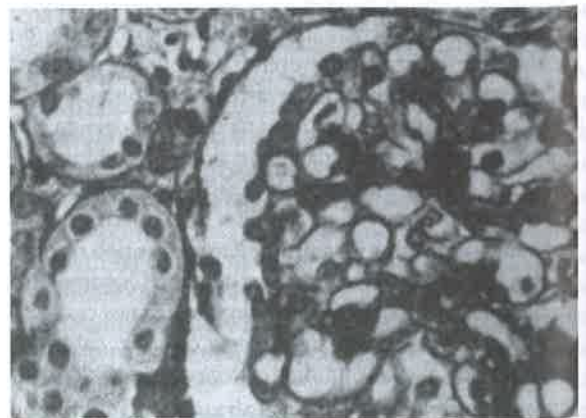


Figura 33.3 – Aspecto da biópsia evolutiva, após a recuperação funcional renal, depois de nove meses. Glomérulo rearquiteturado denotando o aspecto de 40% na rebiópsia; havia 25% obsoletas (HE 160×). Evolução durante oito anos com *clearance* de creatinina normalizado e proteinúria entre 0,5 e 1g/24 horas.



nos dois grupos com DM de difícil controle. Foram incluídos tão só pacientes que estivessem fora do uso de anti-hipertensivos ou diuréticos havia pelo menos um mês; das anormalidades metabólicas, foram incluídos 7 com hiperuricemia (mais de 7mg/dL, 6 deles hipertensos) e 5 com DM tipo 2 (4 hipertensos).

Desse modo, as observações recaem sobre 20 pacientes divididos em dois grupos: normotensos e hipertensos graves, havendo sido, propositalmente, excluídos aqueles cuja pressão arterial fosse considerada inconstante ou entre 150/180 e 90/100mmHg, além dos diabéticos que requeressem insulina com ou sem necessidade de hipoglicemiantes orais. Tentamos, portanto, comparar o estado e o curso da HA na obesidade com o da obesidade sem HA. Não havia mulheres em uso de contraceptivos orais.

As variáveis anotadas foram: sexo, cor, idade, peso, IMC, altura, pressão arterial, creatinina sérica e urinária (24 horas), lipidograma, uricemia e uricosúria (24 horas), *clearances* de creatinina e de ácido úrico, volume urinário (24 horas), glicemia de jejum (Quadro 33.2).

Verificamos que não houve diferenças significativas entre os dois grupos para idade, peso corporal, IMC, altura, volume urinário, grau de proteinúria e glicemia de jejum (embora há tendência à hiperglicemia nos obesos com HA). Os valores da creatinina sérica foram superiores entre os obesos com HA. O *clearance* da crea-

tinina foi nitidamente superior nos obesos sem HA. A FENa<sup>+</sup> foi claramente superior nos obesos com HA. O *clearance* de ácido úrico foi cerca da metade nos obesos com HA e o colesterol plasmático foi normal entre os normotensos e elevado nos hipertensos, tendência repetida com a glicemia de jejum. Os tempos de acompanhamento foram comparáveis (média de 16 anos entre os obesos com HA e 17,5 anos entre os obesos sem HA) e o tempo de HA grave mal controlada prévia foi de 4,4 ± 2,9 anos no grupo dos hipertensos, havendo instalado HA grave posterior em apenas uma paciente no grupo de normotensos. Faleceram quatro obesos sem HA e seis obesos com HA. No grupo de obesos com HA, quatro pacientes preencheram os critérios usuais para classificá-los como tendo HA acelerada (maligna). Três pacientes em cada grupo tinham proteinúria nefrótica à admissão e o exame do sedimento urinário indicou hematuria microscópica de grau notoriamente mais intenso entre os obesos com HA, dos quais cinco (três com HA acelerada) exibiram hematuria dismórfica, indicando tratar-se de síndrome nefrótica "impura" aquela concomitante com a HA grave. Todos os obesos com HA eram obesos antes de hipertensos. A figura 33.1A e 33.1B mostra a biópsia renal colhida em paciente obesa sem HA que se tornou hipertensa.

Os pacientes foram todos submetidos a regimes dietéticos para a redução do peso corporal, e os obesos com HA, a tratamento anti-hipertensivo (incluindo

Quadro 33.2 – Dados na admissão nos obesos normotensos e hipertensos (valores médios).

	Obesidade sem HA (n = 10)	Obesidade com HA (n = 10)	p
Sexo	6M/4F	8M/2F	
Idade (anos)	46 ± 12	45 ± 10	p > 0,83
Peso (kg)	145 ± 12	143 ± 14	p > 0,70
Altura (cm)	169 ± 10	169 ± 8	p > 0,90
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	50,9	51,2	p > 0,91
Pressão arterial (mmHg)	126,5 ± 8,2 × 79,5 ± 7,9	204 ± 15 × 123 ± 13	p > 0,0001 × p < 0,0001
Volume urinário (mL/min)	1,45 ± 0,29	1,37 ± 0,29	p > 0,53
Creatinina sérica (mg/dL)	1,04 ± 0,11	1,70 ± 0,8 <sup>1***</sup>	p < 0,03
<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	132 ± 24*	64 ± 38 <sup>****</sup>	p < 0,0001
Na <sup>+</sup> sérico (mEq/L)	138 ± 2,4	136 ± 3	p < 0,058
Na <sup>+</sup> urinário (mEq/L)	68,5 ± 20	50 ± 17	p < 0,05
Fe-Na <sup>+</sup> (%)	0,54 ± 0,15	1,01 ± 0,38	p < 0,005
Ácido úrico plasmático (mg/dL)	5,86 ± 0,94	7,4 ± 1,5	p < 0,02
Ácido úrico urinário (mg/24h)	700 ± 144	560 ± 286	p < 0,18
<i>Clearance</i> de uratos (mL/min)	10,7 ± 3,2	5,2 ± 2,8	p < 0,005
Proteinúria (24h)	1.901 ± 2.082 <sup>**</sup>	2.190 ± 1.180	p > 0,70
Colesterol (mg/dL)	166 ± 34	262 ± 62 <sup>*****</sup>	p < 0,0001
Glicemia de jejum (mg/dL)	110 ± 22	129 ± 24	p > 0,07

\* 2 superior a 2,5mg/dL.

\*\* 5 superior a 135mL/min.

\*\*\* 5 inferior a 50mL/min.

\*\*\*\* 3 de grau nefrótico em cada grupo.

\*\*\*\*\* 6 superior a 250mg/dL.

diuréticos: clorotiazida, clorotalidona, furosemida, espironolactona, isolados ou combinados) que variou bastante pelo fato de os pacientes terem sido admitidos entre 1968 e 2006.

Ao final dos diversos tempos de acompanhamento, entre os obesos sem HA, o peso corporal médio foi de 106kg, sendo que dois pacientes foram, com bom sucesso, submetidos à cirurgia bariátrica e em dois todos os esforços para aderir à dieta foram baldados; os demais lograram bons resultados com o regime alimentar, perdendo em média 40kg, só uma paciente havendo evoluído com HA e DRC até a IRCT; nesse grupo ocorreram quatro óbitos depois de, em média, 15 anos de evolução. Três pacientes reuniram indicadores para sugerir síndrome nefrótica, sendo uma submetida à biópsia renal que indicou GESF (Fig. 33.1A e 33.1B) acompanhada de glomerulomegalia.

Ao final dos diversos tempos de acompanhamento, entre os obesos com HA, o peso corporal médio reduziu-se para 102kg, cabendo arguir que quatro pacientes atingiram o estágio de IRCT e quatro outros padeceram de DRC com creatinina sérica, que atingiu 3,2 até 6,1mg/dL, não chegando à diálise regular. Nos pacientes deste grupo estão os quatro classificados como HA maligna; estão incluídos, portanto, aqueles em quem a sideração pela HA grave e a DRC avançada podem haver colaborado para a diminuição do peso. Afastados estes, vemos que a perda ponderal média nos cinco restantes foi de 27kg.

Mostrou-se claramente a HA grave associada com a progressão para DRC avançada e IRCT, que foi alcançada em cinco pacientes, quatro apresentam obesidade com HA *dablé* e um que desenvolveu HA ulterior; a DRC avançada também se instalou em quatro outros obesos com HA que, portanto, incluíram 8/10 pacientes, cuja função renal foi seriamente corroída pela obesidade quando com HA grave, enquanto só houve progressão para IRCT em uma do grupo obeso sem HA, que se tornou hipertensa no curso do acompanhamento. Como outro paciente apresentou obesidade com HA em fase descompensada, com HA acelerada e utilizando prednisona devido à doença pulmonar, chegou a ter uremia de 165mg/dL e *clearance* de creatinina pelos 10mL/min (reparados com ajuste na medicação e dieta rigorosa), recuperando 50% de filtração glomerular, vemos que a DRC grave atingiu 90% dos obesos com HA, restando apenas um paciente que exibiu síndrome nefrótica acompanhada de redução da filtração glomerular. Nesse grupo de obesos com HA, um paciente foi submetido à biópsia renal que desvendou glomerulopatia com glomerulosclerose e glomerulomegalia. Outro paciente com HA acelerada, falecido na intercorrência de uma pancreatite aguda, teve fragmento de rim colhido logo após o falecimento, que mostrou glomerulosclerose por GESF e conspícua invasão das arteríolas por células espumosas nas áreas típicas da nefrosclerose maligna (Figs. 33.1C e 33.1D). A dosagem do colesterol plasmático identificou apenas dois pacientes com mais de 250mg/dL entre os obesos sem HA e seis entre os com HA, dos quais quatro faleceram e dois apresentaram DRC avançada ao término da ob-

servação. A glicemia de jejum igual ou superior a 120mg/dL foi anotada em sete indivíduos ao todo: seis no grupo obeso com HA, seis deles faleceram, enquanto dos 10 sobreviventes nove exibiam glicemia de jejum inferior a 120mg/dL.

Do observado, exalta o papel mórbido gravado pela HA grave justaposta na obesidade. Procuramos estabelecer algumas correlações dos dados clínicos e laboratoriais colhidos. Uma delas entre os valores da natriúria espontânea e o *clearance* da creatinina endógena iniciais, pois era clara a tendência à maior excreção de  $\text{Na}^+$  entre os obesos sem HA, e projetamos tais verificações no tempo de acompanhamento, confirmando-se a observação de que os obesos sem HA conservaram melhor tanto o *clearance* da creatinina quanto a capacidade de excretar  $\text{Na}^+$ , fato que não se deu apenas em dois pacientes, um destes, aquele que desenvolveu grave HA ulterior ( $n^{\circ}$  4) (Fig. 33.4). A mesma observação comparando a  $\text{FENa}^+$  com o *clearance* de creatinina (Fig. 33.5) confirma a verificação. A sugestão é a de que o *clearance* de creatinina se encontra elevado na obesidade sem HA e que a ausência de HA assiste a melhor capacidade excretora de  $\text{Na}^+$ , a qual se torna inibida com a presença da HA, decorrência dos ajustes hemodinâmicos antes comentados.

As correlações entre os *clearances* de uratos e de creatinina iniciais e entre a  $\text{FENa}^+$  e os *clearances* de uratos (Fig. 33.6) corroboram a impressão anterior, separando claramente os dois grupos estudados. Os obesos com HA apresentaram-se com *clearances* de uratos nitidamente inferiores, de acordo com as diminuições constatadas nos *clearances* de creatinina, havendo, ao contrário, o *clearance* de uratos mostrado-se conservado quando o de creatinina o estivesse (Fig. 33.6A). Esta verificação recomenda a valorização das informações do metabolismo do ácido úrico, assim como o que se observou com relação à glicemia de jejum e da colesterolemia, no vaticínio prognóstico na obesidade, situação nosológica na qual os desarranjos metabólicos vigorantes na síndrome metabólica/obesidade desempenham robusto caráter mórbido. As correlações  $\text{FENa}^+/\text{clearance}$  de uratos/*clearance* da creatinina (Fig. 33.6A e B) parecem indicar prestimosamente o esforço dos néfrons para livrar o organismo do excesso de  $\text{Na}^+$  desencadeado pela lesão renal, consequência da HA grave ( $\text{FENa}^+ 0,54 \pm 0,15$  entre os obesos sem HA *versus*  $1,01 \pm 0,38$  entre os com HA). A natriúria, maior nos obesos sem HA, e a  $\text{FENa}^+$ , menor (Figs. 33.4 e 33.6A), acompanhada de *clearance* de creatinina muito mais elevado (Fig. 33.5), indicam, em conjunto, o aumento da filtração glomerular/néfron que se dá entre os obesos com HA.

A HA grave e acelerada pode ser controlada recorrendo-se a diversas associações de anti-hipertensivos eficazes, variáveis de acordo com as épocas das admissões. Em quatro pacientes, especialmente, com HA acelerada, a oferta de combinações diuréticas tríplices (hidroclorotiazida + furosemida + espironolactona) com vasodilatador potente (minoxidil, 20 até 60mg/dia) e bloqueador do SRAA (enalapril 30-40mg/dia) foi efetiva para o contro-

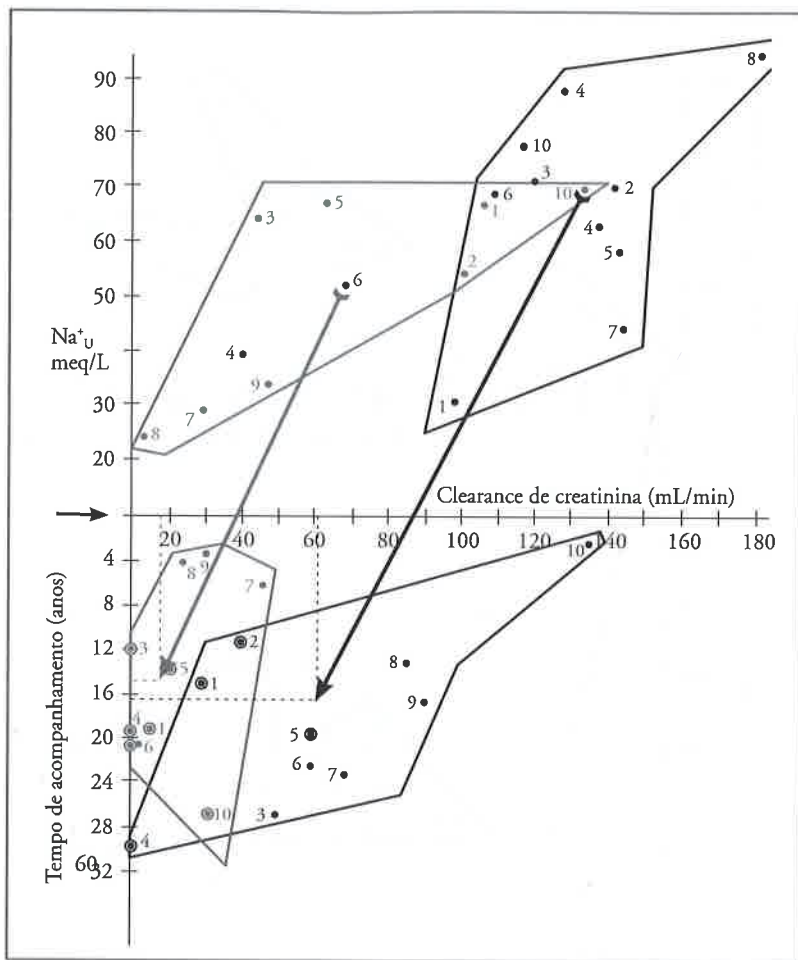


Figura 33.4 – Correlação entre *clearance* da creatinina e natriúrica nos obesos sem HA (preto) e com HA (cinza) à admissão (parte superior do gráfico) e ao final dos diversos cursos das observações (parte inferior), indicando a degradação funcional renal. As setas denotam os valores médios nos dois grupos e informam sobre o peso da HA grave no curso da DRC instalada. Os dados individuais circundados  $\odot$  na parte inferior do gráfico designam os pacientes falecidos.

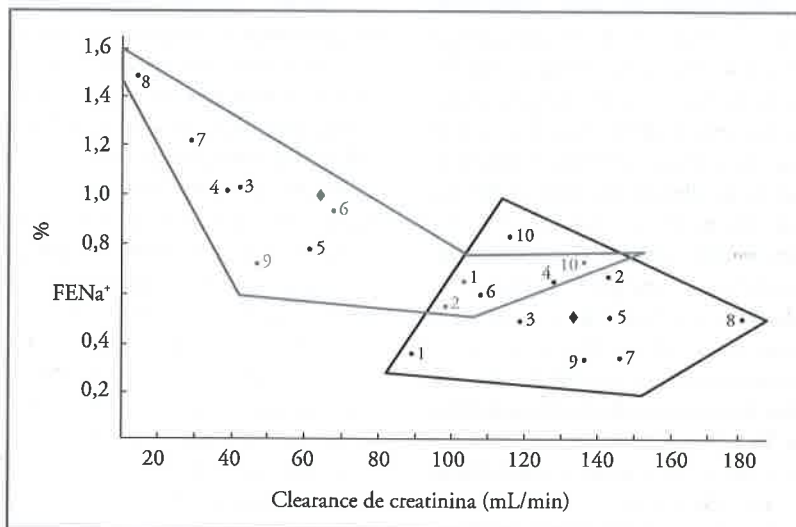


Figura 33.5 – Correlação entre o *clearance* da creatinina e a  $\text{FENa}^+$  na admissão ao estudo. Em preto os obesos sem HA e em cinza os com HA, valores individuais ( $\bullet$ ) e médios ( $\blacklozenge$ ).

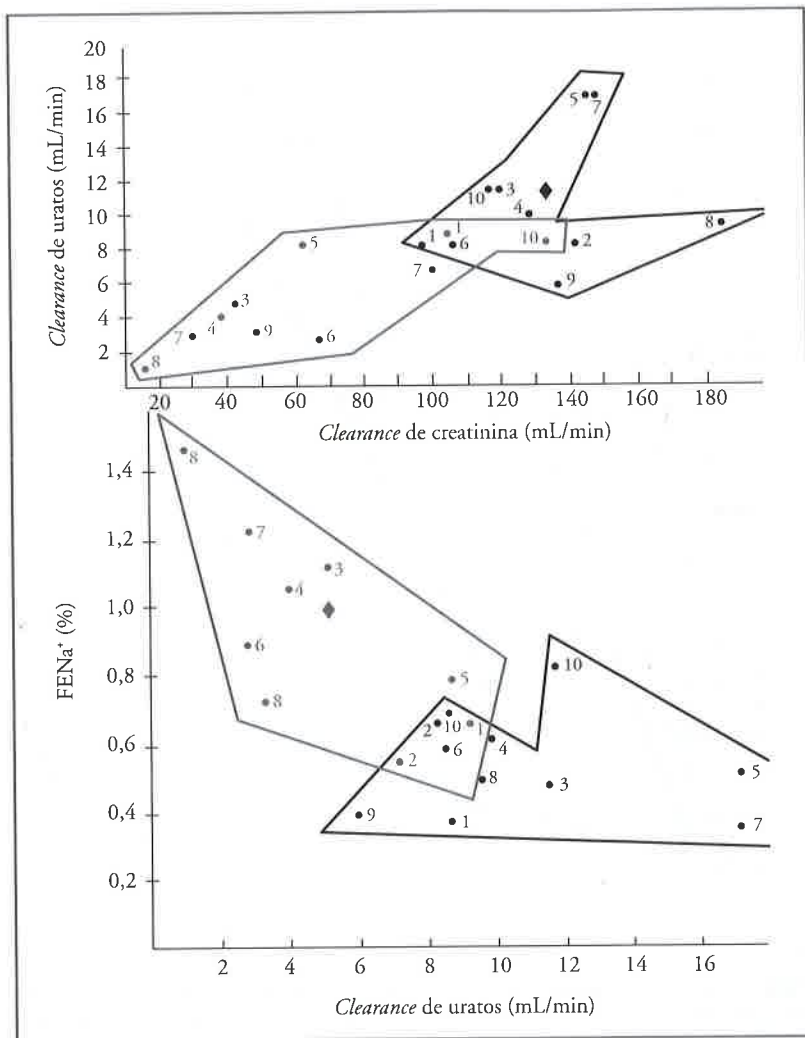


Figura 33.6 – Correlações entre os *clearances* de uratos e o *clearance* da creatinina – parte superior (a) e a FENa – parte inferior (b). Indicados os valores individuais (●) e médios (◆). Dados obtidos à admissão dos pacientes.

le da pressão arterial a longo prazo, três deles ainda vivos. Em dois pacientes que exibiam insuficiência cardíaca global e doença pulmonar obstrutiva crônica, com hipervolemia, a adição de um quarto diurético (acetazolamida 500mg por via oral pela manhã, dose única, para permitir a regeneração da anidrase carbônica), mostrou-se efetiva na promoção da diurese durante os 10 dias iniciais. A diversidade dos medicamentos disponíveis e utilizados, bem como a incerteza do real controle sustentado dos níveis pressóricos e os “escapes”, comuns, não permitem recomendação exata. Contudo, a experiência cotidiana com a constatação de recobro de lesões no fundo de olho e a recuperação da depuração da creatinina em pelo menos dois desses casos, desde níveis inferiores a 10mL/min até 30 a 50mL/min, conservados por anos de acompanhamento, é encorajadora. Em trabalho antigo<sup>177</sup> havíamos verificado que em casos de HA maligna com curso superior de seis meses se instalava lesão arteriolar irreversível com aterosclerose sobreposta à endarterite proliferativa e à necrose fibrinoide.

Apenas quatro pacientes (três obesos com HA) usaram estatinas a longo prazo; sete receberam alopurinol; tão só seis (dois obesos sem HA e quatro com HA) pacientes fizeram uso constante e permanente de hipoglicemiantes orais, mas as tiazolidinedionas não foram utilizadas prolongadamente, a não ser, mais recentemente, em dois pacientes, um em cada grupo. Os anorexígenos não foram recomendados, embora mais de um paciente os utilizaram *sponte sua* por prazos variáveis.

A presença de glomerulopatia pode ser inferida do aumento da filtração glomerular por provável glomerulomegalia, na obesidade sem HA (cinco casos); da proteinúria superior a 1,5g/24 horas em três pacientes normotensos e em mais sete (total 10) no grupo hipertensos; da constatação da GESF nas duas biópsias renais e no fragmento obtido *per-mortem*; e da verificação de micro-hematúria dismórfica em cinco pacientes hipertensos (todos com proteinúria, média de 2,9g/24 horas). Não foram observados sedimentos urinários “ativos” (cilindros hemáticos abundantes, leucocitários e hema-



túria/leucocitúria intensas) entre os obesos sem HA, mas entre os com HA foram detectados alguns com cilindros hemáticos e celulares. Portanto a glomerulosclerose esteve, certamente, presente em 15% na série, provavelmente em 25% e possivelmente em até 50%, pela conjugação dos indicadores, cabendo ainda especular casos silenciosos sonegadores de vestígios detectáveis. Isto é, talvez menos do que as séries que analisam casos com nefropatia da obesidade manifesta, porém não muito afastado dos relatos mais pormenorizados<sup>152</sup>, ou de observação mais prolongada<sup>26</sup>, ou ainda da já antiga verificação da glomerulomegalia nas necrópsias de obesos<sup>153</sup>. Concordeu plenamente com a recente publicação<sup>27</sup> em 18 casos de obesidade mórbida em que a glomerulopatia se mostrou presente em quase 70% dos casos por microscópio eletrônico, sempre antes de haver microalbuminúria.

É certo que as considerações aqui trazidas não ultrapassam a natureza daquelas já descritas na literatura, antes discutidas. Porém, as marcas de glomerulosclerose/GESF que especulamos em porcentagem superior às descrições da literatura constituem dado contributivo para, de certo na presença da HA estabelecida, requerer tratamento conjugado contra os desarranjos metabólicos (hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia), utilizando, além dos anti-hipertensivos eficazes, agentes como tiazolidinonas, metformina, estatinas, alopurinol etc. de modo continuado, além das medidas dietéticas e cirúrgicas visando à redução do peso corporal.

As verificações efetuadas na série discutida são, mais frequentemente, da esfera das constatações; pode ser que não passem de associações incidentais; nem foi possível submeter pacientes com situações clínicas e níveis de gravidade da doença distintos, a protocolos rígidos que oportunizassem tratamento estatístico apurado; certamente os tempos de HA conhecida (1 a 10 anos, média  $4,4 \pm 2,9$  anos) acresceram volubilidade à determinação de lesões teciduais renais; do mesmo modo as diversas durações do acompanhamento introduziram obliquidades para decantar recomendações fixas; ainda, o leque comórbido (10 óbitos: 2 por falência conjugada de órgãos, 2 por tromboembolismo pulmonar, 3 por infarto do miocárdio e 1 de cada, por arritmia cardíaca, pancreatite aguda e causa incerta; além de 10 com DRC em diálise – 5, com síndrome nefrótica – 2; 7 hiperuricêmicos etc.) aduziu turbulência ao caldo fisiopatogênico. Não seria, aliás, nem possível nem ético querer simplificar às balizas do recenseamento frio a complexa rede vetorial na cena da natureza e da evolução da nefropatia da síndrome metabólica/obesidade que, fatalmente, encerra numerosas situações intermediárias entre as duas pinturas aqui selecionadas para tentar oferecer subsídios para a compreensão da matéria.

A sobeja expressão da pandemia síndrome metabólica/obesidade na qual as lesões nos rins encerram a peculiaridade de parecer não serem coroadas de cachoeiras biopatológicas ruidosas (como o império da imunidade celular e dos mecanismos imunopatogênicos galopantes), compõe um campo propício para atalhar e para atalhar

as armadilhas da patogênese, enquanto não dispusermos de medicamentos capazes de interferir no biotexto dos protagonistas da síndrome metabólica/obesidade, frear ou instigar genes convenientes, ou pudermos vacinar<sup>178</sup> contra a obesidade, interferindo, criteriosamente, na marcha da nefropatia da obesidade, a ponto de promover a cura de lesões assestadas.

### Agradecimento

Pela colaboração na assistência aos pacientes objeto deste estudo, ficam registrados os agradecimentos aos Drs.: Alberto Marcelo Leite, Carlos Alberto Basílio de Oliveira, Francisco J. Magalhães Filho, Guilherme Santoro Lopes, José Moreira Pereira, Lygia M. F. S. Vieira, Maria Elizabeth N. Gomes, Mário Meyer R. Fernandes, Marco Antonio S. Andrade, Marise Freitas, Maurício J. Panza André, Maurício Y. Ibrahim, Max Maia Serpa, Neuza M. Branco Teixeira, Nilton Alves da Silva, Otacilio V. Mourão, Pedro J. M. Patrício Filho, Rosa M. Portella Moreira, Sylvia Regina Maciel, Tania M. Mariné, Valdebrando Mendonça Lemos, Walter C. Franco.

### ABREVIATURAS

AgRP = peptídeo relacionado ao gene *agouti*  
AMPK = proteinocinase ativada por mitógeno  
BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro  
 $\beta$ MSH = hormônio melanocitoestimulante beta  
CoA = coenzima A  
DM = diabetes mellitus  
DRC = doença renal crônica  
FSR = fluxo sanguíneo renal  
FPR = fluxo plasmático renal  
GN = glomerulonefrite  
GESF = glomerulosclerose segmentar/focal  
HA = hipertensão arterial  
HDL = lipoproteína de alta densidade  
HNF $\beta$ 1 = fator hepatocítico nuclear beta  
IDL = lipoproteína de densidade intermediária  
IL6-8 = Interleucina(s)-6, 8 etc.  
IMC = índice de massa corporal  
IRC = insuficiência renal crônica  
IRCT = insuficiência renal crônica terminal  
ICAM = molécula de aderência intercelular  
LDL = lipoproteína de baixa densidade  
MC4r = receptor 4 da melanocortina  
MCP = proteína quimiotática para monócito/macrófago  
MIF = fator inibidor da migração  
NO = óxido nítrico  
NF-kB = fator nuclear kB  
PAI-1 = inibidor da atividade do plasminogênio  
PC-1 = pró-hormônio convertase 1  
PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas  
PGE<sub>2</sub> = prostaglandina 2  
PKC = proteinocinase C  
PLIN = proteinocinase A fosforilada (perilipina)

POMC = pró-opio-melanocortina  
 PPAR = receptor do proliferador do peroxissomo ativado  
 SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona  
 TGF- $\beta$  = fator de crescimento transformador beta  
 TNF = fator de necrose tumoral  
 Trk $\beta$  = cinase  $\beta$  relacionada com a tropomiosina  
 VCAM = molécula de aderência vascular  
 VEGF = fator de crescimento endotelial vascular  
 VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade  
 WAGR = tumor de Wilms, anidria, anormalidades genitourinárias e retardo mental

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- de Paula RB. Obesidade, rim e hipertensão arterial. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 9*. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 482-487.
- Kramer H. Obesity and chronic renal disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 1-18.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 1723-1727.
- Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment. Where do we go from here? *Science* 2003; 299: 853-855.
- Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the US, 1986-2000. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2146-2148.
- Sichieri R. Prevalência e fatores associados à obesidade no Brasil. *An Acad Nac Med* 2007; 178: 9-14.
- Kramer H, Saranathan A, Luke A *et al*. Increasing BMI and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1453-1459.
- Kramer H. Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 1-18.
- Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kid Dis* 2003; 41: 480-487.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC *et al*. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
- Iseki K, Ikemiya Y, Kinjok *et al*. Body mass. Index and the risk of development of ESRD in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-1876.
- US Renal Data System USRDS 2005: Annual Data Report: atlas of end stage renal disease in the US. National Institute of Health, N.I.D.D.K.D.: Behesch, 2005.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 89: 2595-2600.
- National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Dept. of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics: Hyattsville, 1999-2000.
- Chen J, Munter P, Hamm IL *et al*. The metabolic syndrome and the chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-179.
- Griffin K, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F685-F696.
- Hsu CY, Mc Culloch CE, Iribarren C *et al*. Body mass. Index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-25.
- Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race and body habits on kidney wheight in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 55-60.
- Chagnac A, Weinstein T, Korzets A *et al*. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-F822.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH *et al*. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigma shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774-1777.
- Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge L, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
- Warnke RA, Kempson R. The nephrotic syndrome in massive obesity. A study by light, immunofluorescence and electronic microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 431-438.
- Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and the focal sclerosis glomerulosclerosis associated with obesity and sleep apnea syndrome. *Am J Kid Dis* 1987; 10: 470-472.
- Kasiske BL, Crosson JJ. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1105-1109.
- Kambham N, Markowitz GS Valeri AM *et al*. Obesity – related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
- Goumenos DS, Kawar B, el Nahas M *et al*. Early histologic changes in the kidney of people with marked obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3732-3738.
- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kid Dis* 1982; 1: 310-314.
- Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of primary FSGS. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 443-456.
- D'Agati V. The many masks of FSGS. *Kidney Int* 1949; 46: 1223-1241.
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage implications for therapy. *Hypertension* 2004; 44: 1-7.
- Gonzalez E, Gutierrez E, Morales E *et al*. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005; 68: 263-270.
- Morales E, Valero MA, Leon M *et al*. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kid Dis* 2003; 41: 319-327.
- Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hipertens* 2006; 15: 481-486.
- Cook SA, MacLaughlin H, Macdougall IC. A structured weight management programme can achieve improved functional ability and significant weight loss in obese patients with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 263-268.
- Barsh GS, Farooqui IS, O'Rahilly S. Genetics of body weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-651.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic of obesity in humans. *Endocrinol Rev* 2006; 27: 710-718.
- Farooqi IS. The severely obese patient. A genetic work-up. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 172-177.
- Han JC, Liu Q-R, Jones MP *et al*. Brain-derived neurotropic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 918-927.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Ass* 2002; 287: 356-359.
- Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among non-diabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.
- Whaba IM, Mak RH. Obesity and obesity – initiated metabolic syndrome: mechanistic links. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562.
- Abrass CK. Lipid metabolism and renal disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 106-121.
- Ramos LF, Shintani A, Ikisler TR, Himmelfarb J. Oxidative estresse and inflammation are associated with adiposity and mod-

- erate to severe chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 593-559.
45. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure. *J Hypertens* 2004; 22: 1051-1055.
  46. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A *et al.* Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 2001; 37: 720-727.
  47. 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.
  48. Espinoza R, Gracida C, Cancino J, Ibarra A. Effect of obese living-donors on the outcome and metabolic features in recipients of kidney transplantation. *Transpl Proc* 2006; 38: 888-889.
  49. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B. Central obesity, incident microalbuminuria, and the change of in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes. *Internations and Complications Study. J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 235-245.
  50. de Cosmo S, Trevisan R, Minenna A *et al.* Insulin resistance and the cluster of abnormalities related to the metabolic syndrome are associated with reduced GFR in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 432-434.
  51. Chen J, Muntner P, Hamm IL *et al.* Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in non-diabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 469-477.
  52. Pladevall M, Singal B, Williams LR *et al.* A single factor underlies the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 113-122.
  53. Rashidi A, Gambarian 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.
  54. Fliser D, Kielstein JJ, Menno J. Insulin resistance and the renal diseases. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 203-211.
  55. Giovannucci F. Insulin-like growth factor and binding protein - 3 and risk of cancer. *Horm Res* 1999; 51(Suppl 3): 34-41.
  56. Hodgson AV, Ayala-Torres S, Thompson EB, Liehr JG. Estrogen-induced microsatellite DNA alterations are associated with Syrian hamster kidney tumorigenesis. *Carcinogenesis* 1998; 19: 2169-2172.
  57. Schena FP, Strippoli GF, Wankelmuth R. Renal growth factors: past, present, and future. *Am J Nephrol* 1999; 19: 308-312.
  58. Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr JE, Jarvholm B. Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in man. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305-1311.
  59. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
  60. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-938.
  61. Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Metabolic syndrome. A fata morgani. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 15-20.
  62. Ritz MS. An emerging threat to renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 869-871.
  63. Okpechi I, Pascoe MD, Swanepael CR, Rayner DL. Microalbuminuria and metabolic syndrome in non-diabetic black africans. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 365-367.
  64. Franciosi M, Pellegrini M, Sacco M *et al.* (IGLOO Study Group). Identifying patients at risk for microalbuminuria via interaction of the components of the metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 984-991.
  65. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW *et al.* Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 883-888.
  66. Chudek J, Adamczak M, Neizporek T, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. A nephrologist perspective. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 70-90.
  67. Wisse BE. The Inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines and metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800.
  68. Roberts TK, Bailey JL. Beyond nutrition: neuropeptide signaling and muscle mass maintenance in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 143-145.
  69. Lord GM. Leptin as a proinflammatory cytokine. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 151-164.
  70. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 175-186.
  71. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kid Dis* 2002; 39: 1-11.
  72. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1987; 272(3 Pt 2): F333-F338.
  73. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ *et al.* Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 1997; 93: 119-126.
  74. Ficek R, Kokor TF, Chudek J *et al.* Plasma leptin concentration in patients with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62: 84-91.
  75. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2562-2566.
  76. Ignacy W, Chudek J, Adamczak M *et al.* Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in hemodialysis patients with end-stage kidney disease: a follow-up study nephron. *Clin Pract* 2005; 101: C18-C24.
  77. Scharma K, Rao SR, Quiu G *et al.* Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1645-1656.
  78. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J *et al.* Serum adiponectin predicts all-cause mortality and ESRD in patients with type-1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74: 645-654.
  79. Costacou T, Orchard TJ. Adiponectin: good, bad, or just plain ugly? *Kidney Int* 2008; 74: 549-551.
  80. Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria. *J Clin Invest* 2008; 118: 1619-1622.
  81. Zoccali C, Mallamaci F. Obesity, diabetes, adiponectin and the kidney: a podocyte affair. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3767-3770.
  82. Bobbert I, Rochlitz H, Wegewitz U *et al.* Changes of adiponectin composition by moderate weight reduction. *Diabetes* 2005; 54: 2712-2719.
  83. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 35-42.
  84. Degenais GR, Gerstein HC, Holman R *et al.* Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the diabetes reduction assessment with and without ramipril medication (DREAM). *Diabetes Care* 2008; 31: 1007-1014.
  85. Reilly M, Lehrke M, Wolfe ML. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-939.
  86. Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 165-174.
  87. Stepan CM, Bailey ST, Bhatt *et al.* The Hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 18: 307-312.
  88. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M *et al.* Vistatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
  89. Boucher J, Musri B, Daviaud D *et al.* Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
  90. Hus-Cithared A, Bouby N, Fruigère A *et al.* Effect of apelin on glomerular hemodynamic functions in the rat kidney. *Kidney Int* 2008; 74: 486-494.
  91. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentration of CRP, TNF $\alpha$ 1 and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 29-35.
  92. Maeda S. Do inflammatory cytokine genes confer susceptibility to diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74: 413-415.



93. Ng DPK, Nurbaya S, Ye SHJ, Krolewsley AS. An IL-6 haplotype on humans chromosome 7p21 confers risk for impaired renal function in type - 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2008; 74: 521-527.
94. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
95. Rahimi M. Autocrine secretion of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 by pre-adipocytes and adipocytes: a potent negative regulator of adipocyte differentiation and proliferation of mammary carcinoma cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1998; 34: 412-420.
96. Kataoka H, Sharma K. Renal handling of adipokines. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 96-105.
97. Wang XL, Liu SX, Wilcken DE. Circulating TGF $\beta$  1 and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 404-410.
98. Agarwal R. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary TGF $\beta$  levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 486-492.
99. Ferrara N, Gerber HP. The role of VEGF in angiogenesis. *Acta Hematol* 2001; 106: 148-156.
100. Miyazawa-Hoshimoto S. Elevated serum VEGF is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia* 2003; 46: 1483-1488.
101. Rega G, Kaun C, Weiss TW *et al*. Inflammatory cytokines IL-6 and oncostatin in induce plasminogen activator inhibitor - 1 in human adipose tissue. *Circulation* 2005; 111: 1938-1945.
102. He L, Gunn TM Bouley DM *et al*. A biochemical function for attraction oin agouti-induced pigmentation and obesity. *Nat Genet* 2001; 27: 40-47.
103. Kuo Le, Kittinska JB, Tilan JU *et al*. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates estresse-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007; 13: 803-811.
104. Katergari SA, Milousis A, Pagonopocilos O *et al*. Ghrelin in pathological conditions. *Endocr J* 2008; 55: 439-453.
105. Cheung, WW, Mak RH. Ghrelin and its analogues as therapeutic agents for anorexia and cachexia in ESRD. *Kidney Int* 2009; 76: 135-136.
106. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ *et al*. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009; 76: 199-206.
107. Lee SC, Han SH, Li JJ *et al*. Induction of heme-oxygenase-1 protects against podocyte apoptosis under diabetic conditions. *Kidney Int* 2009; 76: 838-848.
108. Gorzelniak K, Engeli S, Janke I *et al*. Hormonal regulation of the human adipose tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 965-973.
109. Massiera F. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15: 2727-2729.
110. Lee MH, Song HK, Ko GJ *et al*. Angiotensin receptor blockers improve insulin resistance in type-2 diabetic rats by modulating adipose tissue. *Kidney Int* 2008; 74: 890-900.
111. Engeli S. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 122-134.
112. Harle A, McTerman P, Chetty R *et al*. Insulin-mediated up-regulation of renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation* 2005; 111: 1954-1961.
113. Ruan KZ, Moorhead JF, Varghese Z. Lipid redistribution in renal dysfunction. *Kidney Int* 2008; 76: 407-408.
114. Zhao HL, Sui Y, Guan J *et al*. Fat redistribution and adipocyte transformation in uninephrectomized rats. *Kidney Int* 2008; 74: 467-477.
115. Gröne E, Gröne MJ. Does hyperlipidemia injury the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 424-425.
116. Chen S, Ge Y, Si J *et al*. Candesartan suppresses chronic renal inflammation by a novel antioxidant action independent of AT1R blockade. *Kidney Int* 2008; 74: 1128-1138.
117. Jiang T, Wang Z, Proctor G *et al*. Diet induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and GS via SREBP-1 dependent pathway. *J Biol Chem* 2005; 280: 32317-32325.
118. Joles JA, Kunter U, Janssen U *et al*. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 669-683.
119. Horton JD. Sterol regulatory element binding proteins: transcription activator of lipid synthesis. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(Pt 6): 1091-1095.
120. Guan Y. Peroxisome proliferation activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2801-2815.
121. Hsu YH, Chen CH, Hou CC *et al*. Prostacyclin protects renal tubular cells from gentamicin-induced apoptosis via PPAR $\alpha$  dependent pathway. *Kidney Int* 2007; 73: 578-587.
122. Zhang H, Li Y, Fan Y *et al*. Klotho is a target gene for PPAR $\gamma$ . *Kidney Int* 2008; 74: 732-739.
123. Fried LF. Effect of HMG CoA reductase inhibition (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* 2007; 74: 571-576.
124. Montani JP, Antic V, Yang Z, Zulloo A. Pathway from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(Suppl 2): S26-S38.
125. Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 101-111.
126. Fogo AB. Glomerular hyperfiltration, abnormal glomerular growth and progression of renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: S15-S21.
127. Babgy SP. Obesity initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2775-2791.
128. Hoy WE, Doublas-Deuton RN, Hughson MD *et al*. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int* 2003; 63: 531-537.
129. Chagnac A, Weisntein I, Herman M *et al*. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1480-1486.
130. Bosna RJ, van der Heide JJ, Oosterop EJ *et al*. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004; 65: 259-265.
131. Bosna RJ, Krikken JA, van der Heide JJ *et al*. Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 184-202.
132. Poggio ED, Wang X, Greene T *et al*. Performance of the modification of diet in renal disease and the Cockcroft-Gault equation in the estimation of GFR in health and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 16: 459-466.
133. Nyengaard JR, Bendtsen TE. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232: 194-201.
134. Bomback A, Klemmer PJ. Renal injury in extreme obesity: the important role of aldosterone. *Kidney Int* 2008; 74: 1216-1217.
135. Bomback AS, Klemmer PT. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney disease: a narrative review. *Am J Nephrol* 2009; 30: 1140-1146.
136. de Paula RB, Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43: 41-47.
137. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A *et al*. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kid Dis* 2000; 35: 1144-1148.
138. Scaglioni R, Ganguzza A, Corrao S *et al*. Central obesity and hypertension. pathophysiological role of renal hemodynamics and function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 402-409.
139. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity and hypertension. *Am. J Hypertens* 1997; 10(5 Pt 2): 49S-50S.
140. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 333-338.
141. Boyd ST, Fremming BA. Update on Rimonabant: a selective cannabinoid CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 994.
142. Tomazewsky M, Charcar FJ, Maric C *et al*. Glomerular hyperfiltration a new marker for metabolic risk. *Kidney Int* 2007; 71: 816-821.



143. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 3): 545-553.
144. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1951-1956.
145. Santos OR, Patrício F<sup>o</sup> PJM, Serpa MM, Andrade MAS. Neonatal acute renal failure and glomerular immaturity with complete functional recovery (abstracts). Book of Abstracts. X Int Congress Nephrol, London, July 1987, pp 25-29.
146. Santos OR. Insuficiência renal aguda nas glomerulopatias. In Santos OR (ed). *Insuficiência Renal Aguda* Revinter: Rio de Janeiro, 1992, pp 246-290.
147. Li S, Chen SC, Shtipak M *et al*. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int* 2008; 73: 637-642.
148. Dudziak K, Mottalebi N, Senkel S *et al*. Transcription factor HNF1 $\beta$  and novel partners affect nephrogenesis. *Kidney Int* 2008; 74: 210-217.
149. Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL *et al*. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int* 2008; 74: 187-195.
150. Abitbol CL, Chandar J, Rodriguez MM *et al*. Obesity and pre-term birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1366-1370.
151. Flegal KM, Carroll MD, Kockmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 39-47.
152. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR *et al*. Prevalence of overweight and obesity in the US, 1994-2004. *JAMA* 2006; 295: 1545-1555.
153. Souraty P, Nast C, Metrotra R *et al*. Nodular glomerulosclerosis in patients with metabolic syndrome without diabetes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 639-642.
154. Serra A, Romero R, Lopez D *et al*. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008; 73: 943-955.
155. Cohen AH. Massive obesity and the kidney. *Am J Pathol* 1975; 81: 117-130.
156. Tozawa M, Iseki K, Iseki C *et al*. Influence of smoking and obesity in the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 956-962.
157. Wang Y, Chen X, Song Y *et al*. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19-33.
158. 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.
159. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2594-2597.
160. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertens* 2006; 47: 502-508.
161. D'Agati VD, Markowitz GS. Supersized kidneys: lessons from the pre-clinical obese kidney. *Kidney Int* 2008; 73: 909-911.
162. Navarro Diaz M, Serra A, Lopes D *et al*. Obesity, inflammation, and kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S15-S18.
163. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME *et al*. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56: 1010-1013.
164. Ordoñez JM, Corella D. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S10-S14.
165. Mottagui Tabar S, Ryden M, Lofgren P *et al*. Evidence for an important role of perilipin in regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia* 2003; 46: 789-797.
166. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH *et al*. Podocyte lesions in patients with obesity related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 772-779.
167. Chen HM. Obesity - related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 58-65.
168. Hollenberg NK. Obesity and the kidney: why is kidney at risk? *Kidney Int* 2007; 71: 187-188.
169. Coimbra TM, Janssen U, Gone HL *et al*. Early events leading to renal injury in obese Zucker (fatty) rats with type II diabetes. *Kidney Int* 2000; 57: 167-182.
170. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions in chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-296.
171. Habib R (editorial). Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1973; 4: 355-361.
172. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS *et al*. The long-term prognosis of patients with FSGS. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-218.
173. Fogo A. Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 804-819.
174. Teles F, Machado FG, Ventura BH *et al*. Regression of glomerular injury by losartan in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76: 72-79.
175. Fogo A. Can glomerulosclerosis be reversed? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 290-291.
176. Santos OR. Insuficiência renal aguda intrínseca - origem glomerular, intersticial e em pequenos vasos intra-renais. In Cruz J, David Neto E, Magalhães RL *et al* (eds). *Atualidades em Nefrologia*. Sarvier: São Paulo, 1988, pp 31-76.
177. Santos OR, Sá CAM, Houli J. A forma renal e a hipertensão arterial maligna: valor do tratamento precoce no curso clínico. *F Med (Br)* 1980; 80: 41-53.
178. Zorilla EP, Iwasaki S, Moss JA *et al*. From the cover: vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13226-13231.

# HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Eduado Rubens Fernandes Távora  
 José Eduardo Fernandes Távora  
 Rodrigo Silva Quintela Soares



## INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário é uma forma de hipertensão arterial decorrente da hipersecreção autônoma de aldosterona pela glândula suprarrenal (adrenal). Sua importância clínica deriva do fato de ser tratável com sucesso, razão para que seu diagnóstico seja crucial no manejo do paciente hipertenso. O hiperaldosteronismo primário foi descrito pela primeira vez em 1955 por Conn<sup>1</sup> nos Estados Unidos. No Brasil, o primeiro caso foi relatado por um dos autores em 1964<sup>2</sup>. Utilizando critérios estritos de procura (hipertensão e hipopotassemia) e testes diagnósticos limitados, o autor, não obstante, reconheceu mais sete casos até 1999<sup>3</sup>. A partir de então, com a expansão da lista de fatores de risco (ver adiante) e de novos critérios de diagnóstico, a prevalência do hiperaldosteronismo primário saltou de 0,1% para cerca de 10% dos casos de hipertensão, tornando a forma mais comum de hipertensão arterial secundária observada nos dias de hoje.

## DEFINIÇÕES

O hiperaldosteronismo primário é caracterizado, na sua forma clássica, por hipertensão arterial, hipopotassemia, renina suprimida e aldosterona elevada, sendo a hipersecreção autônoma de aldosterona o evento primário e responsável por todos os demais. O hiperaldosteronismo secundário, por outro lado, é definido como hipersecreção de aldosterona consequente à ativação primária do sistema renina-angiotensina, podendo cursar com hipertensão ou sem ela, e nada tem a ver com a doença a ser discutida. O pseudo-hiperaldosteronismo é um quadro semelhante ao hiperaldosteronismo primário, mas o corticoide envolvido é a desoxicorticosterona.

## CLASSIFICAÇÃO

O hiperaldosteronismo primário é classificado como mostrado no quadro 34.1, sendo dividido em formas tumorais e não tumorais, estas últimas um pouco mais comuns.

Quadro 34.1 – Classificação do hiperaldosteronismo primário.

### Formas tumorais

- Adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina
- Carcinoma produtor de aldosterona
- Neoplasias não adrenais produtoras de aldosterona

### Formas não tumorais

- Hiperaldosteronismo idiopático ou hiperplasia bilateral
- Hiperplasia adrenal primária ou unilateral, adenoma produtor de aldosterona-símile)
- Hiperaldosteronismo primário familiar:
  - Tipo I (aldosteronismo remediável por glicocorticoide)
  - Tipo II (adenoma produtor de aldosterona ou hiperaldosteronismo idiopático familiar)

A presente discussão abordará o adenoma produtor de aldosterona, hiperplasia primária e hiperaldosteronismo idiopático ou hiperplasia bilateral. O carcinoma e o hiperaldosteronismo primário familiar não serão discutidos, mas informações sobre eles podem ser obtidas em outras fontes<sup>4,5</sup>.

## FISIOPATOLOGIA SUMÁRIA E QUADRO CLÍNICO

A aldosterona é um hormônio sintetizado na zona glomerular da glândula adrenal sob dois estímulos fisiológicos:

angiotensina II e hiperpotassemia. No rim, a aldosterona age principalmente ao nível dos túbulos distais, nos quais promove a reabsorção de  $\text{Na}^+$  e secreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$ . Em consequência, é capaz de promover expansão do líquido extracelular, resultando em hipervolemia (mas não edema) e em hipertensão arterial, ao mesmo tempo que pode gerar hipopotassemia (pelo aumento da perda renal) e alcalose metabólica. A presença de edema é rara (a menos que o paciente tenha déficit de função renal), pois a retenção de  $\text{Na}^+$  produzida pelo excesso de aldosterona é neutralizada pela natriurese de pressão que se segue.

O hiperaldosteronismo primário pode ser assintomático, mas, quando não, exhibe sintomas e sinais relacionados à hipertensão e/ou hipopotassemia. A hipertensão costuma acompanhar-se de cifras tensionais altas, sobretudo nos casos de hiperaldosteronismo idiopático, e exibir cefaleia e hipotensão postural sem taquicardia reflexa. No entanto, a manifestação como hipertensão maligna é incomum, bem como o quadro de encefalopatia hipertensiva. Em raríssimas circunstâncias, o hiperaldosteronismo primário pode cursar com normotensão arterial<sup>6</sup>. A hipopotassemia, por sua vez, pode cursar com desânimo, fraqueza muscular, parestias, paralisias, câimbras, noctúria, arritmias e sinais típicos ao eletrocardiograma.

## ETAPAS DIAGNÓSTICAS

### QUANDO SUSPEITAR DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO?

O hiperaldosteronismo primário deve ser rastreado em pacientes com hipertensão moderada a grave; hipertensão e hipopotassemia espontânea ou precipitada, por exemplo, por diurético; hipertensão resistente a tratamento, com no mínimo três drogas; suspeita de hipertensão arterial sistêmica secundária; hipertensão arterial sistêmica em presença de "incidentaloma" adrenal (imagem adrenal descoberta fortuitamente).

### COMO CARACTERIZAR O HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO?

O hiperaldosteronismo é sugerido pelo achado de razão aldosterona/renina  $\geq 20$  (ng/dL/ng/mL/h), com concentração plasmática de aldosterona  $\geq$  que 15ng/dL<sup>7</sup>. A razão aldosterona/renina pode ser obtida sem nenhum preparo, sendo aconselhável, contudo, a suspensão por 30 dias de diuréticos, tanto poupadores de  $\text{K}^+$  (aldactona, amilorida e triantereno) como espoliadores de  $\text{K}^+$  (os demais). Caso o resultado seja inconclusivo, suspender por mais 15 dias outros anti-hipertensivos eventualmente em uso, tais como betabloqueadores, agonistas adrenérgicos centrais, anti-inflamatórios não hormonais, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, e repetir o exame. Nesse período, é possível que o controle da pressão arterial seja comprometido, pois quase todos os hipotensores mais potentes estão suspensos, o que obriga ao uso de outras drogas que quase não interferem no teste, tais como verapamil (liberação lenta), hidralazina e prazosina ou similares para controle pressórico<sup>8</sup>.

### COMO CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO?

A razão aldosterona/renina não é suficiente, por si só, para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário devido a sua baixa especificidade, daí a necessidade de confirmação da secreção autônoma de aldosterona pelas manobras de supressão. As mais populares são as de sobrecarga de  $\text{Na}^+$  (oral e venosa), a administração de fludrocortisona e o teste do captopril. A base fisiológica da administração de  $\text{Na}^+$  consiste na expansão do volume extracelular, conseqüente à inibição do sistema renina-angiotensina e redução da aldosterona plasmática, o que não ocorre, contudo, no hiperaldosteronismo primário, pois a secreção é autônoma (independente do estímulo do sistema renina-angiotensina). A fludrocortisona promove sobrecarga de  $\text{Na}^+$  por via renal, sendo o efeito análogo ao anterior. No teste do captopril (que bloqueia a formação de angiotensina), a secreção de aldosterona também não é suprimida, por ser autônoma, ao contrário do que ocorre em normais.

A sobrecarga oral de sal consiste em administração salina durante três a quatro dias, ao fim dos quais se dosam, na urina de 24 horas, o  $\text{Na}^+$  e a aldosterona, que devem estar maior que 200mEq e maior que 12 $\mu$ g/dia, respectivamente, para demonstrar autonomia. Nesse período, é necessário monitorar cuidadosamente a pressão arterial e ajustar, se necessário, as doses dos anti-hipertensivos<sup>7</sup>. O teste é contraindicado em hipertensos sem controle, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, arritmias cardíacas e hipopotassemia grave.

A sobrecarga venosa de sal consiste na infusão de 2L de soro fisiológico em 4 horas (500mL/h), durante e antes das quais o paciente deve estar deitado e monitorado para pressão arterial e fludrocortisona. Antes e ao final das 4 horas, dosam-se a aldosterona e  $\text{K}^+$  plasmáticos, além do cortisol. A aldosterona  $> 10$ ng/dL pós-infusão demonstra autonomia, ao passo que valores menores que 5ng/dL praticamente excluem o diagnóstico<sup>9</sup>. O teste é usado quando a via oral não pode ser usada (paciente em coma) ou quando está impedida (vômitos, estenoses).

O teste da fludrocortisona consiste na tomada de 0,1mg de 6/6 horas durante quatro dias. No quarto dia, dosam-se a aldosterona e atividade da renina plasmática às 10 horas e cortisol às 7 e 10 horas, com o paciente sentado. É muito importante administrar concomitantemente KCl por via oral, de 6/6 horas, na dose necessária para manter o  $\text{K}^+$  plasmático em torno de 4mEq/L, e papéis de NaCl por via oral, 30mEq três vezes ao dia, mais dieta liberada em sal, para manter um  $\text{Na}^+$  urinário  $\geq 3$ mEq/kg de peso. Para o controle da eficácia dessas medidas é necessário dosar o  $\text{K}^+$  diariamente nesse período. O resultado positivo do teste de fludrocortisona é a aldosterona  $> 6$ ng/dL, atividade de renina plasmática  $< 1$ ng/mL/h e cortisol das 10 horas  $<$  que o das 7 horas<sup>8</sup>.

O teste do captopril consiste na administração de 25-50mg da droga por via oral a um paciente sentado ou deambulando por pelo menos 1 hora. Antes e 1-2 horas depois são dosados no sangue aldosterona e cortisol. Nos

pacientes com hiperaldosteronismo primário, a aldosterona permanece elevada, ao contrário dos normais, nos quais ela cai em pelo menos 30% do basal<sup>10</sup>.

Esses testes apresentam diferenças em sensibilidade, especificidade e confiabilidade, mas essas características não pesam tanto na escolha como custo, aderência do paciente, experiência do laboratório e do médico com o teste. Como regra geral, testes que envolvem ingestão ou infusão de Na<sup>+</sup> têm contra-indicações referidas antes e, quando usados, exigem monitoração frequente da pressão arterial; a possibilidade de o teste ser realizado em ambulatório deve ser valorizada, por razões operacionais e econômicas, mas para alguns os testes de infusão de Na<sup>+</sup> e da supressão pela fludrocortisona exigem internação; o teste da fludrocortisona parece ser o mais confiável, mas é o mais caro, sobretudo se realizado no paciente internado; por sua vez, o teste do captopril é o menos sensível e específico (número alto de resultados falso-positivos e negativos), mas é o mais seguro em paciente hipertenso.

### COMO DIFERENCIAR ADENOMA PRODUTOR DE ALDOSTERONA DE HIPERALDOSTERONISMO IDIOPÁTICO?

A diferenciação de adenoma produtor de aldosterona e hiperaldosteronismo idiopático é crucial, dado que determina, em princípio, a escolha do tratamento, cirúrgico no primeiro caso e clínico no segundo. Os dois principais exames que podem definir o quadro são a tomografia computadorizada e, eventualmente, as dosagens de aldosterona em veias adrenais.

A imagem típica de adenoma produtor de aldosterona na tomografia computadorizada é um nódulo hipodenso (macroadenoma), usualmente de 1-3cm e unilateral, com a glândula contralateral sem anormalidades. No hiperaldosteronismo idiopático (hiperplasia bilateral), por outro lado, usualmente se veem glândulas normais ou com algum espessamento, ou microadenomas (< 1cm) unilaterais, ou macroadenomas bilaterais. Essas imagens nem sempre são distintas o suficiente para não deixar dúvidas quanto ao diagnóstico. Nesses casos, o diagnóstico correto exige a dosagem de aldosterona em veias adrenais, que é considerada o padrão-ouro para tanto.

A aldosterona em veias adrenais é indicada, para a maioria dos autores, em três situações: quando o diagnóstico provável é de hiperaldosteronismo idiopático, mas clinicamente há "alta probabilidade de adenoma produtor de aldosterona" (hipertensão mais grave, hipopotassemia mais intensa, paciente com menos de 50 anos de idade, aldosterona plasmática > 25ng/dL e aldosterona urinária > 20µg/24h<sup>7</sup>); ou quando o diagnóstico provável é de adenoma produtor de aldosterona, mas o paciente tem idade superior a 40 anos (maior incidência de incidentalomas<sup>11</sup>); ou quando o paciente deseja uma solução cirúrgica para o caso. O cateterismo de veias adrenais é um procedimento tecnicamente difícil, principalmente o da veia adrenal direita, razão por que seu sucesso é de cerca de 74%, na literatura. Mas em mãos experientes, esse percentual pode subir para 90% ou mais. O objetivo da aldosterona em veias adrenais é lateralizar

a lesão adrenal, isto é, encontrar uma diferença entre os dois lados de 10 vezes no mínimo. Os detalhes de interpretação podem ser encontrados em Rossi *et al*<sup>12</sup>. A lesão lateralizada é de tratamento cirúrgico, ao passo que a não lateralizada, clínico. É preciso estar ciente, além disso, de que a lateralização pela aldosterona em veias adrenais diverge da tomografia computadorizada em um percentual razoável de casos. Assim é que cerca de 20% dos pacientes com tomografia computadorizada "normal" apresentaram lateralização pela aldosterona em veias adrenais, ou seja, eram casos cirúrgicos; por outro lado, cerca de 25% com tomografia computadorizada alterada unilateralmente não foram confirmados pela aldosterona em veias adrenais, ou seja, não teriam indicação para cirurgia<sup>13</sup>. Esses achados claramente indicam que a aldosterona em veias adrenais é superior à tomografia computadorizada para indicação cirúrgica.

Tudo o que foi dito até aqui é sumarizado na figura 34.1.

### TRATAMENTO DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

O tratamento do hiperaldosteronismo primário pode ser clínico ou cirúrgico, como apontado acima, dependendo da etiologia encontrada e, sobretudo, da lateralização da lesão. Em qualquer das circunstâncias, contudo, os objetivos são três: corrigir a hipertensão, a hipopotassemia e o excesso de aldosterona, cujos efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular são hoje conhecidos, detalhe muito enfatizado nos últimos anos.

#### TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico é reservado aos portadores de hiperaldosteronismo idiopático ou de adenoma produtor de aldosterona sem condições cirúrgicas, ou que recusem a cirurgia. A hipopotassemia e o excesso de aldosterona são habitualmente controlados com espironolactona (Aldactona<sup>®</sup>), na dose inicial de 25mg/dia, aumentada, se necessário, gradualmente, até o máximo de 100mg/dia. O Aldactona<sup>®</sup> é muito eficaz na correção da hipopotassemia e ajuda muito no tratamento da hipertensão. Suas doses podem ser, com o passar do tempo, gradualmente reduzidas, até à dose inicial de 25mg/dia. Com doses superiores a 100mg/dia, a incidência de sintomas colaterais (ginecomastia, impotência, anormalidade menstrual) aumenta muito. Além disso, a droga deve ser usada com cautela em pacientes digitalizados (pode induzir intoxicação digitalica) e ter seus efeitos diminuídos quando usada com salicilatos. Nos últimos anos, um antagonista seletivo do receptor de aldosterona (Eplerenone<sup>®</sup>), com poucos efeitos colaterais, foi disponibilizado nos Estados Unidos, mas não o foi ainda no Brasil. A hipertensão arterial, por outro lado, deve ser tratada à maneira habitual, com medidas não farmacológicas (dieta hipossódica, redução ou manutenção do peso, exercícios físicos regulares etc.) e farmacológicas (uso, se necessário, do arsenal anti-hipertensivo disponível, começando com a espironolactona). O tratamento clínico



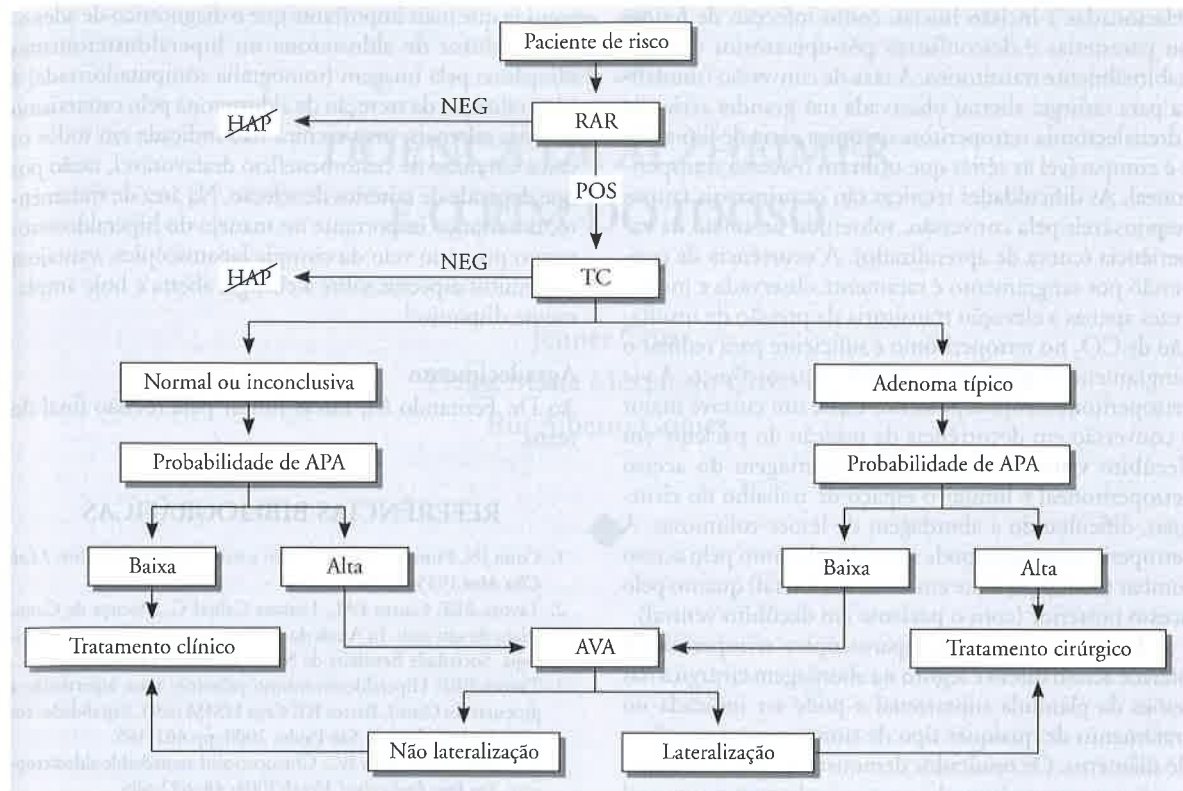


Figura 34.1 – Conduta no hiperaldosteronismo primário. HAP = hiperaldosteronismo primário; RAR = razão aldosterona/renina; TC = tomografia computadorizada; APA = adenoma produtor de aldosterona; AVA = aldosteronismo em veias adrenais.

de adenoma produtor de aldosterona com aldactona ou amilorida é eficaz no controle da hipertensão, mas nos casos de hiperaldosteronismo idiopático usualmente exige a associação de outras drogas<sup>14</sup>, entre elas um outro diurético, por exemplo, hidroclorotiazida.

### TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico é reservado aos portadores de adenoma produtor de aldosterona ou de hiperplasia primária e/ou lateralizados pela aldosterona em veias adrenais e consiste na retirada da glândula doente. Não há lugar para adrenalectomia parcial, dado que a aldosterona em veias adrenais identifica qual glândula (e não qual parte da glândula) está produzindo o excesso de aldosterona. A abordagem cirúrgica oferece três opções, a saber: cirurgia aberta, laparoscopia transperitoneal e retroperitoneal. A cirurgia aberta é reservada apenas para os casos de câncer, ficando a laparoscopia como o acesso preferencial para a abordagem cirúrgica das doenças restantes. A localização anatômica da glândula, a vascularização bem definida e as características dos tumores (que são geralmente pequenos e benignos) favorecem essa escolha. Além disso, a laparoscópica permite menor tempo de hospitalização, menor morbidade e menor custo. A via laparoscópica transperitoneal foi o acesso inicialmente descrito<sup>15</sup> e é o mais amplamente realizado, principalmente, pelos cirurgiões gerais que possuem maior familiaridade com a técnica. Mas o acesso retroperitoneal tem tido também preferência, sobretudo dos

urologistas<sup>16</sup>, em casos não complicados. Os estudos comparativos entre as vias de acesso retroperitoneal e transperitoneal para a realização de adrenalectomias ainda são limitados na literatura, principalmente pelo pequeno número de serviços que possuem experiência com ambas as técnicas. A decisão quanto à melhor via de acesso deve ser feita, portanto, principalmente em função da experiência do cirurgião.

O preparo clínico pré-operatório inclui obrigatoriamente a correção da hipopotassemia, visando minimizar o risco cirúrgico (por exemplo, arritmias cardíacas), sendo feita a via de prescrição, até o dia da operação, de espironolactona, e eventualmente de KCl, na dose necessária à normalização da concentração de K<sup>+</sup>.

No pós-operatório, a espironolactona e o KCl devem ser suspensos, em face da possibilidade de hipoaldosteronismo e conseqüente hiperpotassemia ocasionada pela supressão crônica do eixo renina-angiotensina-aldosterona no tecido adrenal normal remanescente. Outra exigência é o controle da pressão arterial. Essas duas providências podem, obviamente, retardar a data do ato cirúrgico. No pós-operatório imediato são necessárias as dosagens plasmáticas de aldosterona, renina (PRA – atividade de renina plasmática), Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> visando avaliar a cura do hiperaldosteronismo e/ou o surgimento do hipoaldosteronismo.

A complicação pós-operatória mais frequentemente relacionada à adrenalectomia retroperitoneoscópica é a formação de hematoma retroperitoneal<sup>17</sup>. Outros tipos de complicações menores são as de parede abdominal

relacionadas à incisão inicial, como infecção de ferida, ou parestesias e desconfortos pós-operatórios que são habitualmente transitórios. A taxa de conversão (mudança para cirurgia aberta) observada nas grandes séries de adrenalectomia retroperitoneoscópica varia de 0,6 a 5% e é comparável às séries que utilizam o acesso transperitoneal. As dificuldades técnicas são os principais fatores responsáveis pela conversão, sobretudo no início da experiência (curva de aprendizado). A ocorrência de conversão por sangramento é raramente observada e muitas vezes apenas a elevação transitória da pressão de insuflação de CO<sub>2</sub> no retroperitônio é suficiente para reduzir o sangramento e permitir o controle laparoscópico. A via retroperitoneoscópica posterior exibe um entrave maior à conversão em decorrência da posição do paciente em decúbito ventral. A principal desvantagem do acesso retroperitoneal é limitar o espaço de trabalho do cirurgião, dificultando a abordagem de lesões volumosas. A retroperitoneoscopia pode ser realizada tanto pelo acesso lombar (com o paciente em decúbito lateral) quanto pelo acesso posterior (com o paciente em decúbito ventral).

Em conclusão, a via laparoscópica retroperitoneal oferece acesso direto e seguro na abordagem cirúrgica das lesões da glândula suprarrenal e pode ser indicada no tratamento de qualquer tipo de tumor menor que 7cm de diâmetro. Os resultados demonstram que a via laparoscópica retroperitoneal é comparável à transperitoneal e a preferência entre uma e outra deve ser baseada na experiência do cirurgião. A cirurgia aberta é recomendada para tumores grandes e não pode ser descartada em determinadas situações.

## RESULTADOS DO TRATAMENTO

A hipertensão arterial e a hipopotassemia melhoram em 100% dos casos operados. A cura da hipertensão, definida como pressão arterial < 140/90mmHg sem ajuda de anti-hipertensivos, ocorre em cerca de 50% dos casos de adenoma produtor de aldosterona operados<sup>18</sup>. No restante dos casos, o controle farmacológico da pressão é, no entanto, facilitado. Quando a hipertensão não é corrigida, os fatores responsáveis usualmente são hipertensão concomitante de outra etiologia, idade avançada e duração longa da elevação pressórica<sup>19</sup>. Como se vê, identificar um caso de hiperaldosteronismo primário e tratá-lo corretamente traz um formidável retorno para o médico e um enorme benefício para o paciente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento impressionante na prevalência do hiperaldosteronismo primário nos últimos anos deveu-se ao reconhecimento de casos não suspeitados até então pelos critérios clássicos de hipertensão e/ou hipopotassemia. Por meio da razão aldosterona/renina foi possível suspeitar de casos cursando com normopotassemia e até sem hipertensão. A técnica para dosar os componentes da razão aldosterona/renina e os cuidados necessários pré-teste, contudo, não são ainda padronizados, expondo o teste a resultados falso-positivos e negativos<sup>8</sup>, o que exige confirmação por um dos testes de supressão da aldosterona. Ficou claro em

seguida que mais importante que o diagnóstico de adenoma produtor de aldosterona ou hiperaldosteronismo idiopático pela imagem (tomografia computadorizada) é a lateralização da secreção de aldosterona pelo cateterismo de veias adrenais, uma técnica não indicada em todos os casos em razão de custo-benefício desfavorável, razão por que depende de critérios de seleção. Na área de tratamento, um avanço importante no manejo do hiperaldosteronismo primário veio da cirurgia laparoscópica, vantajosa em muitos aspectos sobre a cirurgia aberta e hoje amplamente disponível.

## Agradecimento

Ao Dr. Fernando M. Lucas Junior pela revisão final do texto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conn JN. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 6-17.
2. Távora ERF, Castro FAL, Lustosa Cabral G. Doença de Conn: relato de um caso. In Anais do 2º Congresso Brasileiro de Nefrologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia: Belo Horizonte, 1964..
3. Távora ERF. Hiperaldosteronismo primário: uma hipertensão a procurar. In Cruz J, Barros RT, Cruz HMM (eds). Atualidades em Nefrologia 6. Sarvier: São Paulo, 2000, pp 461-465.
4. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 682-686.
5. Fassnacht M, Kohn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 387-399.
6. Nishimiya T, Kikuchi K, Oimatsu H *et al.* A case of normotensive primary aldosteronism. *Endocrinol Jpn* 1984; 31: 159-164.
7. Young WF Jr. Primary aldosteronism. In Rakei RE, Bope ET (eds). *Conn's Current Therapy*. Saunders: Philadelphia, 2006, pp 790-793.
8. Funder JW, Carey RM, Fardella C *et al.* Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. A clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-3281.
9. Holland OB, Brown H, Kuchnert I *et al.* Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 1984; 6: 717-723.
10. Lyons DF, Kem DC, Brown RD *et al.* Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 892-896.
11. Singh PK, Bach HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1168-1173.
12. Rossi GP, Sacherio A, Chiesura-Corona M *et al.* Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal CT and MR findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1083-1090.
13. Young WF Jr, Stanson AW, Thompson GB *et al.* Role for venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235.
14. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 353-361.
15. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1033.
16. Gasman D, Droupy S, Koutani A *et al.* Laparoscopic adrenalectomy: the retroperitoneal approach. *J Urol* 1998; 159: 1816-1820.
17. Bonjer HJ, Sorm V, Berends FJ *et al.* Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy; lessons learned from 111 consecutive cases. *Ann Surg* 2000; 232: 796-803.
18. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 2005; 29: 155-159.
19. Sawka AM, Young WF, Thompson GB *et al.* Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 256-261.

## DOENÇA DE ALZHEIMER E O RIM DO IDOSO

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzarolo Cruz

Rui Alberto Gomes



### INTRODUÇÃO

Sabemos, desde o tempo de Hipócrates, que viveu no IV século Antes de Cristo, que à medida que envelhecemos vamos perdendo a memória para fatos recentes, embora conservemos a memória para fatos antigos.

A doença de Alzheimer é considerada uma forma de demência na qual a amnésia é o principal sintoma. Ela apresenta um curso gravemente debilitante, de início insidioso<sup>1</sup>, sendo responsável por 60 a 80% de todas as demências. Aos 65 anos de idade, sua prevalência é da ordem de 8%, mas ela dobra a cada cinco anos e continua a subir até a 10ª ou 11ª década de vida. Ela atinge igualmente ambos os sexos e todas as etnias. Os principais fatores de risco para o aparecimento desta enfermidade são: história familiar, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e traumatismos cranianos. A baixa escolaridade e os fatores socioeconômicos também são condições agravantes<sup>2</sup>.

Isso nem sempre é verdade, a famosa e rica artista americana, Rita Hayworth, teve doença de Alzheimer com pouco mais de 60 anos, o que ocasionou sua morte prematura. Recentemente, vimos pela televisão uma reprise do programa do Sistema Brasileiro de Televisão, onde o dono e apresentador Silvio Santos entrevistou a grande artista Dercy Gonçalves, na ocasião com mais de 100 anos. Ela tinha de responder a uma série de perguntas falando sempre a verdade para ganhar um prêmio de R\$100.000,00. Ela não só ganhou o prêmio, como também demonstrou bastante lucidez, sabendo perfeitamente o que estava acontecendo. Também não estava inválida. Em 2008 vimos, também pela televisão, uma senhora pobre e humilde, com 104 anos, que estava

ganhando a vida como costureira e excelente modista. O programa pretendia patrocinar um desfile de seus vestidos, muito bonitos e originais.

Tivemos a oportunidade de seguir, em nossa vida profissional ou não, muitos pacientes com mais de 80 anos, alguns com mais de 90 anos, mas nenhum com mais de 100 anos de idade. Nunca tivemos um paciente que tivesse nosso conceito de mal de Alzheimer. Nossos pacientes podiam perder quase totalmente a memória recente, mas reconheciam seu médico e seus familiares, conservavam a maior parte de sua memória antiga e nunca ficavam totalmente dependentes, exceto por sequelas de um acidente vascular cerebral ou por motivos reumático-ortopédicos.

### HISTÓRICO

Em 1982, Arnold Pick descreveu uma nova doença neurológica, que atualmente é mais conhecida como demência frontoparietal<sup>3,5</sup>. Os principais critérios para seu diagnóstico e conduta foram estabelecidos no *Frontotemporal Dementia and Pick's Disease Criteria Conference*, realizado em 7 de julho de 2000, em Bethesda, no *National Institutes of Health*<sup>6</sup>.

Alois Alzheimer especializou-se em descrever algumas doenças neurológicas raras. Em 1898, descreveu a doença de Binswanger<sup>7</sup> ou encefalopatia arteriosclerótica subaguda, que era uma forma particular de doença cerebrovascular que se iniciava entre os 50 e 65 anos. Esta doença é considerada atualmente decorrente de estenose ou oclusão da artéria cerebral média, uma tributária da artéria carótida<sup>8</sup>.



Em 1911, ele descreveu uma doença que considerou idêntica à doença que Pick descrevera em 1892<sup>9</sup>. Enquanto Pick descreveu a anatomia grosseira do cérebro<sup>3-5</sup>, coube a Alzheimer descrever as alterações patológicas das células nervosas nas regiões comprometidas frontal e temporal<sup>9</sup>, mais tarde conhecidas como corpos de Pick, cuja presença é essencial para o diagnóstico dessa forma de demência<sup>10</sup>.

O que o tornou famoso, porém, foi a apresentação da senhora Auguste D., de 51 anos de idade, em uma reunião médica, em novembro de 1906. Essa senhora era sua paciente desde 1901, quando foi trazida ao seu consultório por apresentar problemas de memória e suspeitas infundadas de que seu esposo não lhe era fiel. Tinha também dificuldade de falar e de entender o que ouvia. Seus sintomas pioraram rapidamente, teve necessidade de permanecer acamada e veio a falecer na primavera de 1906. Ele conseguiu permissão da família para fazer uma necropsia. Nesse cérebro ele encontrou um encolhimento dramático, especialmente no córtex, na camada externa envolvida na memória, pensamento, julgamento e fala. Ao microscópio ele viu depósitos de gordura espalhados dentro e ao redor de pequenos vasos sanguíneos e células nervosas mortas ou morrendo. Seus estudos foram publicados em 1907<sup>11,12</sup>. Em 1910, Emil Kraepelin propôs que se desse o nome de doença de Alzheimer a essa enfermidade, quando descreveu a demência de perseguição senil ou presbiofrenia, que pode complicar algumas demências como o mal de Alzheimer. Ele considerou a doença de Pick e a doença de Alzheimer formas atípicas de atrofia cerebral senil<sup>12,13</sup>.

## DEMÊNCIAS

Demência é uma síndrome caracterizada por múltiplos déficits cognitivos adquiridos, em geral acompanhados de alterações comportamentais, que cursam com prejuízo funcional significativo<sup>14</sup>. Está associada à maior taxa de mortalidade, altos níveis de incapacidade e dependência em idosos, resultando em altos custos para a sociedade e para a família<sup>15</sup>. Ela afeta mais de 4 milhões de indivíduos nos Estados Unidos, custando mais de 100 bilhões de dólares por ano para os serviços de saúde norte-americanos<sup>16</sup>.

A maior parte das demências são de início gradual, de curso progressivo e ocorrem em indivíduos com percepção normal prévia. Entretanto, nenhuma destas características é necessária para a definição de demência. Algumas demências, como aquelas causadas por uma doença neurológica aguda, secundárias a acidente vascular cerebral, encefalite ou traumatismo craniano podem instalar-se abruptamente e após permanecerem estacionadas por longos períodos. Outras, como a doença de Creutzfeldt-Jakob, têm início agudo e curso que pode durar menos de um ano. A incidência de demências aumenta com a idade, sendo muito rara antes de 50 anos. Em indivíduos com 65 anos de idade, a prevalência dessa enfermidade é da ordem de 7%. Entre 65 e 69 anos,

a prevalência aumenta 1 a 2%, mas entre 85 e 89 anos é ao redor de 20 a 25% e continua crescendo daí por diante<sup>2</sup>.

Existem vários tipos de demência, mas interessam apenas aquelas consideradas irreversíveis (Quadro 35.1)<sup>15</sup>.

Quadro 35.1 – Demências irreversíveis.

Doença de Alzheimer
Demência vascular
Demência dos corpúsculos de Lewy
Demência da doença de Parkinson
Demência frontoparietal ou de Pick

## DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

Ela é a causa mais comum de demência do idoso. Patologicamente, há uma atrofia difusa do córtex cerebral com dilatação do sistema ventricular<sup>16</sup>. Microscopicamente, há numerosas placas neuríticas contendo uma proteína amiloide A $\beta$ , emaranhado de neurofibrilas coradas pela prata no citoplasma de neurônios e acúmulo de amiloide A $\beta$  na parede arterial dos vasos cerebrais<sup>16</sup>.

Foram identificados quatro genes diferentes associados à doença de Alzheimer, o que deverá facilitar o entendimento das bases biológicas dessa enfermidade<sup>16</sup>. As formas da doença que se iniciam antes de 60 anos de idade são causadas por uma mutação do gene da proteína precursora do amiloide localizado no cromossomo 21. No cromossomo 14, encontra-se o gene pressenilina-1; no cromossomo 1, o gene pressenilina-2; e no cromossomo 19, o locus da apolipoproteína E<sup>16,17</sup>.

## Anatomia do cérebro

O cérebro ou encéfalo não chega a pesar 1,5kg, sua textura é semelhante a uma gelatina firme. Ele possui três partes principais: 1. o *cérebro*, que preenche a maior parte do crânio, está envolvido com as lembranças, sensações, imagens, sons, cheiros, resolução de problemas, criação de pensamentos e planos e com os sentimentos. Ele também controla os movimentos voluntários. O cérebro é alimentado por uma das redes de vasos sanguíneos mais ricas do corpo humano<sup>12</sup>. A maior parte das funções do cérebro estão em sua superfície enrugada ou córtex. 2. o *cerebelo*, colocado na parte de trás da cabeça, abaixo do cérebro, controla a coordenação e o equilíbrio e 3. o *tronco cerebral*, que está embaixo do cérebro e na frente do cerebelo, liga o cérebro à coluna espinhal e controla as funções involuntárias como a respiração, a digestão, o ritmo cardíaco e a pressão arterial<sup>12</sup>.

O trabalho do cérebro é realizado por células denominadas neurônios. O cérebro adulto tem cerca de 100 bilhões de células nervosas, que possuem ramificações que se conectam em mais de 100 trilhões de pontos. Essa rede densa e ramificada é denominada "floresta de neurônios"<sup>12</sup>.

As células nervosas possuem tarefas especiais. Algumas estão envolvidas no pensamento, aprendizado e lembranças. Outras ajudam a ver, ouvir e cheirar. Outras ainda dizem aos nossos músculos quando é necessário movê-los<sup>12</sup>.



A doença de Alzheimer causa a morte das células nervosas, atrofia o cérebro e afeta quase todas suas funções. Essa atrofia é mais grave no hipocampo, região do córtex importante para a formação de novas lembranças, mas também no córtex temporal e no núcleo basal de Meynert<sup>12,16</sup>.

Ao microscópio observa-se que o cérebro de um paciente com mal de Alzheimer tem muito menos células nervosas e sinapses do que um cérebro sadio. Agrupamento de fragmentos anormais de proteínas formam placas localizadas entre as células nervosas. Estas, morrendo ou já mortas, formam um emaranhado de fibras. Acredita-se que as placas e o emaranhado são a principal causa da morte dessas células<sup>12</sup>.

### Doença de Alzheimer e aterosclerose cerebral

Diferenciar artério e aterosclerose dos vasos cerebrais, comuns na idade avançada, e doença de Alzheimer nem sempre é fácil (Quadro 35.2).

Para mim, todos os idosos que atingirem idade avançada, idade essa variável de pessoa a pessoa, terão arterioaterosclerose cerebral senil, diminuição do tamanho do cérebro e da memória recente. Fatores genéticos e algumas doenças como o diabetes, a hipertensão e a dislipidemia, não tratadas adequadamente, e o hábito de fumar aceleram esse quadro, mas o paciente conserva grande parte da memória antiga, continua sabendo escrever, somar, pagar contas etc., embora fique sonolento, com hipertensão sistólica importante, muito emotivo, com choro fácil e algumas vezes com delírio de perseguição. Para mim, o quadro senil não é mortal por si só, aparece muito tardiamente e permite longa sobrevivência, até mais de 20 anos, nos pacientes tratados.

Para que o esquecimento benigno do idoso<sup>16</sup> corresponda ao mal de Alzheimer há sempre necessidade da geração de uma proteína  $\beta$ -amiloide? Segundo a *Alzheimer's Association* sim<sup>12</sup>.

A proteína  $\beta$ -amiloide aparecerá sempre no idoso, após os 60, 70, 80, 90, 100, 110 anos ou mais ou ela dependeria de um gene herdado ou de uma mutação genética? Para mim os pacientes com arterioaterosclerose senil não têm a proteína  $\beta$ -amiloide depositada no cérebro, mas preciso provar que tenho razão.

A *Alzheimer's Association*<sup>12</sup> informa que a velocidade de progressão dessa doença é em média de oito anos, mas que alguns pacientes vivem até 20 anos ou mais. Quanto à gravidade, ela divide a doença de Alzheimer em três estágios:

**Estágio precoce** – cujas alterações se iniciam 20 anos ou mais antes do diagnóstico. Nessa ocasião, quando as placas e o emaranhado estão começando a se formar, os pacientes já apresentam déficits no aprendizado, na memória, no pensamento ou no planejamento.

**Estágio leve ou moderado** – geralmente dura de 2 a 10 anos.

**Estágio grave** – pode durar de 1 a 5 anos.

### AMILOIDOSE

Amiloidose compreende um grupo heterogêneo de doenças que possuem em comum um depósito extracelular de uma substância proteica, fibrilar, em vários órgãos e tecidos<sup>12,18-20</sup>, que Virchow denominou amiloide em 1853, por considerá-la semelhante a um amido<sup>21,22</sup>. Na realidade, a história desse nome começou com Schleiden em 1838 que descreveu o amido como um constituinte normal das plantas; para isso, ele utilizou uma solução de iodo e ácido sulfúrico, descrita em 1814, por Colin e Gaultier de Claubry para identificar amido e outros componentes afins, corando-os em azul ou violeta<sup>22</sup>.

O diagnóstico de amiloidose é feito pela demonstração histológica do depósito tecidual da proteína amiloide, confirmada pela coloração com vermelho-Congo<sup>18-20</sup>. A proteína amiloide é semelhante a uma substância eosinofílica hialina amorfa quando corada pela hematoxilina-eosina. Com o vermelho-Congo cora-se em salmão-rosa ou rosa-pálido, que à luz polarizada emite uma birrefringência verde-maçã peculiar, fato conhecido desde 1922, com Bennhold<sup>23</sup>. Atualmente, a composição clínica da substância amiloide é bem conhecida<sup>18-20</sup>. No quadro 35.3 reunimos as principais formas clínicas de amiloidose.

### OUTRAS DEMÊNCIAS IRREVERSÍVEIS

Entre as outras demências irreversíveis só interessa a demência vascular. Entende-se por demência vascular aquela decorrente de infartos cerebrais que podem ser facilmente evidenciáveis por meio de diagnóstico por imagem<sup>2,18,24</sup>.

Concluimos que não estamos de acordo com a Sociedade Internacional de Neurologia que considera toda demência senil mal de Alzheimer. Esse autor, em 1906, que já deveria ter tratado inúmeros idosos caducos, considerou que sua paciente era diferente dos outros que costumava ver. Mesma opinião emitiu Kraepelin em 1910, considerando a doença de Alzheimer e a doença de Pick formas atípicas de atrofia cerebral senil<sup>12,13</sup>. Por este motivo acreditamos que o avanço da idade diminui

Quadro 35.2 – Principais diferenças entre o mal de Alzheimer e as alterações senis<sup>11</sup>.

Sinais de doença de Alzheimer	Alterações do envelhecimento
Fazer julgamentos ou decisões erradas	Fazer uma decisão errada ocasionalmente
Inabilidade em manejar o orçamento	Esquecer um pagamento mensal
Perder um compromisso ou um encontro	Esquecer que dia é hoje e lembrar-se depois
Ter dificuldade em manter uma conversa	Esquecer às vezes qual palavra dizer
Esquecer onde colocou um objeto e ser incapaz de se lembrar dos caminhos que percorreu	Esquecer às vezes objetos, mas ser capaz de se lembrar dos caminhos que percorreu

Quadro 35.3 – Formas clínicas de amiloidose<sup>12,20</sup>.

Amiloidose	Proteína amiloide	Doenças associadas
Primária	AL	Mieloma múltiplo
Secundária ou reativa	AA	Infecções crônicas (tuberculose, mal de Hansen, osteomielite) Inflamações crônicas (doença reumatoide adulta e infantil, espondilite anquilosante)
Hereditária familiar	AA AA ATTR ATTR AGel	Febre familiar do Mediterrâneo Síndrome de Muckle-Well Neuropática Cardíaca Distrofia corneana familiar amiloide
Localizada	AL A $\beta_2$ M A $\beta$ A $\beta$ ACys AScr	Sem comprometimento sistêmico Hemodiálise crônica Doença de Alzheimer Síndrome de Down Hereditária com hemorragia cerebral Doença de Creutzfeldt-Jakob
Endócrina	ACal AIAPP	Carcinoma medular da tireoide <i>Diabetes mellitus</i>

o tamanho do cérebro, como diminui o tamanho de outros órgãos, acarretando várias alterações, como ocorre com os rins, como veremos após, mas a maioria dessas alterações é benigna, de evolução lenta e não pode receber o nome de doença de Alzheimer.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na minha experiência, a doença de Alzheimer verdadeira inicia-se precocemente, muitas vezes antes de 65 anos de idade, e condiciona uma morte precoce, em poucos anos, por si só. Ela é rara, de origem genética, por meio de genes dos cromossomos 1, 14, 19 e 21, e depende da formação de uma proteína anômala no cérebro,  $\beta$ -amilóide. É mortal, durando geralmente de um a cinco anos.

A lesão cerebral decorrente de arterioaterosclerose dos vasos cerebrais não é necessariamente mortal, muitas vezes o paciente morre de outra causa, como carcinoma, doença coronariana, acidente vascular cerebral ou processo pulmonar agudo (gripe ou pneumonia). Não posso acreditar que toda arterioaterosclerose cerebral senil se acompanhe de depósito de substância  $\beta$ -amilóide no cérebro à medida que os anos passam.

A grande maioria dos idosos tem um quadro cerebral benigno, lentamente evolutivo, com diminuição do tamanho do cérebro, alargamento dos ventrículos e redução do número de neurônios, mas da mesma forma que ocorre com a função renal de idosos saudáveis, que não fumaram ou fumaram pouco, não eram diabéticos ou foram muito bem tratados, mantiveram a pressão arterial, a lipídemia e o ácido úrico normais, espontaneamente ou por medicamentos, não tiveram hipertensão sistólica, nem foram muito obesos, eles apresentam creatinina inferior a 1,5mg/dL no sexo masculino e inferior a 1,1mg/dL no feminino, pH urinário matutino ácido, proteinúria ausente, capacidade normal de concentração urinária

e volume urinário diurno superior ao volume urinário noturno, embora seus rins tenham diminuído de tamanho e já tenham idade muito avançada.

Porém, para provar a minha teoria, precisava ter feito exame anatomopatológico de cérebros de pacientes idosos.

Desde 2004, os pesquisadores do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo estão montando um banco de encéfalos humanos, o *Brazilian Brain Bank Study Group*, associando-se ao Serviço de Verificação de Óbitos da Cidade de São Paulo, ao Instituto de Psiquiatria da Universidade de Würzburg e ao Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein de São Paulo. Eles examinaram microscopicamente o cérebro de 118 pessoas que faleceram com a idade média de 75 anos. Destes, 30 não tinham sinais de Alzheimer. Nos outros 88, a doença iniciava-se no núcleo dorsal da rafe do tronco cerebral e não no córtex como é descrito. Em oito idosos não se encontrava nenhum emaranhado neurofibrilar em outra parte do cérebro. Em 80 indivíduos havia, pelo menos, um emaranhado no córtex transentorrinal, a região classicamente apontada como a primeira a ser afetada pelo Alzheimer. Estes 88 indivíduos que já tinham marcas anatômicas no cérebro associadas a esse tipo de demência apresentaram graus variados de manifestação clínica da doença, sendo que alguns eram assintomáticos<sup>24,25</sup>.

Os pesquisadores paulistas também têm outra ideia para explicar o mal de Alzheimer. Essa doença iniciaria-se no subnúcleo supratrocilar da rafe, onde se localizariam as primeiras alterações neurofibrilares antes do aparecimento da substância  $\beta$ -amilóide no cérebro, sendo que o emaranhado de neurofibrilares apareceria devido a uma alteração química na estrutura da proteína tau, responsável pela formação de microtúbulos que transportam os nutrientes e as informações dos prolongamentos dos neurônios ao seu corpo celular e vice-versa<sup>25</sup>.

Outra teoria seria baseada nos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA – *polyunsaturated fatty acids omega-3*), eles constituem um componente primário dos fosfolípidios da membrana cerebral. Altos níveis desses ácidos, especialmente do ácido docosaexanoico (DHA), são encontrados nas áreas mais metabolicamente ativas do cérebro, incluindo o córtex cerebral, as mitocôndrias, os sinaptossomos e as vesículas sinápticas<sup>26</sup>. A deficiência desses ácidos tem sido envolvida na fisiopatologia da doença de Alzheimer, da depressão e até do câncer<sup>27-29</sup>.

O mecanismo pelos quais os PUFA podem proteger contra o desenvolvimento de doença de Alzheimer são vários, destacando que em pacientes com doença de Alzheimer os níveis desses ácidos, incluindo o DHA, estão reduzidos no sangue e no tecido cerebral. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 aumentam a estabilidade da placa aterosclerótica, reduzem os níveis séricos de colesterol e de triglicéridios e possuem efeito anti-inflamatório, antiarrítmico, antiagregante plaquetário e antiaterogênico<sup>31</sup>.

Em modelo animal de depósito de substância amiloide, os PUFA mostraram efeito protetor, agindo sobre a expressão da proteína transtiretina, que se elevou dez vezes. A transtiretina é uma proteína ligada à substância amiloide, que aumenta sua retirada do cérebro para o sangue<sup>32</sup>.

Como já informamos atrás, a Sociedade Internacional de Neurologia e livros didáticos atuais<sup>2,15,16</sup> consideram a doença de Alzheimer todas as formas de demência em que a amnésia é o principal sintoma. Porém fazemos a hipótese de que ela poderia ser dividida em três tipos:

A primeira, doença de Alzheimer verdadeira, grave, mortal, transmitida geneticamente, incidindo geralmente em pessoas com menos de 65 anos e caracterizada pela presença da proteína  $\beta$ -amiloide no cérebro.

A segunda, benigna, cuja prevalência aumenta com a idade e caracterizada apenas pela perda progressiva da memória recente, em decorrência de alterações degenerativas dos vasos cerebrais.

A terceira, mais grave que a segunda, também de incidência tardia, acompanha-se de outras complicações cerebrais, além da perda da memória recente e de alteração química na estrutura da proteína *tau* e/ou da carência de ácidos graxos poli-insaturados.

### RIM DO IDOSO<sup>33</sup>

Habitualmente, como já relatamos, o rim do idoso sadio é capaz de manter adequadamente suas funções até idade acima de 90 anos. Entretanto, os rins de doadores acima de 55 anos estão mais propensos a apresentar disfunção crônica do enxerto<sup>34</sup>.

### ANATOMIA

À medida que envelhecemos, os rins diminuem de peso e de tamanho. O peso reduz de 250 a 270g para 180 a 200g ao redor dos 90 anos<sup>35</sup>.

O exame microscópico de rins de idosos revela um aumento da glomerulosclerose e da fibrose tubulointersticial. A maioria dos glomérulos corticais fica isquêmico e o número de glomérulos diminui de 30 a 50% aos 70 anos de idade<sup>36</sup>. Porém, os glomérulos medulares parecem mais poupados.

As artérias renais corticais mostram arteriosclerose progressiva, independentemente de existir ou não hipertensão arterial<sup>37</sup>. As *vasa recta* da medula renal parecem intatas, sustentando a irrigação medular<sup>38</sup>.

A fibrose tubulointersticial do rim idoso precede o aparecimento de glomerulosclerose focal e atrofia tubular e talvez dependa de fenômenos inflamatórios<sup>39</sup>.

### PAPEL DA ANGIOTENSINA II

A angiotensina II desempenha vários papéis no rim, desde efeitos vasoativos influenciando no transporte de sódio e água no túbulo proximal<sup>40</sup>, crescimento glomerular e tubular<sup>41</sup>, diminuição da síntese de óxido nítrico<sup>42</sup>, imunomodulação, indução de fatores de crescimento e acúmulo de matriz proteica extracelular. Seu bloqueio experimental por inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II retardam as lesões vasculares, renais ou não, em animais de laboratório<sup>43</sup>.

### OUTRAS SUBSTÂNCIAS QUE INTERFEREM NO ENVELHECIMENTO RENAL

Além da angiotensina II, outros fatores interferem na patogênese da arteriosclerose e do declínio da função renal, como o fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), o óxido nítrico, os produtos finais avançados da glicosilação, o estresse oxidativo e os lipídios<sup>33</sup>.

### ALTERAÇÕES FUNCIONAIS NO RIM IDOSO

O rim do paciente idoso sofre várias alterações funcionais.

**Fluxo plasmático renal** – o fluxo plasmático renal pode ser avaliado pelo *clearance* do para-amino-hipurato, que diminui 50%, de 600mL/min/1,73m<sup>2</sup> na terceira década para cerca de 300mL/min/1,73m<sup>2</sup> na nona década<sup>44</sup>.

**Taxa de filtração glomerular** – a medida da taxa de filtração glomerular é um elemento essencial para o estudo da função renal<sup>33</sup>. Com a senescência renal espera-se diminuição da taxa de filtração glomerular e por consequência do *clearance* de creatinina. Este *clearance* deve declinar cerca de 0,8mL/min/1,73m<sup>2</sup> por ano, de modo que uma pessoa com *clearance* de 140mL/min/1,73m<sup>2</sup> aos 40 anos deverá ter 97mL/min/1,73m<sup>2</sup> aos 80 anos<sup>45</sup>. Medir o *clearance* de creatinina requer conhecimento da forma de geração da creatinina que pode variar de paciente a paciente<sup>46</sup>.

Em nossa experiência, o *clearance* de creatinina avaliado pela fórmula de Cockcroft-Gault<sup>47</sup> subestima aquele medido pelo *clearance* de creatinina que poderia estar falsamente mais elevado devido à diminuição da massa muscular do idoso<sup>48</sup>.



## ALTERAÇÕES FUNCIONAIS TUBULARES

**Habilidade em conservar o sódio** – com a idade, os túbulos renais exibem menor capacidade de conservar o sódio, provavelmente em decorrência de menor reabsorção de sódio pelos túbulos distais<sup>49</sup>.

**Habilidade em excretar o sódio** – o rim de um paciente idoso excreta o sódio mais devagar do que o rim de um paciente jovem<sup>50</sup>.

**Capacidade de concentrar a urina** – segundo a literatura médica, o rim de um paciente idoso costuma ter menor capacidade de concentrar a urina<sup>51</sup>, porém, várias vezes, encontramos amostras isoladas de urina de pessoas com idade superior a 80 anos com densidade 1.030 em exames feitos com tiras Multistix<sup>®</sup> da Baxter.

**Capacidade de diluir a urina** – idosos com idade entre 77 e 88 apresentam osmolalidade urinária mínima ao redor de 92mOsm/kg/H<sub>2</sub>O, enquanto jovens com idade entre 17 e 40 anos atingem valores mais baixos, da ordem de 52mOsm/kg/H<sub>2</sub>O<sup>52</sup>.

**Balanco acidobásico** – o rim idoso é capaz de manter a homeostase do balanço acidobásico até idades avançadas. Um idoso sadio desenvolve muito lentamente acidose metabólica, diminuindo a excreção de amônia, mas mantendo a excreção de acidez titulável graças ao aumento da excreção de fosfato<sup>53</sup>. Os idosos conseguem manter geralmente os níveis séricos de pH e de bicarbonato nos limites da normalidade<sup>53</sup> e emitir urinas ácidas pela manhã em jejum.

## ALTERAÇÕES NO METABOLISMO ELETROLÍTICO E MINERAL

A idade, as alterações tubulares, o uso de medicamentos, as infecções, a invalidez e as alterações emocionais tornam os idosos muito sensíveis a alterações nas dosagens séricas do sódio.

**Hiponatremia** – os idosos são muito sujeitos à hiponatremia, principalmente pela combinação de menor capacidade de diluição, maior liberação osmótica do hormônio arginina-vasopressina, uso de hidroclorotiazida e outros diuréticos, medicamentos como clorpropamida, tolbutamida, drogas anti-inflamatórias não hormonais, deficiência na síntese de prostaglandinas etc.<sup>54</sup>.

**Hipernatremia** – os idosos também são passíveis de apresentar hipernatremia por perderem a capacidade de concentrar a urina e terem dificuldade em excretar o sódio, ocasionando aumento da osmolalidade sérica e depleção de volume<sup>55</sup>. Embora a sede e a depleção de volume estimulam o aumento da ingestão de líquidos, isso nem sempre acontece em idoso<sup>56</sup>. Elevações abruptas da natremia a níveis iguais ou superiores a 160mEq/L estão associadas a aumento de 75% na mortalidade<sup>55</sup>.

**Balanco do potássio** – com o envelhecimento, o potássio total do corpo e o permutável diminuem com a perda de massa muscular<sup>57</sup>. Porém, como os níveis séricos de renina plasmática e de aldosterona também diminuem, os pacientes tendem a ficar hipercalêmicos<sup>58</sup>.

**Balanco do cálcio** – com a idade, surgem alterações do metabolismo do cálcio, sua absorção intestinal diminui, a atividade da enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase e os níveis séricos da vitamina D ativa (1,25-di-hidroxicalciferol) também regridem, mas os níveis séricos do hormônio da paratireoide elevam-se<sup>59</sup>. A reabsorção tubular de cálcio permanece intata e a absorção e a excreção de sódio variam conforme a dieta seja carente ou rica em sódio<sup>59</sup>.

**Balanco do fósforo** – com o envelhecimento a reabsorção tubular renal e a absorção intestinal de fosfato diminuem<sup>60</sup>. A administração de vitamina D ativa (1,25-di-hidroxicalciferol) melhora o transporte renal e intestinal do fosfato e produz alterações significativas na composição lipídica da borda em escova dos túbulos proximais<sup>61</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freund-Levy Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T *et al*. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD Study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-1408.
2. Knopman DS. Alzheimer's disease and other dementias. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 2667-2672.
3. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 1882; 17: 165-167.
4. Pick A. Senile Hirnatrophie als Grundlage von Herderscheinungen. *Wein Klin Wochenschr* 1901; 14: 403-404.
5. Pick A. Zur Symptomatologie der linksseitigen Schlafenlappentrophie. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1904; 16: 378-388.
6. McKhann GM, Albert MS, Grossman M *et al*. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803-1809.
7. Alzheimer A. Neure Arbeiten über die Dementia senilis und auf atheromatöser. Gefäßkrankung basierenden Gehirnkrankheiten. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1898; 3: 101-115.
8. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995; 26: 1293-1301.
9. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1911; 4: 356-385.
10. Onari K, Spatz H. Anatomische Beitrage zur Lehre von Pickchen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie ("Picksche Krankheit"). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1926; 101: 470-511.
11. Alzheimer A. [On a peculiar disease of the cerebral cortex]. *Allgemeine Z Psychiatr* 1907; 64: 146-148.
12. Alzheimer's association, in [www.alz.org](http://www.alz.org)
13. Henry EY, Bernard P, Brissett CH. Les troubles mentaux de la senilité. In *Manual de Psychiatrie*. Masson: Paris, 1978, pp 915-970.
14. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002; 360: 1759-1766.
15. Crepaldi AL. Demência. In Santos IS, Silva LBB, Lotufo PA, Bonseñor IM (eds). *Clínica Médica Diagnóstico e Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 2008, pp 1100-1107.
16. Bird TD, Miller BL. Dementia. In: Fauci (eds). *Harrison's Principles of Medicine*, 7<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2008, pp 2536-2549.
17. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ *et al*. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
18. Borba Neto EF, Carvalho JF. Amiloidose. In Santos IS, Silva LBB, Lotufo PA, Bonseñor IM (eds). *Clínica Médica Diagnóstico e Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 2008, pp 117-121.
19. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med* 1992; 232: 511-512.



20. Husby G. Amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 67-82.
21. Haas LF. Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821-1902). *J Neurol Neurowurg Psychiatr* 1996; 61: 578.
22. Aterman K. A historical note on the iodine-sulphuric acid reaction of amyloid. *Histochemistry* 1976; 49: 131-143.
23. Elghetany MT, Saleem A, Barr K. The Congo red stain revised. *Am Clin Lab Sci* 1989; 19: 190-195.
24. Pivetta M. Na raiz do Alzheimer. *Pesquisa FAPESP* 2008; 153: 17-21.
25. Grinberg L, Rub U, Ferretti RE *et al.* The dorsal raphe nucleus shows phosphor-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; 35: 406-416.
26. Morris MC, Evans DA, Bienias JL *et al.* Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-946.
27. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 2003; 4: 410-425.
28. Bourre JM. Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behaviour stress, depression, dementia and aging. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 31-38.
29. Narayanan NK, Narayanan BA, Reddy BS. A combination of docosahexaenoic acid and celecoxib prevents prostate cancer cell growth in vitro and is associated with modulation of nuclear factor-kappa B, and steroid hormone receptors. *Int J Oncol* 2005; 26: 785-792.
30. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A *et al.* Diet and risk of dementia: does fat matter? The Rotterdam study. *Neurology* 2002; 59: 1915-1921.
31. Friedland R. Fish consumption and the risk of Alzheimer disease. Is it time to make dietary recommendations? *Arch Neurol* 2003; 60: 923-924.
32. Puskás LG, Kitajka K, Nyakas C *et al.* Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased transthyretin transcription in old rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1580-1585.
33. Choudhury D, Levi M. Renal function and disease in the aging kidney. In Schrier RW (ed). *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 8<sup>th</sup> ed. Lippincott/Williams & Wilkins: Philadelphia, 2007, vol III, pp 2088-2120.
34. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM *et al.* Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 1997; 11(5 Pt1): 366-372.
35. Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J. Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 1971; 7: 87-97.
36. Moore RA. The total number of glomeruli in the normal human kidney. *Anat Rec* 1958; 48: 153-168.
37. Tracy RE, Berenson G, Wattinger W *et al.* The evolution of benign arterionephrosclerosis from age 6 to 70 years. *Am J Pathol* 1990; 136: 429-439.
38. Takazakura E, Sawabu N, Handa A *et al.* Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972; 2: 224-230.
39. Ding G, Franki N, Kapasi AA *et al.* Tubular cell senescence and expression of TGF-beta 1 and p21 (WAF1/CIP1) in tubulointerstitial fibrosis of aging rats. *Exp Mol Pathol* 2001; 70: 43-53.
40. Cogan MG. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 1990; 15: 451-458.
41. Wolf G, Ziyadeh FN, Zahner G, Stahl RA. Angiotensin II is mitogenic for cultured rat glomerular endothelial cells. *Hypertension* 1996; 27: 897-905.
42. Wolf G, Ziyadeh FN, Schroeder R, Stahl RA. Angiotensin II inhibits inducible nitric oxide synthase in tubular MCT cells by a posttranscriptional mechanism. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 551-557.
43. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986; 80: 435-442.
44. Hoang K, Tan JC, Derby G *et al.* Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 2003; 64: 1417-1424.
45. Rowe JW, Andress R, Tobin JD *et al.* the effect of age on clearance creatinine in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-163.
46. Glasscock RJ. Estimated glomerular filtration rate: time for a performance review? *Kidney Int* 2009; 75: 1001-1003.
47. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
48. Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL *et al.* For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int* 2009; 75: 1071-1078.
49. Macias-Núñez JF, García-Iglesias C, Bondía-Román A *et al.* Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age Aging* 1978; 7: 178-181.
50. Pollack JA, Skvorak JP, Nazian SJ *et al.* Alterations in atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and renal effects in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: B196-B202.
51. Rowe JW, Shock N, DeFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976; 17: 270-278.
52. Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ *et al.* Altered water excretion in healthy elderly men. *Age Ageing* 1987; 16: 285-293.
53. Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A. Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996; 271(6 Pt 2): F1114-F1122.
54. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 404-408.
55. Snyder NA, Feigal DW, Arief AI. Hyponatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 1987; 107: 309-319.
56. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ *et al.* Hyponatremia in geriatric patients. *Am J Med* 1982; 73: 354-356.
57. Allen tH, Anderson EC, Langham WH. Total body potassium and gross body composition in relation to age. *J Gerontol* 1960; 15: 348-357.
58. Mulkerrin E, Epstein FH, Clark BA. Aldosterone responses to hyperkalemia in healthy elderly humans. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1459-1462.
59. Armbrecht HJ, Zenser TV, Gross CJ, Davis BB. Adaptation to dietary calcium and phosphorus restriction changes with age in the rat. *Am J Physiol* 1980; 239: E322-E327.
60. Kiebzak GM, Sacktor B. Effect of age on renal conservation of phosphate in the rat. *Am J Physiol* 1986; 251 (3 Pt 2): F399-F407.
61. Brasitus TA, Dudeja PK, Eby B, Lau K. Correction by 1-25-dihydroxycholecalciferol of the abnormal fluidity and lipid composition of enterocyte brush border membranes in vitamin-deprived rats. *J Biol Chem* 1986; 261: 16404-16409.

## AS BASES GENÉTICAS DAS DOENÇAS GLOMERULARES

Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Vicente de Paulo Castro Teixeira



### INTRODUÇÃO

As glomerulopatias representam uma parte substancial das condições clínicas que acarretam doença renal crônica terminal. No entanto, sob essa nomenclatura inclui-se uma variedade de causas, apresentações clínicas, achados histopatológicos e desfechos. Dessa forma, elas podem manifestar-se em qualquer idade, ser sensíveis ou extremamente resistentes a tratamento e apresentar diferentes implicações para a função renal a longo prazo. Com relação às suas manifestações clínicas e histopatológicas, as doenças glomerulares são geralmente classificadas em dois grandes grupos, baseados principalmente na presença ou ausência de fenótipo inflamatório. De forma que a síndrome nefrítica se caracteriza morfológicamente por alterações inflamatórias difusas nos glomérulos e clinicamente por hematuria, proteinúria leve, hipertensão arterial, edema e azotemia. Na síndrome nefrótica, por sua vez, o componente inflamatório não tem um papel de destaque e a principal manifestação clínica é a proteinúria grave com hipoalbuminemia. Porém, em muitas doenças glomerulares não é raro ver ambos os fenótipos associados, tornando mais difícil ainda a identificação da causa subjacente.

A abordagem mais utilizada no manejo dessas condições continua baseando-se na descrição histopatológica que, embora seja muito útil para a definição das lesões, é insuficiente, devido ao fato de que há grande variedade na resposta ao tratamento e no desfecho para cada entidade morfológica. Além disso, muitas condições consideradas doenças glomerulares não apresentam um único e simples mecanismo fisiopatogenético, porém são representadas por um fenótipo patológico associado com várias doenças distintas. O exemplo típico é a glomerulosclerose segmentar e focal, que descreve lesão patoló-

gica observada em um numeroso grupo de glomerulopatias clínicas, caracterizada por cicatrização parcial dos tufo capilares glomerulares, em proporção significativa dos glomérulos, e que é considerada hoje uma doença da célula epitelial visceral glomerular ou podócito. Vale ressaltar que a glomerulosclerose segmentar e focal é uma das principais causas de doença renal crônica por doença glomerular e sua incidência vem crescendo, o que torna imperativo que saibamos quantas doenças biologicamente distintas são responsáveis por essa lesão histopatológica e qual a melhor forma de distingui-las, para que possamos talhar estratégias terapêuticas mais adequadas e melhores para os pacientes que apresentam esse diagnóstico em suas biópsias renais. É muito provável que as doenças do podócito, que se manifestam como glomerulosclerose segmentar e focal ou não, apresentem fenótipos complexos e sobrepostos que envolvem a interação entre fatores ambientais e genéticos.

Com o avanço das técnicas de biologia molecular e, por conseguinte, da genética, está havendo gradativamente maior entendimento das doenças glomerulares e sabe-se, atualmente, que defeitos genéticos podem representar um papel importante no desenvolvimento dessas condições. Esses novos conceitos certamente aumentarão o potencial diagnóstico e terapêutico, assim como ajudarão a esclarecer inadequações na forma como se descrevem muitas dessas doenças. Por outro lado, adicionarão maior complexidade no seu manejo, requerendo, além de claras definições histopatológicas e clínicas, assinatura molecular.

Na realidade, relatos de agrupamento familiar de doenças proteinúricas existem há mais de 50 anos<sup>1</sup>, porém só com os estudos recentes de doenças mendelianas é que começou a ser esclarecido o espectro clínico do grupo de doenças que abrange a glomerulosclerose segmentar e

focal e as síndromes nefróticas familiares. Além disso, estudos envolvendo manipulação genética em camundongos têm identificado genes envolvidos na regulação do fenótipo do podócito e desenvolvimento da glomerulosclerose segmentar e focal. Contudo, o grande marco para a nefrologia aconteceu na última década, com a identificação, por clonagem posicional, de dois novos genes, cujos produtos proteicos foram denominados nefrina e podocina, e os defeitos são a causa de duas formas de síndrome nefrótica familiar. Essas descobertas impulsionaram as pesquisas sobre o tema e, hoje, são conhecidos vários defeitos genéticos que dão origem a doenças proteinúricas, estando a grande maioria dos genes relacionada à fisiologia do podócito ou da membrana basal glomerular (Quadro 36.1), o que não é surpresa pelo fato de que essas estruturas são componentes da barreira de filtração glomerular. Embora algumas dessas entidades sejam efetivamente doenças sistêmicas, será focalizado aqui apenas o fenótipo glomerular.

### GLOMERULOPATIAS HEREDITÁRIAS QUE SE MANIFESTAM GERALMENTE COMO SÍNDROME NEFRÓTICA

#### NEFROPATIA FINLANDESA

Apesar do nome, esta condição apresenta distribuição em todo o mundo, sendo, porém, particularmente mais comum na Finlândia, onde a incidência chega a 1 caso por 8.000 nascimentos<sup>2</sup>. Ela é causada por mutações no gene NPHS1 que codifica a nefrina<sup>3</sup> e caracteriza-se por apresentar herança autossômica recessiva e o desenvolvimento de nefrose grave ainda na fase intrauterina. O gene NPHS1 localiza-se no cromossomo 19 e ocupa 26 quilobases do DNA genômico, possuindo 29 éxons<sup>4</sup>. Seu produto, a nefrina, é uma proteína de adesão celular da família das imunoglobulinas composta de 1.241 aminoácidos com peso de 185kDa e que, no rim, é encontrada apenas no podócito, mais precisamente fazendo parte da estrutura do diafragma da fenda, um complexo juncional misto, o qual, além de funcionar como o filtro decisivo no processo de ultrafiltração plasmática, tem participação na sinalização de vias relacionadas com a sobrevivência

celular e reestruturação do citoesqueleto. Até agora, já foram identificadas mais de 90 mutações de NPHS1, porém na população finlandesa mais de 94% dos casos são devidos a duas mutações com perda de sentido nos éxons 2 e 26, que geram nefrinas truncadas com 90 e 1.109 aminoácidos, denominadas *Fin-major* e *Fin-minor*, respectivamente. Em pacientes não finlandeses, várias outras mutações foram encontradas, algumas delas manifestando progressão mais lenta da doença.

Como mencionado, a nefropatia finlandesa desenvolve-se ainda na fase intrauterina. As pessoas afetadas apresentam proteinúria grave e desenvolvem síndrome nefrótica logo após o nascimento, tipicamente com hipalbuminemia, hiperlipidemia, distensão abdominal e edema. Geralmente, nascem prematuramente com peso baixo para a idade gestacional e com placentomegalia. Essa doença é letal quando não tratada, acarretando a morte nos primeiros meses de vida, principalmente por complicações decorrentes da síndrome nefrótica. Com terapia de suporte, a sobrevivência é prolongada, mas doença renal crônica terminal instala-se entre 3 e 8 anos de idade. Ela não responde à terapia imunossupressora com corticosteroides e ciclofosfamida.

A histopatologia renal de biópsias realizadas precocemente mostra lesões mistas glomerulares e tubulares. Os glomérulos podem apresentar-se com discreta hiper celularidade mesangial, esclerose mesangial difusa ou glomerulosclerose. Os túbulos apresentam dilatações microcísticas, porém com o aumento da idade pode ser encontrada fibrose tubulointerstitial. A imunofluorescência é sempre negativa e a microscopia eletrônica revela podócitos com extensa retração de seus pedicelos e transformação vilosa. A imunomarcagem para nefrina pode fazer o diagnóstico definitivo em casos em que a proteína está truncada e, conseqüentemente, ausente no diafragma da fenda podocitária, auxiliando no diagnóstico diferencial com outras síndromes nefróticas congênitas.

O transplante renal é a única solução terapêutica com potencial curativo. O maior risco após o transplante é a recorrência da síndrome nefrótica que pode ocorrer em até 20% dos casos e, em pelo menos metade deles, são encontrados anticorpos antinefrina.

Quadro 36.1 – Doenças glomerulares de causas genéticas que se manifestam geralmente como síndrome nefrótica resistentes a esteroides.

Doença	Gene	Proteína	Herança	OMIM
Nefropatia finlandesa	NPHS1	Nefrina	AR	256300
GESF precoce	NPHS2	Podocina	AR	600995
GESF tipo 1	ACTN4	$\alpha$ -Actinina-4	AD	603278
GESF tipo 2	TRPC6	Canal de cálcio	AD	603965
Síndrome de Frasier	WT1	WT1	AD	194080
Síndrome de Denys-Drash	WT1	WT1	AD	136680
Síndrome de Pierson	LAMB2	Laminina- $\beta$ 2	AR	609049
Displasia imuno-óssea de Schimke	SMARCAL1	SMARCAL1	AR	242900

GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; OMIM = herança mendeliana humana online.



## SÍNDROME NEFRÓTICA CORTICORRESISTENTE

Por mutação do gene *NPHS2* – esta doença também apresenta herança autossômica recessiva e é causada por mutações no gene, localizado no cromossomo 1, que codifica a podocina, uma proteína integral de membrana com formato “em grampo de cabelo”, cujas extremidades se situam no espaço intracelular. No rim, a podocina está localizada somente no podócito, mais especificamente na região do diafragma da fenda, onde interage com o domínio citoplasmático da nefrina. As mutações de *NPHS2* têm sido consideradas responsáveis por uma proporção substancial de todos os pacientes nefróticos, correspondendo acerca de metade dos casos de formas familiares e 8 a 20% dos casos esporádicos<sup>5</sup>. Mais de 40 mutações de *NPHS2* já foram relatadas até agora, envolvendo todo sua extensão, com vários tipos de alterações, desde deleções, até mutação com perda de sentido e mutação com mudança de sentido.

Clinicamente, a doença é caracterizada por proteinúria iniciando-se precocemente na infância, entre 3 meses e 5 anos de idade, resistência à terapia com imunossupressores, progressão para fase terminal da doença renal crônica usualmente na primeira década de vida, ausência de recidiva após transplante renal e de alterações extrarrenais. Do ponto de vista histopatológico, mínimas alterações glomerulares podem ser encontradas em biópsias realizadas precocemente; glomerulosclerose segmentar e focal é a lesão prevalente na fase mais tardia, porém, há relatos de variabilidade do fenótipo histopatológico associado com as diferentes mutações do *NPHS2*<sup>6</sup>.

Por mutação do gene *ACTN4* (glomerulosclerose segmentar e focal tipo 1) – mutações do gene *ACTN4* causam a forma rara de síndrome nefrótica de herança autossômica dominante, denominada atualmente de glomerulosclerose segmentar e focal tipo 1. Este gene foi mapeado no cromossomo 19q13 e codifica a  $\alpha$ -actinina-4, uma proteína que entrecruza os filamentos de F-actina nos pedicelos. Supõe-se que a proteína mutante desenvolva maior afinidade pela F-actina e, dessa forma, cause a desregulação na formação dos filamentos de actina no podócito, passo crucial para o funcionamento correto do diafragma da fenda. Outro possível mecanismo patogênico é a degradação acelerada da proteína defeituosa no proteossomo, com o mesmo resultado sobre o citoesqueleto podocitário<sup>7</sup>. O fato interessante é que, embora seja encontrada em expressão variada por todo corpo, os efeitos das mutações dessa proteína foram observados apenas no rim<sup>8</sup>. Estima-se que as variações genéticas de *ACTN4* são responsáveis por cerca de 4% das glomeruloscleroses segmentar e focal familiares e menos de 1% dos casos esporádicos.

A doença geralmente se inicia na adolescência ou precocemente na fase adulta, com quadro de síndrome nefrótica resistente a corticoides e progride de forma lenta para a doença renal crônica terminal. A lesão histopatológica mais encontrada é a glomerulosclerose segmentar e focal clássica, mas há relato de um caso com a variante colapsante associada com progressão rápida da doença<sup>9</sup>.

Por mutação do gene *TRPC6*/canal de cálcio com potencial de receptor transitório (glomerulosclerose segmentar e focal tipo 2) – o gene *TRPC6* localiza-se no cromossomo 11q e codifica a *TRPC6*, cuja sigla significa que essa proteína é o membro 6 da subfamília C da grande família de canais de cálcio com potencial de receptor transitório (TRP). Essa proteína é implicada em várias funções biológicas, mas principalmente na homeostase de íons intracelulares e da concentração de cálcio dentro da célula. A *TRPC6* foi localizada no podócito precisamente fazendo parte do complexo multiproteico do diafragma da fenda, no qual provavelmente está envolvida com a sinalização gerada naquela estrutura podocitária, transmitindo informação do microambiente para dentro do podócito. Dessa forma, ela pode agir como um sensor de alterações rápidas ocorridas no ambiente e facilitar a adaptação adequada do podócito. Na realidade, verificou-se de forma concreta que ela atua como um sensor mecânico, respondendo ao estiramento da membrana plasmática. Além disso, a mutação de *TRPC6* aumentou sua expressão na membrana plasmática, sugerindo que a entrada de cálcio extracelular na célula possa estar aumentada. Entretanto, nem todos os estudos acharam amplitude de corrente de cálcio aumentada, sugerindo que outros mecanismos podem ser responsáveis pela doença, entre eles, alterações na interação com os outros componentes do diafragma da fenda. Inclusive, a interação de *TRPC6* com a podocina já foi relatada, na qual parece promover a facilitação da sua atividade como canal iônico.

O primeiro relato de mutação de *TRPC6* como causa de glomerulosclerose segmentar e focal familiar se deu há cerca de 10 anos, e foi confirmado em estudo com amplo *pedigree* originário da Nova Zelândia<sup>10,11</sup>. Logo depois, novos casos foram relatados com famílias não relacionadas e com ancestrais diferentes<sup>12</sup>. A herança dessa condição é autossômica dominante e os aspectos clínicos são relativamente homogêneos, com aparecimento de proteinúria nefrótica entre a terceira e a quarta décadas de vida. Cerca de 60% das pessoas afetadas progridem para doença renal crônica terminal em 10 anos de diagnóstico. Até o momento, não foi relatada recidiva da proteinúria nos pacientes transplantados.

Por mutação do gene *WT1*/tumor de Wilms 1: síndrome de Denys-Drash e síndrome de Frasier – o gene *WT1*, inicialmente relatado como um gene supressor de tumor, codifica um fator de transcrição cuja expressão regulada é de grande importância para o desenvolvimento normal do rim e da genitália. Além disso, ele controla a expressão de vários genes cruciais para o podócito, incluindo os genes da nefrina e da podocina. Assim, sua correta expressão espacial e temporal é indispensável para a indução e a manutenção do fenótipo diferenciado do podócito. Este gene localiza-se no cromossomo 11p13 e ocupa cerca de 50kb do DNA genômico, sendo constituído de 10 éxons, codificando uma proteína com quatro domínios “dedo-de-zinco” do tipo Kruppel na porção carboxiterminal. Na realidade, existem dois processamen-



ros alternativos desse gene que dão origem a quatro diferentes isoformas da proteína. A relevância da relação entre as isoformas foi recentemente observada em experimentos com camundongos. Animais heterozigóticos com redução da capacidade de expressar a isoforma +KTS desenvolviam glomerulosclerose segmentar e focal, enquanto os homozigóticos com ausência desta isoforma apresentavam completa reversão sexual XY<sup>13</sup>.

As mutações de WT1 dão origem a várias doenças. No tumor de Wilms, o tumor sólido mais comum na infância, são encontradas mutações homozigóticas ou heterozigóticas desse gene em 10 a 15% dos casos. Encontram-se também mutações de WT1 nas síndromes WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitourinárias e retardo mental), de Frasier e de Denys-Drash.

A síndrome de Frasier resulta de uma mutação pontual heterozigótica no sítio doador do íntron 9, resultando na perda da isoforma contendo os peptídeos lisina, treonina e serina (isoforma +KTS) de um alelo. Há, então, diminuição da quantidade de WT1 +KTS, e essa alteração nas razões das isoformas acarreta as anormalidades graves de desenvolvimento observadas nesta síndrome. As pessoas afetadas apresentam doença renal representada por síndrome nefrótica resistente a corticoide com início na infância tardia e que progride para doença renal crônica terminal na segunda ou terceira décadas de vida, pseudo-hermafroditismo masculino (genitália externa feminina, gônadas reduzidas e cariótipo XY) e alto risco para gonadoblastomas. O padrão histopatológico da lesão renal é de glomerulosclerose segmentar e focal.

A síndrome de Denys-Drash está geralmente associada com mutações pontuais heterozigóticas no domínio "dedo-de-zinco", mas elas podem distribuir-se ao longo de todo o gene WT1. Ela se manifesta clinicamente como síndrome nefrótica de aparecimento precoce e com progressão para doença renal crônica nos primeiros três anos de vida. Os pacientes também apresentam condições intersexuais, e a disgenesia gonadal com pseudo-hermafroditismo é a mais comum. Além disso, há maior propensão ao desenvolvimento de tumor de Wilms. A lesão histopatológica predominantemente descrita é a esclerose mesangial difusa.

### SÍNDROME DE PIERSON

As lamininas constituem uma grande família de glicoproteínas heterotriméricas extracelulares que se entrelaçam em padrão cruciforme em variadas composições de cadeias  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Elas desempenham relevante papel na adesão, migração, proliferação e diferenciação celular. O padrão de expressão espaço temporal de algumas lamininas é diferente em vários tecidos e durante o desenvolvimento, um fator a mais que contribui para a heterogeneidade das membranas basais. No caso específico da membrana basal glomerular, existe uma forma fetal, a laminina-10, formada pelas cadeias  $\alpha5:\beta1:\gamma1$ , que é substituída na fase pós-natal pela forma adulta, a laminina-11, composta pelas cadeias  $\alpha5:\beta2:\gamma1$ , a qual é

de suma importância para a ancoragem e diferenciação do podócito. Distúrbio nessa transição resulta em síndrome nefrótica grave, sugerindo um papel relevante desta proteína na filtração glomerular normal<sup>14</sup>. A laminina-11 também é encontrada em grande quantidade na retina, cápsula do cristalino e nas sinapses neuromusculares. Mutações nas cadeias componentes dessa proteína podem resultar em sua disfunção e originar doenças, como a síndrome de Pierson.

A síndrome de Pierson é causada por mutação no gene LAMB2, localizado no cromossomo 3p21, que codifica a cadeia  $\beta2$  da laminina-11. Ela é uma doença de herança autossômica recessiva que se manifesta clinicamente por proteinúria maciça ainda em fase intrauterina ou nos primeiros três meses de vida. Outros aspectos clínicos associados são microcoria, cristalino de formato anormal e catarata. A progressão da doença é rápida com doença renal crônica terminal antes do primeiro ano de vida<sup>15</sup>. Os pacientes que sobrevivem a infância desenvolvem cegueira e graves déficits neurológicos<sup>16</sup>. A lesão histopatológica renal é descrita como esclerose mesangial difusa.

### DISPLASIA IMUNO-ÓSSEA DE SCHIMKE

A displasia imuno-óssea de Schimke foi descrita em 1974 por Schimke *et al*<sup>7</sup> como uma mucopolissacaridose, sendo retirada posteriormente dessa categoria por não haver sido confirmada a mucopolissacaridúria. Apenas em 2002 identificou-se que mutações no gene SMARCA1 (*SWI/SNF2 related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1*) eram responsáveis por essa síndrome e que os indivíduos com mutações nos dois alelos apresentavam maior gravidade. A proteína codificada por esse gene participa da reestruturação do nucleossomo de DNA que geralmente acontece após replicação, recombinação, metilação e reparo do DNA, e a condição caracteriza-se por apresentar herança autossômica recessiva<sup>18</sup>.

Essa doença manifesta-se de forma heterogênea do ponto de vista clínico, com gravidade variável, podendo iniciar-se precocemente e ser fatal nos primeiros anos de vida ou apresentar formas mais leves com início na primeira década de vida e sobrevivência até depois da segunda década. O espectro patológico dessa entidade caracteriza-se por quadro de displasia espôndilo-epifisária, acarretando atraso do crescimento, imunidade celular comprometida, nefropatia progressiva, até doença renal crônica terminal, máculas hiperpigmentadas e dismorfismo facial. Metade dos pacientes afetados também desenvolve hipotireoidismo e isquemia cerebral transitória e 10% podem apresentar falência da medula óssea. A lesão renal é a glomerulosclerose segmentar e focal que evolui para doença renal crônica terminal<sup>19</sup>.

### NEFRITES HEREDITÁRIAS

Além do grupo de doenças que se apresenta mais comumente como síndrome nefrótica, algumas outras condições se destacam entre as glomerulopatias hereditárias: a

Quadro 36.2 – Nefrites hereditárias caracterizadas por mutações nos genes do colágeno tipo IV e as mutações identificadas.

Nefropatias	Mutações genéticas identificadas	OMIM	Locus
Doença de membrana fina	COL4A3 COL4A4	#141200	2q36-q37
Síndrome de Alport autossômica recessiva	COL4A3 COL4A4	#203780	2q36-q37
Síndrome de Alport autossômica dominante	COL4A3 COL4A4	%104200	
Síndrome de Alport ligada ao X	COL4A5 COL4A6	#301050	Xq22.3

doença de membrana fina e na síndrome de Alport (tanto ligada ao X, como autossômica – recessiva ou dominante). As mutações genéticas responsáveis por suas anormalidades fenotípicas já foram caracterizadas, como se pode ver em detalhes no quadro 36.2.

Para melhor compreensão do que acontece neste grupo de doenças, vale relembrar alguns aspectos referentes à estrutura das cadeias alfa ( $\alpha$ ) do colágeno tipo IV. Seis cadeias alfa distintas ficam arranjadas em três protômeros helicoidais triplos, compostos por cadeias diferentes. Cada protômero tem um domínio helicoidal triplo 7S na porção N-terminal; um domínio colágeno longo, helicoidal triplo no meio da molécula; e um domínio não colágeno (NC1) na porção C-terminal. O protômero  $\alpha 1$ ,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  é encontrado em todas as membranas basais, enquanto os protômeros  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  e  $\alpha 5$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$  encontram-se distribuídos de forma diferenciada em vários tecidos. Essa distribuição heterogênea provavelmente se responsabiliza pela variedade de síndromes clínicas de superposição associadas com mutações em diferentes cadeias.

O colágeno tipo IV é um componente importante e essencial de todas as membranas basais. Seis isoformas,  $\alpha 1$  a  $\alpha 6$ , são codificadas pelos genes COL4A1 a COL4A6. O colágeno tipo IV da membrana basal glomerular é predominantemente composto de cadeias  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  e  $\alpha 5$ . As mutações do COL4A5 que mais comumente são encontradas na síndrome de Alport usualmente resultam na perda de todas três dessas cadeias, que são substituídas pelas cadeias  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ . Na membrana basal glomerular, esta compensação mostra-se inadequada, porque ocorre perda progressiva da função renal. Surdez neurosensorial progressiva e anormalidades oculares da síndrome de Alport podem ser atribuídas à falha similar em uma rede do colágeno tipo IV que contém  $\alpha 5$ . A cadeia  $\alpha 5$  é expressa em outras localizações, incluindo a membrana basal alveolar, na qual a ausência de  $\alpha 5$ , e consequentemente de outras isoformas tecido-específicas, não parece ter efeitos deletérios. Coexpressa-se com a cadeia  $\alpha 6$  em membrana basal epidérmica, um fato que é útil do ponto de vista diagnóstico. Em uma minoria, o fenótipo de Alport pode ser causado por mutações, usualmente recessivas, nos genes COL4A3 e COL4A4 no cromossomo 2<sup>o</sup>.

Neste ponto, é importante reforçar que, após o transplante renal em paciente com síndrome de Alport,

as cadeias  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  e  $\alpha 5$  na membrana basal glomerular do enxerto podem ser identificadas como estranhas para o sistema imune do novo hospedeiro.

### SÍNDROME DE ALPORT

No passado, a denominação “nefrite hereditária” dizia respeito eminentemente à doença de Alport; hoje, com o conhecimento sobre a natureza hereditária de diversas doenças glomerulares, seria melhor evitar tal sinonímia.

A síndrome de Alport é uma doença renal hereditária rara causada por um defeito nos genes que codificam a cadeia  $\alpha 5$  do colágeno tipo IV. Por causa disso, falta um componente da membrana basal glomerular. Esse distúrbio apresenta-se clinicamente de forma variável, o que provavelmente reflete a complexidade genética envolvida nessas doenças.

A maior parte dos casos é ligada ao X; a herança autossômica recessiva ocorre em 5% dos casos, e a autossômica dominante, em umas poucas famílias.

A síndrome de Alport ligada ao X é causada tipicamente por mutações na cadeia  $\alpha 5$  do colágeno tipo IV (COL4A5). Por outro lado, a síndrome de Alport autossômica, que pode ser herdada tanto de maneira recessiva quanto dominante, é o resultado de defeitos nos genes que codificam quer as subunidades  $\alpha 3$  (COL4A3) quer  $\alpha 4$  (COL4A4) do colágeno tipo IV.

A primeira manifestação da doença é a hematúria microscópica, ocasionalmente macroscópica.

A síndrome de Alport predomina em homens. Os indivíduos do sexo masculino afetados classicamente apresentam hematúria dismórfica, proteinúria (em geral de 1-2g/dia), perda progressiva de função rumo à insuficiência renal e surdez neurosensorial. A surdez é descrita em aproximadamente 55% dos pacientes.

Algumas vezes, outras condições associadas são observadas nesta síndrome, como *lenticonus* da cápsula anterior do cristalino, retinopatia e leiomiomatose.

Os indivíduos do sexo feminino, que integram famílias com síndrome de Alport e são heterozigóticas, podem ter hematúria microscópica intermitente ou persistente, sem outras manifestações de doença renal; cerca de 10% das mulheres heterozigóticas não apresentam hematúria. Proteinúria e hipertensão arterial são incomuns.

O prognóstico geralmente é bom para as meninas e mulheres afetadas, mas a doença renal crônica terminal

vem a desenvolver-se em algumas mulheres. Nesses casos, hematuria macroscópica na infância, proteinúria de nível nefrótico e espessamento da membrana basal glomerular (à microscopia eletrônica) estão associados com a nefrite de curso progressivo. A perda de audição e o *lenticonus*, embora raros, também estão associados com evolução ruim nas mulheres heterozigóticas. A gravidez não parece ter um efeito adverso sobre a função renal em pacientes com doença renal leve, mas pode acelerar o declínio na função renal naquelas com doença grave.

A definição histológica em caso de doença de Alport faz-se por meio da documentação de anormalidades características à microscopia eletrônica.

Como será discutido a seguir, o adelgaçamento da membrana basal glomerular é a única anormalidade morfológica nos rins de pacientes com nefropatia de membrana fina<sup>21</sup>. No entanto, esta alteração também é encontrada na síndrome de Alport e pode ser o único achado numa fase precoce da doença e em mulheres carreadoras da forma ligada ao X (mas elas também podem apresentar áreas de desdobramento e espessamento da membrana basal, que não ocorrem na nefropatia de membrana fina).

O tratamento limita-se às medidas gerais de suporte e renoproteção. Não se faz imunossupressão nessa doença.

#### NEFROPATIA DE MEMBRANA FINA

A nefropatia de membrana fina também é conhecida como doença de membrana fina, "hematuria familiar benigna", "hematuria persistente benigna" e "hematuria essencial benigna". Os dois primeiros termos refletem a anormalidade ultraestrutural subjacente, e os demais, a presença de hematuria aliada à natureza familiar da doença ou às características da sua evolução usual<sup>20</sup>. Acomete os sexos na razão feminino/masculino de 1,6. Não é possível estimar sua prevalência com maior precisão pelo fato de que a biópsia da hematuria isolada não vem sendo realizada de rotina por grande parte dos nefrologistas, mas é provável que a nefropatia de membrana fina ocorra em cerca de 1% da população geral<sup>22</sup>.

Trata-se de herança autossômica dominante e, como no caso da síndrome de Alport, é causada por mutações no gene do colágeno tipo IV, mas neste caso nas cadeias  $\alpha 3$  e  $\alpha 4$ .

Cerca de 40% das famílias com nefropatia de membrana fina apresentam hematuria que segrega com o *locus* COL4A3/COL4A4 e muitas mutações COL4A3 e COL4A4 têm sido descritas. Esses genes também estão afetados na síndrome de Alport autossômica recessiva e pelo menos alguns casos da nefropatia de membrana fina representam o estado de carreador dessa condição. O encontro de famílias com nefropatia de membrana fina, nas quais a hematuria não segrega com o *locus* COL4A3/COL4A4, pode ser explicado como mutações *de novo*, penetrância incompleta da hematuria, hematuria coincidente em membros da família sem mutações em COL4A3 ou COL4A4, e por um novo *locus* gênico para nefropatia de membrana fina<sup>23</sup>. A síndrome de Alport ligada ao X é

muito menos comum do que a nefropatia de membrana fina e pode, frequentemente, ser identificada em membros da família por meio de suas características clínicas típicas (incluindo retinopatia), histológicas como membrana basal glomerular lamelada sem as cadeias do colágeno tipo IV  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  e  $\alpha 5$  e estudos de ligação gênica ou a demonstração de uma mutação do COL4A5<sup>23</sup>.

A detecção de mutação não é usada de forma rotineira para o diagnóstico de nefropatia de membrana fina.

A maior parte dos indivíduos com nefropatia de membrana fina apresenta hematuria persistente e proteinúria de pequena monta, função renal normal e curso usualmente benigno<sup>23-29</sup>. Frequentemente, outro membro da família tem hematuria, mas não síndrome de Alport ligada ao X ou insuficiência renal.

Em outras palavras, hematuria de natureza dismórfica é a principal manifestação na apresentação da doença; cilindros hemáticos são por vezes observados.

Proteinúria pode estar presente e usualmente é menor do que 500mg/dia. O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica é incomum. Não existem manifestações extrarrenais e insuficiência renal raramente acontece<sup>30</sup>.

Ainda assim, alguns adultos com nefropatia de membrana fina têm proteinúria superior a 500mg/dia ou perda de função renal. Tal achado é mais comum em séries que se baseiam na avaliação de pacientes hospitalizados submetidos à biópsia do que em membros afetados e não investigados de famílias com a doença. A causa do desenvolvimento de déficit de função renal na nefropatia de membrana fina usualmente não vem a ser estabelecida, mas considera-se a possibilidade de ser determinada por outras nefropatias. Vale lembrar que a nefropatia de membrana fina, com frequência, associa-se a outras glomerulonefrites (por exemplo, glomeruloesclerose segmentar e focal em pelo menos 5% dos casos e nefropatia por IgA)<sup>30</sup>.

O diagnóstico, de modo geral, baseia-se na combinação de hematuria e alterações características à biópsia renal, reforçado pelo achado de hematuria em múltiplos membros da família sem história de doença renal crônica terminal.

Alguns consideram que a biópsia renal deve ser feita em caso de suspeita de nefropatia de membrana fina quando as manifestações são atípicas ou não se pode excluir clinicamente nefropatia por IgA ou síndrome de Alport ligada ao X.

É necessário dizer que a síndrome de Alport e a nefropatia de membrana fina têm prognósticos diferentes, de modo que pode ser importante fazer o diagnóstico diferencial entre as duas condições. Como a perda da audição, *lenticonus* e retinopatia são encontradas em menos de 10% das mulheres carreadoras da síndrome de Alport. É difícil distinguir nefropatia de membrana fina e síndrome de Alport com base apenas nas manifestações clínicas em mulheres que têm hematuria como única alteração clínica<sup>31,32</sup>.

A membrana basal glomerular mostra-se adelgada de forma uniforme, no exame ultraestrutural, tendo



aproximadamente metade da sua espessura normal e é esta característica que define o diagnóstico. Aqui não são observados espessamento e lamelações da membrana basal glomerular, como na síndrome de Alport. A microscopia óptica pode apresentar-se normal ou revelar discreto aumento do mesângio. A microscopia de imunofluorescência é usualmente negativa para imunoglobulinas e complemento; depósitos granulares de C3 podem ser observados ocasionalmente; quando disponível, evidencia-se coloração linear para as cadeias  $\alpha 3$ - $\alpha 5$  do colágeno tipo IV.

Não existem diretrizes baseadas em evidências para a condução dos casos de nefropatia de membrana fina, assim, uma vez feito o diagnóstico, de modo geral passa-se a acompanhar o paciente periodicamente, dando atenção ao eventual surgimento de hipertensão, proteinúria ou déficit de função renal. Não há como identificar quem poderá evoluir com perda de função renal por ocasião da apresentação da doença; mas, na evolução, os fatores de risco devem ser objeto de intervenção e seguimento mais próximo: proteinúria superior a 500mg/dia, hipertensão e déficit de função renal. Além disso, os familiares de pacientes com nefropatia de membrana fina devem fazer exame para pesquisa de hematúria.

Como no caso da síndrome de Alport, o tratamento corresponde às medidas de suporte e renoproteção (dieta, controle da hipertensão, bloqueio do sistema renina-angiotensina em caso de proteinúria e/ou hipertensão)<sup>22,33</sup>.

## OUTRAS NEFRITES HEREDITÁRIAS

Nefrites hereditárias ainda mais infrequentes são as síndromes unha-patela, de Epstein e de Fechtner, cujas mutações genéticas são apresentadas no quadro 36.3.

### SÍNDROME UNHA-PATELA

Também conhecida como onico-osteodisplasia hereditária ou onico-osteodisplasia, a síndrome unha-patela é uma entidade rara, autossômica dominante, descrita em aproximadamente 1/50.000 indivíduos. Ela se caracteriza por patelas hipoplásticas ou inexistentes, unhas distróficas, displasia dos joelhos e cristas ílfacas. Com menor frequência, observam-se lesões renais e oculares.

O gene anormal nesta síndrome está localizado na extremidade distal do braço longo do cromossomo 9. Foi demonstrado que mutações no gene humano LMX1B são responsáveis pela síndrome unha-patela. O envolvi-

mento renal ocorre em 30-60% dos pacientes e apresenta-se como proteinúria e/ou hematúria microscópica, edema e hipertensão arterial. Síndrome nefrótica instala-se em menos de 20% dos pacientes, e insuficiência renal terminal, em cerca de 10%<sup>34</sup>. Alguns pacientes desenvolvem glaucoma de início na idade adulta.

LMX1B está envolvido na diferenciação de estruturas do olho anterior, formação de membrana basal glomerular nos rins e desenvolvimento do esqueleto, além de ações sobre estruturas do sistema nervoso<sup>35</sup>.

O LMX1B expressa-se na vida pós-natal nos podócitos, sugerindo que tem um papel regulador nesta célula. A doença renal parece ocorrer mais frequentemente em algumas famílias com síndrome unha-patela, mas não segrega com nenhum tipo ou localização particular de mutação. São observados dois padrões de nefropatia na síndrome unha-patela. O desenvolvimento de insuficiência renal sintomática é raro neste grupo; proteinúria está presente em aproximadamente um terço dos casos. Apenas cerca de 5-10% dos indivíduos com síndrome unha-patela desenvolvem proteinúria de nível nefrótico, quando crianças ou adultos jovens, e progridem para a fase terminal ao longo de períodos de tempo variáveis. Talvez este comportamento reflita os efeitos de uma disfunção mais global dos podócitos, possivelmente devido à combinação de uma mutação no LMX1B com um polimorfismo em outros aspectos inócuo ou uma mutação envolvendo quaisquer dos vários genes expressos em podócitos (por exemplo, NPHS2 e CD2AP), cuja transcrição é regulada pelo LMX1B<sup>36</sup>.

### SÍNDROMES MYHIIA

As doenças hereditárias MYH9-relacionadas são macrotrombocitopenias autossômicas dominantes, causadas por mutações no gene MYH9. Este gene codifica a cadeia pesada II A da miosina não muscular (*nonmuscle myosin heavy chain II A, NMMHC-IIA*). De acordo com estudo de 2003 de Seri *et al*, alterações urinárias, como hematúria e proteinúria, afetam não apenas os indivíduos para os quais inicialmente se estabeleceu o diagnóstico de síndrome de Fechtner (também conhecida como síndrome Alport-símile) e de Epstein, mas também para aqueles com anomalia de May-Hegglin e síndrome de Sebastian. Esses achados são sugestivos de que essas quatro condições não são de fato entidades distintas, mas uma desordem única com um espectro clínico contínuo, que abrange desde formas leves, que se manifestam por macrotrombocitopenia com inclusões leucocitárias, até formas graves, complicadas por perda de audição, cata-

Quadro 36.3 – Outras nefrites hereditárias e as mutações genéticas identificadas.

Nefropatias	Mutações genéticas identificadas	OMIM	Locus
Síndrome unha-patela	LMX1B	#161200	9q34.1
Síndromes MYHIIA			
Síndrome de Epstein	MYH9	#153650	22q11.2
Síndrome de Fechtner	MYH9	#153640	22q11.2

OMIM = herança mendeliana humana *online*.



rata e insuficiência renal, e identifica todos os pacientes com risco de desenvolverem distúrbios renais, auditivos ou visuais<sup>37</sup>.

Pecci *et al* mostraram que o bloqueio do sistema renina-angiotensina é efetivo na redução da proteinúria de pacientes com nefropatia progressiva causada por mutações MYH9, em especial na síndrome de Fechtner-Epstein<sup>34</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As síndromes descritas acima não abrangem todo o universo das glomerulopatias familiares. Em algumas dessas entidades clínicas, o gene comprometido ainda permanece desconhecido, tais como na síndrome de Galloway-Mowat ou na glomerulopatia familiar com predominância de depósitos de fibronectina. De qualquer forma, as ferramentas de pesquisa genética continuam progredindo e os estudos, principalmente no que concerne à biologia do podócito, irão gradativamente elucidar as bases genéticas daquelas doenças. O prognóstico para as pessoas afetadas provavelmente não se alterará substancialmente em futuro próximo, porquanto o tratamento convencional com imunossuppressores provavelmente não surte efeito em doenças mendelianas clássicas para as quais somente o transplante renal tem eficácia. No entanto, o entendimento dos mecanismos genéticos subjacentes a essas doenças possibilita abordagens preventivas, como o aconselhamento genético, ou até testes genéticos prévios para doadores renais para detectar mutações heterozigóticas em genes implicados nessas doenças. Por fim, com a compreensão maior das causas genéticas das glomerulopatias, podemos conjeturar esperançosamente no desenvolvimento de novas terapias geneticamente talhadas para os pacientes afetados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vernier RL, Brunson J, Good RA. Studies on familial nephrosis. I. Clinical and pathologic study of four cases in a single family. *AMA J Dis Child* 1957; 93: 469-485.
2. Huttunen NP, Hallman N, Rapola J. Glomerular basement membrane antigens in congenital and acquired nephrotic syndrome in childhood. *Nephron* 1976; 16: 401-414.
3. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M *et al*. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-582.
4. Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P *et al*. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 51-61.
5. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 2005; 57 (5 Pt 2): 54R-61R.
6. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S *et al*. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 541-552.
7. Moller CC, Pollak MR, Reiser J. The genetic basis of human glomerular disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 166-173.
8. Kaplan JM, Kim SH, North KN *et al*. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251-256.
9. Choi HJ, Lee BH, Cho HY *et al*. Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 834-838.
10. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL *et al*. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999; 58: 113-120.
11. 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.
12. Reiser J, Polu KR, Moller CC *et al*. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005; 37: 739-744.
13. Hammes A, Guo JK, Lutsch G *et al*. Two splice variants of the Wilms' tumor 1 gene have distinct functions during sex determination and nephron formation. *Cell* 2001; 106: 319-329.
14. Miner JH, Patton BL. Laminin-11. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 811-816.
15. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V *et al*. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 1008-1012.
16. Wuhl E, Kogan J, Zurowska A *et al*. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 311-319.
17. Schimke RN, Norton WA, King CA, Martin NL. Chondroitin-6-sulfate mucopolysaccharidosis in conjunction with lymphopenia, defective cellular immunity and the nephrotic syndrome. *Birth Defects Orig Art Series* 1974; 10: 258-266.
18. Boerkoel CF, Takashima H, John J *et al*. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet* 2002; 30: 215-220.
19. Lou S, Lamfers P, McGuire N, Boerkoel CF. Longevity in Schimke immuno-osseous dysplasia. *J Med Genet* 2002; 39: 922-925.
20. Brainwood D, Kashtan C, Gubler MC, Turner AN. Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 53: 762-766.
21. Buzza M, Wilson D, Savage J. Segregation of hematuria in thin basement membrane disease with haplotypes at the loci for Alport syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 1670-1676.
22. Abe S, Amagasaki Y, Iyori S *et al*. Thin basement membrane syndrome in adults. *J Clin Pathol* 1987; 40: 318-322.
23. Savage J, Buzza M, Dagher H. Haematuria in asymptomatic individuals. *BMJ* 2001; 322: 942-943.
24. Piqueras AI, White RH, Raafat F *et al*. Renal biopsy diagnosis in children presenting with haematuria. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 386-391.
25. Roth KS, Amaker BH, Chan JC. Pediatric hematuria and thin basement membrane nephropathy: what is it and what does it mean? *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 607-913.
26. Coleman M, Haynes WD, Dimopoulos P *et al*. Glomerular basement membrane abnormalities associated with apparently idiopathic hematuria: ultrastructural morphometric analysis. *Hum Pathol* 1986; 17: 1022-1030.
27. Goel S, Davenport A, Goode NP *et al*. Clinical features and outcome of patients with thin and ultrathin glomerular membranes. *QJM* 1995; 88: 785-793.
28. Lanteri M, Wilson D, Savage J. Clinical features in two patients with IgA glomerulonephritis and thin-basement-membrane disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 791-793.
29. Nieuwhof CM, de Heer F, de Leeuw P, van Breda Vriesman PJ. Thin GBM nephropathy: premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1596-1601.
30. Aarons I, Smith PS, Davies RA *et al*. Thin membrane nephropathy: a clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 1989; 32: 151-158.
31. Perry GJ, George CR, Field MJ *et al*. Thin-membrane nephropathy- $\alpha$  common cause of glomerular haematuria. *Med J Aust* 1989; 151: 638-642.

32. Onetti Muda A, Feriozzi S, Pecci G *et al.* Benign familial hematuria: a clinical and histological study. *Contrib Nephrol* 1990; 80: 95-100.
33. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ *et al.* Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 14-18.
34. Pecci A, Granata A, Fiore CE, Balduini CL. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2690-2692.
35. Dai JX, Johnson RL, Ding YQ. Manifold functions of the nail-patella syndrome gene *Lmx1b* in vertebrate development. *Dev Growth Differ* 2009; 51: 241-250.
36. Lemley KV. Kidney disease in nail-patella syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2345-2354.
37. Seri M, Pecci A, Di Bari F *et al.* MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 203-215.

# INIBIÇÃO DA LIBERAÇÃO DE RENINA DAS CÉLULAS DO APARELHO JUSTAGLOMERULAR PELO SOTALOL E PELO ALISQUIRENO

Jenner Cruz  
Silvana Kesrouani  
Rui Alberto Gomes



## INTRODUÇÃO

Descreveremos os principais acontecimentos que conduziram à descoberta dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e caliceína-cinina, os meios de liberação da renina das células do aparelho justaglomerular e nossa experiência com o sotalol, um betabloqueador, e o alisquireno, um inibidor da renina, em impedir essa liberação.

## RENINA

A renina é uma enzima cujo nome e existência foram dados por Tigerstedt e Bergmann<sup>1</sup>, em 1898, quando demonstraram que extratos salinos do córtex de rins de coelhos eram hipertensores.

Goldblatt *et al*<sup>2</sup> publicaram em 1934 a conclusão de seus estudos demonstrando que a constrição da artéria renal de um lado, com a remoção do rim oposto, em cães e em outros animais, produzia hipertensão persistentemente elevada. Esse estudo reforçou a ideia do possível papel dos rins na gênese da hipertensão essencial.

A renina é secretada e armazenada nas células granulares do aparelho justaglomerular<sup>3</sup>, como foi sugerido, pela primeira vez, por Goormaghtigh<sup>4</sup>. Essas células ficam cercadas pelas células musculares lisas das arteríolas aferentes das quais são originárias<sup>5</sup>. A renina é sintetizada em uma forma inativa, pré-pró-renina, que se transforma em outra substância inativa, a pró-renina, e finalmente na renina<sup>3</sup>.

A renina também é formada nas glândulas submandibulares, fígado, cérebro, próstata, testículos, ovário, baço, pituitária, timo e pulmões. Porém, parece que toda renina circulante é de origem renal<sup>3</sup>.

## SISTEMA

### RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Em 1939, Braun-Menéndez *et al*<sup>6-8</sup> na Argentina, em trabalho iniciado em 1936, e Page e Helmer em 1940<sup>9</sup>, nos Estados Unidos, relataram que a renina era uma enzima que atuava em um substrato plasmático proteico, catalisando a formação de um peptídeo, que foi denominado hipertensina pelos primeiros e angiotonina pelos últimos. Esses dois nomes persistiram por quase 20 anos, até que em 1958, por comum acordo, denominaram a substância pressora de angiotensina e o substrato plasmático de angiotensinogênio<sup>10</sup>. Na década de 1950, foram reconhecidas duas formas de angiotensina: um decapeptídeo (angiotensina I) e um octapeptídeo (angiotensina II), formado pela clivagem proteolítica por uma enzima denominada enzima conversora da angiotensina, sendo o octapeptídeo o mais ativo<sup>11</sup>. A primeira tentativa para dosar a angiotensina no sangue foi feita por Skeggs *et al* em 1952<sup>12</sup> e a angiotensina II foi sintetizada por Schwyzer *et al*<sup>13</sup> e Schwarz *et al*<sup>14,15</sup> em 1957.

O octapeptídeo angiotensina II pode ser degradado por proteólise ou agir ligando-se a dois receptores<sup>16</sup>, denominados AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub><sup>17</sup>.

A maior parte dos efeitos biológicos da angiotensina II é mediada pela sua ligação com o receptor AT<sub>1</sub>, enquanto os papéis funcionais da sua ligação ao receptor AT<sub>2</sub> são mal definidos, mas exercem papel antiproliferativo, pró-aptóico, vasodilatador e anti-hipertensivo<sup>18</sup>, entretanto a ativação do receptor AT<sub>2</sub> pela angiotensina II pode contribuir para a fibrose cardíaca e hipertrofia do ventrículo esquerdo<sup>19</sup>.

Em 1958, Gross<sup>20</sup> sugeriu que o sistema renina-angiotensina seria um dos principais responsáveis pela regulação da secreção de aldosterona.

Outras angiotensinas são conhecidas, obtidas por degradação das angiotensinas I e II por enzimas proteolíticas, denominadas angiotensinases, como a angiotensina (1-7), a angiotensina II (1-8), a angiotensina (1-9), a angiotensina III (2-8), a angiotensina (2-10) e a angiotensina IV (3-8)<sup>21-24</sup>.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA LOCAL

Além desse sistema clássico, porém, há outro, local ou tecidual, que é dividido em sistema renina-angiotensina local extrínseco e intrínseco.

O sistema extrínseco está presente na face luminal das células vasculares endoteliais, e neste caso, a formação de angiotensina I a partir do angiotensinogênio faz-se na superfície da parede dos vasos sanguíneos e não na circulação, como ocorre em muitos leitos vasculares<sup>25-27</sup>.

O sistema intrínseco está presente em vários tecidos, como no cérebro, pituitária, vasos sanguíneos, coração, rins e suprarenais, capazes de expressar o RNA mensageiro para renina, angiotensinogênio e enzima conversora da angiotensina. Pode-se obter renina, angiotensinogênio, enzima conversora da angiotensina e angiotensinas I, II e III em culturas de células desses tecidos<sup>28-30</sup>.

Esse sistema é importante para as funções vascular, cardíaca e renal.

## SISTEMA CALICREÍNA-CININA

Em 1903, Abelous e Bardier foram os primeiros a chamar a atenção que havia uma substância hipotensora na urina humana<sup>31</sup>. Em outro estudo, em 1920, Pribram e Herrnhaiser descobriram que essa substância é retida por uma membrana dialisadora<sup>32</sup>. O Professor E. K. Frey, Chefe da Clínica Cirúrgica da *Medical Academy* de Dusseldorf e H. Kraut<sup>33-35</sup>, em 1928, confirmaram que essa substância era vasodilatadora e seria um hormônio regulador do balanço circulatório periférico. Como ela era encontrada no pâncreas, além da urina, foi por eles denominada calicreína, de *kallikréas*, pâncreas em grego<sup>36,37</sup>. Ela circularia no sangue circulante, combinada com um inativador, e seria eliminada na urina na forma ativa. Essa urina, quando injetada por via intravenosa em animal experimental, produzia queda da pressão e aumento na pressão de pulso<sup>34</sup>. Desde essa época já se sabia que ela podia também ser encontrada em outros tecidos como o cérebro, a pele, os pulmões e os músculos<sup>35,37</sup>. Mais recentemente, soube-se que no plasma ela circula em uma forma inativa denominada pré-calicreína<sup>38</sup>. Elliot e Nuzum, em 1934, consideraram que a calicreína estaria envolvida na gênese da hipertensão essencial<sup>39</sup>.

Existem duas calicreínas: uma glandular ou tecidual e outra plasmática. Elas são enzimas que agem gerando cininas e que são rapidamente destruídas por um grupo

de peptidases conhecido como cininases, classificadas em cininases I e II<sup>40</sup>, aminopeptidases e endopeptidases neutras<sup>41</sup>.

Ambas as calicreínas atuam sobre uma globulina- $\alpha_2$ , inativa do plasma, denominada cininogênio. Nos rins, o cininogênio é produzido pelas células principais dos ductos coletores renais, enquanto a calicreína tecidual renal liberada antes é produzida pelas células dos túbulos renais conectores<sup>42</sup>, de modo que o rim é a fonte de todo cininogênio encontrado na urina<sup>43</sup>.

A calicreína plasmática, também conhecida como fator de Fletcher, cinde o cininogênio em dois pontos (lisina-arginina e arginina-serina), transformando-o em um nonapeptídeo denominado bradicinina<sup>44</sup>. Esse nome foi criado por seus descobridores, Rocha e Silva *et al*<sup>45</sup>, em 1949, do grego *bradys* (lento) e *kinein* (mover), como uma globulina existente no veneno da cobra *Bothrops jararaca*. Deram esse nome porque essa substância era capaz de produzir um movimento lento do intestino. Embora tivesse algumas analogias, esse princípio seria diferente daquele descrito por Feldberg e Kellaway (SRS, *slowly reacting substance*)<sup>46,47</sup>, que também poderia ser obtida do baço de coelhos<sup>48</sup>. Rocha e Silva *et al* descreveram também a globulina da qual a bradicinina seria derivada, denominando-a bradicininogênio<sup>45</sup>, primeiro nome do cininogênio. Eles foram os primeiros a demonstrar que a renina é capaz de liberar a bradicinina, que a bradicinina é liberada quando o sangue coagula e que a bradicinina estaria implicada em várias formas de choque<sup>45</sup>. Vários anos após, verificou-se que a calicreína plasmática está intimamente implicada no sistema de coagulação sanguínea<sup>49,50</sup>.

A calicreína glandular também cinde o cininogênio em dois pontos (metionina-lisina e arginina-serina), transformando-o em um decapeptídeo ativo, lisil-bradicinina ou calidina, cujo último nome foi dado por Werle e Berek em 1948<sup>51</sup>.

Como foi descoberto depois de pouco tempo, a cininase II é a própria enzima conversora da angiotensina<sup>40</sup>; portanto, quando a angiotensina I se converte em angiotensina II, uma substância vasopressora, por ação da enzima conversora da angiotensina (ou cininase II), a bradicinina ou a calidina, substâncias vasodilatadoras, são degradadas e vice-versa.

A equipe de Ribeirão Preto e mais tarde na Inglaterra, em experiências feitas com veneno da *Bothrops jararaca*, lançaram as bases para a descoberta dos inibidores da enzima conversora da angiotensina<sup>52-54</sup>, medicamentos muito úteis no controle da hipertensão arterial e protetores do rim, do coração e dos vasos em geral.

Atualmente, o sistema calicreína-cinina é considerado um regulador das funções renal e cardiovascular, devendo agir em algumas doenças com ou sem hipertensão arterial. Para muitos pesquisadores, o efeito cardiovascular protetor dos inibidores da enzima conversora da angiotensina ou dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II é dependente da liberação da bradicinina<sup>55,56</sup>.



## SECREÇÃO DA RENINA

A secreção de renina pelas células do aparelho justaglomerular é controlada predominantemente por três vias, duas agindo localmente no rim e a terceira agindo por meio do sistema nervoso central, mediada pela liberação de norepinefrina de nervos noradrenérgicos renais<sup>21</sup>.

A primeira é a via da mácula densa<sup>37</sup>, localizada adjacente às células justaglomerulares e composta por células epiteliais especializadas, da parede da porção da alça cortical espessa ascendente de Henle que passa entre as arteríolas aferente e eferente dos glomérulos renais. A secreção de renina é influenciada pela alteração na reabsorção de NaCl: quando aumenta o influxo de NaCl por meio da mácula densa, a liberação de renina é inibida, e quando diminui, ela é estimulada<sup>57</sup>. Esse mecanismo é estimulado pela adenina e pelas prostaglandinas<sup>58</sup>.

A segunda via intrarrenal que controla a liberação de renina é por meio de barorreceptores intrarrenais<sup>2,59,60</sup>. O aumento ou a diminuição da pressão arterial nos capilares pré-glomerulares inibem ou estimulam, respectivamente, sua liberação.

O terceiro mecanismo faz-se por meio dos receptores beta-adrenérgicos, especificamente  $\beta_1$ <sup>61,62</sup>, sendo mediado pela liberação de norepinefrina de nervos simpáticos pós-ganglionares e ativação dos  $\beta$ -receptores das células justaglomerulares.

São descritas duas formas de *feedback*<sup>21</sup>:

**Short-loop negative feedback** – a maior formação de renina aumenta a criação da angiotensina II e esta estimula os receptores  $AT_1$  das células justaglomerulares a iniciarem a formação de renina.

**Long-loop negative feedback** – o aumento da pressão arterial inibe a liberação de renina ativando os  $\beta$ -receptores de alta pressão, estes reduzem o tônus do sistema nervoso simpático renal, provocando elevação da pressão dos capilares pré-glomerulares e diminuição da reabsorção de NaCl no túbulo proximal, o que aumentaria a liberação de NaCl pelas células da mácula densa.

## DROGAS BLOQUEADORES DA LIBERAÇÃO DE RENINA

Estudamos clinicamente dois grupos de drogas bloqueadoras da secreção de renina: o **sotalol**, um  $\beta$ -bloqueador  $\beta_1$ , não seletivo e sem atividade simpaticomimética intrínseca<sup>63</sup>, e o **alisquirreno**, primeiro membro de uma nova classe de drogas denominada inibidores da renina<sup>64</sup>.

## BETABLOQUEADORES: O SOTALOL

Em 1895, Oliver e Schäfer observaram pela primeira vez o efeito hipertensor de extratos das suprarrenais. Pouco tempo após, em 1899, Abel chamou epinefrina a esse princípio ativo, que foi sintetizado em 1931 por Stolz e Dakin, dando início ao estudo das drogas adrenérgicas<sup>65</sup>.

Sabia-se que várias drogas adrenérgicas, como a epinefrina e a norepinefrina, podiam causar ora uma contra-

ção, ora um relaxamento em determinado tecido, dependendo do lugar onde estavam sendo empregadas, da dose utilizada ou do agente que estava sendo testado. Coube a Ahlquist propor que nesses tecidos deveria haver mais de um receptor adrenérgico, denominando-os  $\alpha$  e  $\beta$ <sup>66</sup>.

A partir da segunda metade do século XX, as drogas  $\beta$ -adrenérgicas passaram a receber maior atenção por causa de sua utilidade no manejo das ocorrências cardiovasculares, como a hipertensão arterial, a *angina pectoris* e as arritmias cardíacas<sup>67,68</sup>. A primeira droga a produzir um bloqueio seletivo do receptor  $\beta$ -adrenérgico foi o dicloroisoproterenol<sup>68</sup>. Em 1967, os receptores  $\beta$  foram divididos em  $\beta_1$  e  $\beta_2$ <sup>70,71</sup>. Os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos predominavam em tecidos cardíacos, e os receptores  $\beta_2$ , nos músculos lisos e nas células ganglionares. Há 20 anos foi descrito um terceiro receptor humano, o receptor adrenérgico  $\beta_3$ <sup>72</sup>.

Logo, concluiu-se que o dicloroisoproterenol não era útil para ser usado em humanos<sup>69</sup>, sendo o propranolol o primeiro antagonista  $\beta$ -adrenérgico a ser utilizado, o que ocorre até nossos dias. Esta droga, o alprenolol, o nadolol, o oxprenolol, o pentobutolol, o pindolol, o sotalol e o timolol interferiam com a bronquiodilatação produzida pela epinefrina e outras drogas simpaticomiméticas e por isso não podiam ser usadas em indivíduos com asma brônquica, sendo consideradas não seletivas<sup>67</sup>. Como consequência, houve grande procura de betabloqueadores cardiosseletivos, sendo o practolol o primeiro a ser descoberto<sup>73</sup>, seguido de outros como o metoprolol, o atenolol, o acebutolol e o tolamolol<sup>67</sup>.

Certos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos apresentavam outra propriedade, pois eram capazes de estimular os receptores  $\beta$ , o que foi denominada atividade simpaticomimética intrínseca<sup>74</sup>. Estas primeiras drogas betabloqueadoras também são denominadas de primeira geração<sup>75</sup>.

Para completar esse histórico, em 1976 Brittain e Levy<sup>76</sup> e Pritchard e Boakes<sup>77</sup> descreveram o labetalol, o primeiro agente anti-hipertensivo com capacidade de bloquear os receptores  $\alpha$  e  $\beta$ .

A ação do sotalol<sup>78,79</sup>, um  $\beta$ -bloqueador  $\beta_1$  de primeira geração, não seletivo, sem atividade simpaticomimética intrínseca e sem ação estabilizadora de membranas, foi por nós estudada quanto à atividade de renina plasmática em dieta geral, nas posições em pé e deitada<sup>80,81</sup>, utilizando um modelo clínico, até então pouco conhecido.

O sotalol continua sendo utilizado, principalmente como uma droga antiarrítmica, prolongando a ação potencial do ritmo cardíaco, por bloquear os canais de  $K^+$  e interagindo com os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, diferentemente da ação da amiodarona e da quinidina que bloqueiam outros canais<sup>82</sup>.

Wendl *et al*, em 1900, e Edel, em 1901<sup>83</sup>, foram provavelmente os primeiros a observar que a mudança da posição deitada para a posição em pé diminuía marcadamente o volume urinário.

Homer W. Smith<sup>84</sup>, em 1939, estudou a isquemia renal induzida ao inclinar um indivíduo normal em uma cama especial que denominou *tilt table* (cama inclinado-

ra). Conhecendo as experiências de Homer W. Smith<sup>85</sup>, criamos um novo modelo de pesquisa clínica ao provarmos que bastava um indivíduo ficar 1 hora em pé, quão imóvel quanto possível, para induzir isquemia renal e suas consequências. A televisão mostrou, há algum tempo, os soldados da Rainha Elizabeth II caindo por ficarem em pé, imóveis, na posição de sentido, por certo tempo.

Em nossa experiência, fizemos os seguintes testes em normotensos e hipertensos. Medimos a atividade de renina plasmática em ng/mL/h, duas vezes pela manhã, sendo a primeira vez após 3 horas de repouso, com os pacientes deitados e em seguida após 1 hora em pé, tão imóveis quanto possível (período controle, sem sotalol). Após uma semana, ingerindo dois comprimidos de 160mg de sotalol, pela manhã, por dia, a experiência foi repetida da mesma forma do período controle. Sem o sotalol, a atividade de renina plasmática induzida pela posição ortostática em relação à deitada elevou-se 11,1%. Com a administração de sotalol, esse aumento foi de 25%. Observamos, concomitantemente, que a atividade de renina plasmática foi reduzida, pelo uso do sotalol em relação ao controle, quer na posição ortostática, queda de 57,8%, quer na posição ortostática, queda de 52,3%.

Concluimos que o betabloqueador sotalol inibe a liberação de renina das células justaglomerulares pelo terceiro mecanismo, ou seja, inibindo a ativação dos receptores  $\beta$  dessas células, bloqueando os impulsos do sistema nervoso simpático. Ele não age no segundo mecanismo, por meio de barorreceptores intrarrenais, pois não impede que a atividade de renina plasmática se eleve quando uma pessoa, hipertensa ou normotensa, fique em pé, imóvel, por 1 hora. Ficando 1 hora em pé, o mais imóvel possível, há menor retorno venoso sanguíneo periférico, redução do fluxo de sangue para os rins, queda da pressão de perfusão renal e liberação de renina.

## ALISQUIRENO

Estudamos também o alisquireno<sup>86</sup>.

O alisquireno é o primeiro inibidor da renina, ativo por via oral, liberado para uso em hipertensão arterial<sup>64</sup>. Existe muita especulação se ele seria superior aos inibidores da enzima conversora da angiotensina ou dos bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II para prevenir lesões vasculares em diferentes órgãos, inclusive nos rins<sup>87</sup>.

Até recentemente, pensava-se que a renina, uma aspartiltransferase, tinha por função apenas iniciar a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, foi demonstrado que tanto a renina quanto sua precursora, a pró-renina, até então considerada inativa, tinham outras ações. Haveria um receptor para ambas<sup>88</sup>, localizado, no caso dos rins, nas células mesangiais, nas células musculares lisas das artérias renais e nos túbulos coletores<sup>89</sup>. Quando a renina e a pró-renina se ligam a esses receptores, em culturas de células mesangiais renais, eles liberam os fatores inflamatórios PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio-1)<sup>90</sup> e TGF- $\beta$ 1 (fator de crescimento transformador-beta 1)<sup>91</sup>, sem relação com a atividade enzimática da renina.

O alisquireno não é um peptídeo, tem baixo peso molecular, tendo sido obtido a partir da fórmula da renina, por meio da técnica de modelação molecular e da elucidação da estrutura do cristal<sup>92</sup>.

Vários inibidores da renina foram testados, como o zanquireno e o remiquireno, mas apenas o alisquireno foi aprovado<sup>92-98</sup>.

Inibindo a renina, o alisquireno diminui as dosagens sanguíneas da atividade de renina plasmática, das angiotensinas I e II, reduz a excreção renal da aldosterona e exerce um efeito natriurético<sup>98</sup>. Na dose de 300mg diários, sua ação hipotensora é equivalente a 150mg de irbesartana ou 100mg de losartana<sup>98</sup>.

O alisquireno abaixa a pressão sistólica, previne a albuminúria, diminui a excreção de TGF- $\beta$  e também reduz a expressão de seu gene<sup>99</sup>.

Aplicamos os mesmos testes que usamos com o sotalol em três voluntários sadios em dieta geral<sup>85</sup>. A atividade de renina plasmática em ng/mL/h foi dosada duas vezes de manhã, a primeira após 3 horas de repouso e a outra após o paciente ter permanecido em posição ortostática por 1 hora, tão imóvel quanto possível (período controle sem alisquireno). O teste foi repetido após uma semana com o paciente tomando 150mg de alisquireno, por via oral, por dia (período alisquireno 1) e após outra semana ingerindo 300mg de alisquireno por dia (período alisquireno 2).

Fizemos também testes com os pacientes ingerindo dieta sem sal, mas os resultados foram inconclusivos.

Sem o alisquireno, no período controle, o valor da atividade de renina plasmática subiu 9,7% ao paciente passar da posição deitada (7,80ng/mL/h) para em pé (8,56ng/mL/h). Com 150mg/dia de alisquireno houve grande redução da atividade de renina plasmática, nas duas posições, 0,29 e 0,22ng/mL/h, respectivamente, sem nenhuma elevação e, ao contrário, uma queda de 24,1% quando os pacientes passaram da posição deitada para em pé. Com 300mg de alisquireno por dia, por via oral, a redução da atividade de renina plasmática foi mais gritante, 0,07 e 0,07ng/mL/h, respectivamente, sem que houvesse nenhuma diferença entre as posições deitada e em pé.

Concluimos que o alisquireno inibe a liberação de renina pelas células do aparelho justaglomerular pela segunda via, pois ele foi capaz de inibir a liberação da atividade de renina plasmática induzida pela posição ortostática, quer na dose de 150mg/dia, quer na dose de 300mg/dia, mas ele deve também agir em todos os mecanismos de liberação da renina, pois é capaz de reduzir drasticamente a atividade de renina plasmática circulante em 96,2%, 97,4%, 99,1% e 99,1%, respectivamente, nas quatro medidas efetuadas.

## Agradecimentos

Ao Prof. José Eduardo Cavalcanti Teixeira pelo seu apoio e pelas dosagens da atividade de renina plasmática em 2008 e 2009.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tigerstedt R, Bergmann PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898; 8: 223-246.
2. 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: 347-279.
3. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993; 87: 1810-1828.
4. Goormaghtigh N. Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939; 42: 688-689.
5. Hackenthal E, Paul M, Ganten D et al. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 1990; 70: 1067-1116.
6. Braun-Menéndez E, Fasciolo JC. Acción vasoconstrictora e hipertensora de la sangre venosa del riñon em isquemia incompleta aguda (abstract). *Rev Soc Argent Biol* 1939; 15: 161.
7. Braun-Menéndez E, Fasciolo JC. Mecanismo de la acción hipertensora de la sangre venosa del riñon em isquemia incompleta aguda. *Rev Soc Argent Biol* 1939; 15: 401-410.
8. Braun-Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. La substancia hiper tensora de la sangre del riñon isquémico. *Rev Soc Argent Biol* 1939; 15: 420-425.
9. Page IH, Helmer OM. A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med* 1940; 71: 29-42.
10. Fasciolo JC. Renin-angiotensin system. In Genest J, Koiv E, Kuchel O (eds). *Hypertension, Physiopathology and Treatment*. McGraw-Hill Co: New York, 1977, pp 134-139.
11. Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertensin. *J Exp Med* 1954; 99: 275-282.
12. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The isolation and assay of hypertensin from blood. *J Exp Med* 1952; 95: 241-246.
13. Schwyzer R, Iselin B, Kappeler H et al. Synthese von Hypertensin-Peptiden. Ueber die partielle Hydrolyse von Hypertensin-asp-B-amiden zu den entsprechenden Dicarbonsäuren. Hypertensin-II-analoge. *Chimia (Swits)* 1957; 11: 335-351.
14. Schwarz H, Bumpus FM, Page IH. Synthesis of a biologically active octapeptide similar to natural isoleucine angiotonin octapeptide. *J Am Chem Sci* 1957; 79: 5697-5699.
15. Bumpus FM, Schwarz H, Page IH. Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin. *Science* 1957; 125: 886-887.
16. Whitebread S, Mele M, Kamber B, de Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 30: 284-291.
17. Bumpus FM, Catt KS, Chiu AT et al. Nomenclature for angiotensin receptor. A report of the Nomenclature Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 1991; 17: 720-721.
18. Inagami T, Kambayashi Y, Ichiki T et al. Angiotensin receptors molecular biology and signaling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 544-549.
19. Ichiara S, Senbonmatsu T, Price E et al. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II induced hypertension. *Circulation* 2001; 104: 346-351.
20. Gross F. Renin und hypertension, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? *Klin Wochenschr* 1958; 36: 693-706.
21. Jackson EK. Renin and angiotensin. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2006, pp 789-821.
22. Swanson GN, Hanesworth JM, Sardinia ME et al. Discovery of a distinct binding site to angiotensin II (3-8), a putative angiotensin IV receptor. *Regul Pept* 1992; 40: 409-419.
23. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EL et al. Counterregulatory actions of angiotensin (1-7). *Hypertension* 1997; 30(3 Pt 2): 535-541.
24. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA et al. Effect of the heptapeptide (2-8) and hexapeptide (3-8) fragments of angiotensin II on aldosterone secretion. *J Clin Endocrinol* 1971; 32: 575-578.
25. Danser AH, Sassen LM, Admiraal PJ et al. Regional production of angiotensin I and II contribution of vascular kidney-derived renin. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: S234-S235.
26. Taddei S, Salvetti A. Vascular tissue renin-angiotensin system in hypertensive humans. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: S165-S172.
27. Danser AH, van Kats JP, Admiraal PJ et al. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994; 24: 37-48.
28. Saavedra JM, Correa FM, Selzer A et al. Enhanced angiotensin converting enzyme binding in arteries from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1992; 10: 1353-1359.
29. Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II. Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 227-241.
30. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 937-942.
31. Abelous JE, Bardier E. Les substances hypotensives de l'urine humaine normale. *C R Soc Biol* 1909; 66: 511-512.
32. Pribram H, Herrnheiser G. The non-dialysable constituents of human urine. *Biochem Ztschr* 1920; 111: 30-80.
33. Frey EK. Zusammenhänge zwischen Hersarbeit und Nierentätigkeit. *Arch Klin Chir* 1926; 142: 663-668.
34. Frey EK, Kraut H. Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1928; 133: 1-56.
35. Frey EK, Kraut H. Nachweis und Wirkung eines Kreislaufhormons. *Munchen Med Wchenschr* 1928; 75: 763-764.
36. Frey EK. Kreislaufhormon und innere Sekretion. *Munchen Med Wchenschr* 1929; 76: 1951-1952.
37. Kraut H, Frey EK, Werle E. Der nachweis eines Kreislaufhormons in der Pankreasdrüse. *Ztschr Physiol Chem* 1930; 189: 97-106.
38. Omata K, Carretero OA, Itoh S, Scicli AG. Active and inactive kallikrein in rabbit connecting tubular and urine during low and normal sodium intake. *Kidney Int* 1983; 24: 714-718.
39. Elliot AH, Nunzum FR. The possibility of a pressor principle in the blood of persons with hypertension. *J Lab Clin Med* 1933; 18: 1255-1260.
40. Endös EG, Oshima G. The angiotensin I converting enzyme of the lung and kidney. *Acta Physiol Lat Am* 1974; 24: 507-514.
41. Carretero OA, Scicli AG. Kinins paracrine hormone. *Kidney Int* 1988; 34(Suppl 26): S-52-S-59.
42. Figueroa CD, MacIver AG, Mackenzie JC, Bhoola KD. Localisation of immunoreactive kininogen and tissue kallikrein in the human nephron. *Histochemistry* 1988; 89: 437-442.
43. Proud D, Perkins M, Pierce JV et al. Characterization and localization of human renal kininogen. *J Biol Chem* 1981; 256: 10634-10639.
44. Sundsmo JS, Fair DS. Relationship among the complement, kinin, coagulation and fibrinolytic system in the inflammatory reaction. *Clin Physiol Biochem* 1983; 1: 225-284.
45. Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradikinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor release from plasma globulin by snake venom and by tripsin. *Am J Physiol* 1949; 156: 261-273.
46. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1938; 94: 187-226.
47. Feldberg W, Holden HF, Kellaway CH. The formation of lysocithin and of a muscle-stimulating substance by snake venoms. *J Physiol* 1938; 94: 232-248.
48. Trethewie ER, Day AJ. New therapy of ophidiiasis. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1948; 26(Pt 2): 153-161.
49. Kaplan AP. Mechanisms of bradykinin generation in human plasma. *Monogr Allergy* 1983; 18: 272-276.
50. Kaplan AP. Hageman factor-dependent pathways: mechanism of initiation and bradykinin formation. *Fed Proc* 1983; 42: 3123-3127.
51. Werle E. Discovery of the most important kallikreins and kallikrein inhibitors. In Endös EG. *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. Springer-Verlag: Berlin, 1970, vol 25, pp 1-6.
52. Ferreira SH, Rocha e Silva M. Potentiation of bradykinin and eleidosin by BFP (bradykinin potentiating factor) from *Bothrops jaravaca* venom. *Experientia* 1965; 21: 347-349.



53. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol* 1965; 24: 163-169.
54. Ferreira SH, Bartelt DC, Greene LJ. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry* 1970; 9: 2583-2593.
55. Nasjletti A, Colina-Chourio J, McGiff JC. Disappearance of bradykinin in the renal circulation of dogs. *Cir Res* 1975; 37: 59-65.
56. Kauffman RF, Bean JS, Zimmerman KM *et al*. Losantan, a non-peptide angiotensin II (Ang II) receptor antagonist, inhibits neointima formation following balloon injury to rat carotid arteries. *Life Sci* 1991; 49: PL-223-PL-228.
57. Lorenz JN, Weihprecht H, Schnermann J *et al*. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol* 1991; 260(4 Pt 2): F-486-F493.
58. Harris RC, McKanna JA, Akai Y *et al*. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94: 2504-2510.
59. Tobian L, Tomboulian A, Janeczek J. The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J Clin Invest* 1959; 38: 605-610.
60. Carey RM, Mc Grath HE, Penta ES *et al*. Biomechanical coupling in renin-releasing cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 1566-1574.
61. Michelakis AM, McAllister RG. The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 386-394.
62. Barajas L, Muller J. The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: a quantitative analysis of serial section electron microscopy. *J Ultrastruct Res* 1973; 43: 107-132.
63. Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994; 331: 31-38.
64. Uresin Y, Mehtar Bozkurt M, Sabirli S *et al*. Aliskiren, the future of renin-angiotensin system blockade? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 835-849.
65. Hartung WH. Epinephrine and related compounds: influence of structure on physiologic activity. *Chem Rev* 1931; 9: 389-465.
66. Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
67. Weiner N. Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6<sup>th</sup> ed. Macmillan Publishing: New York, 1980, pp 176-210.
68. Westfall TC, Westfall DP. Neurotransmission. The autonomic and somatic motor nervous systems. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill: New York, 2006, pp 137-181.
69. Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122: 480-488.
70. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP *et al*. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-598.
71. Lands AM, Luduena FP, Buzzo HJ. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci* 1967; 6: 2241-2249.
72. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren M-M *et al*. Molecular characterization of the human  $\beta_3$ -adrenergic receptor. *Science* 1989; 245: 1118-1121.
73. Karow AM Jr, Riley MW, Ahlquist RP. Pharmacology of clinically useful beta-adrenergic blocking drugs. *Fortschr Arzneimittelforsch* 1971; 15: 103-122.
74. Pritchard BNC.  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 379-399.
75. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2006, pp 237-295.
76. Brittain RT, Levy GP. A review of the animal pharmacology of labetalol, a combined alpha and beta adrenoceptor blocking drug. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 681-694.
77. Pritchard BNC, Boakes AJ. Labetalol in long term treatment of hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 743-750.
78. Lish PM, Weikel JH, Dungan KW. Pharmacological and toxicological properties of two new  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 149: 335-344.
79. Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994; 331: 31-38.
80. Cruz J. *Influência Postural na Excreção Urinária Hidro-Eletrolítica e Ácido-Básica em Hipertensos Essenciais*, Tese de Livre-Docência, Universidade de Mogi das Cruzes: Mogi das Cruzes, 1977.
81. Cruz J, Cruz HMM, Kestrouani S *et al*. Inibição da liberação de renina do aparelho juxtaglomerular pelos betabloqueadores (abstract). *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl 3): 178.
82. Roden DM. Antiarrhythmic drugs. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, 2006, pp 899-932.
83. Edel P. "Cyclische" Albuminurie und neue Gesichtspunkte für die Bekämpfung von Albuminurien. *Munch Med Wechschr* 1901; 48: 1833-1836, 1884-1887.
84. Smith HW. Physiology of renal circulation. *Harvey Lect* 1939-1940; 35: 166, 424-449.
85. Smith HW (ed). *The Kidney. Structure and Function in Health and Disease*. Oxford University Press: New York, 1951, pp 432-435.
86. Cruz J, Teixeira JEC, Gomes RA *et al*. Inibição da liberação de renina do aparelho juxtaglomerular pelo aliskireno. Nota prévia (abstract). *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl 3): 57.
87. van den Meiracker AH, Jan Danser AH. Aliskiren: the first direct renin inhibitor for hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9: 470-476.
88. Nguyen G, Delarue F, Burckle C *et al*. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-1427.
89. Advani A, Kelly D, Cox A *et al*. The prorenin receptor is predominantly expressed in the distal nephron and co-localizes with the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 66A.
90. Nguyen G, Delarue F, Berrou J *et al*. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996; 50: 1897-1903.
91. Huang Y, Wongamornthan S, Kasting J *et al*. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-113.
92. Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J *et al*. Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chem Biol* 2000; 42: 1137-1143.
93. Camenzind E, Nussberger J, Juillerat L *et al*. Effect of the renin response during renin inhibition: oral Ro 42-5892 in normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 299-307.
94. van den Meiracker AH, Admiraal PJJ, Man in 't Veld AJ *et al*. Prolonged blood pressure reduction by orally active renin inhibitor RO-42-5892 in essential hypertension. *Br Med J* 1990; 301: 205-210.
95. Boger RS, Glassman HN, Thys R *et al*. Absorption and blood pressure response to the new orally active renin inhibitor, A-72517, in hypertensive patients (abstract). *Am J Hypertens* 1993; 6: 103A.
96. Ogihara T, Nagano M, Higaki J *et al*. Antihypertensive efficacy of FK 906, a novel human renin inhibitor. *Clin Ther* 1993; 15: 539-548.
97. Nussberger J, Wueszner G, Jensen C *et al*. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). *Hypertension* 2002; 39: e1-e8.
98. Stanton A, Jensen C, Nussberger J *et al*. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-1143.
99. Feldman DL, Jin L, Miserendino-Moltini R *et al*. The renin inhibitor aliskiren ameliorates hypertensive diabetic nephropathy in transgenic (mRen-2)27 (Ren-2) rats (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 213A.



# RINS, OLHOS E SISTEMA DE CLAUDINAS: SÍNDROME FAMILIAL COMPOSTA DE HIPOMAGNESEMIA COM HIPERCALCIÚRIA E NEFROCALCINOSE ASSOCIADA À RETINOPATIA

Jorge Reis Almeida



## INTRODUÇÃO

O termo claudina, foi cunhado a partir do latim *claudere* que significa fechar, cerrar ou conter. É natural que, imediatamente, algumas palavras parecidas venham a nossa mente, como: claustro, clausura, *close* (do inglês), cláusula (que fecha um contrato) ou clavícula (pequena chave, que fecha), e confirmem o nexos que se seguirá neste relato. A história do uso do termo claudina começou com o isolamento e a purificação, por Mikio Furuse *et al* em 1998<sup>1</sup>, de moléculas obtidas de elementos das junções intercelulares, e a visão futurista daquele grupo, de que estas moléculas estariam ali justamente como um cinturão (Fig. 38.1), para “fechar um portão”, claro, provavelmente, para íons.

Essa região intercelular, ocupando o topo das células epiteliais, unindo-as e amarrando-as como um cinturão na superfície do epitélio, já era há muito tempo conhecida em latim como *zonula ocludens*, contudo, atualmente, é mais familiar na forma em inglês: *tight junctions*, como doravante usaremos neste capítulo. O batismo já tinha sido, em verdade, feito anos antes, com a identificação de uma molécula chamada paracelina.

A síndrome de hipomagnesemia familiar com hipercalemiúria e nefrocalcinose (FHHNC) é uma doença genética rara autossômica recessiva e seu espectro clínico inclui a perda renal de magnésio e cálcio, associada à nefrocalcinose e à doença renal progressiva, que geralmente atinge os estágios avançados de doença renal crônica já na adolescência e idade adulta jovem. O envolvimento ocular tem sido descrito em algumas séries, principalmente oriundas da Espanha, Suíça e Turquia<sup>2</sup>.

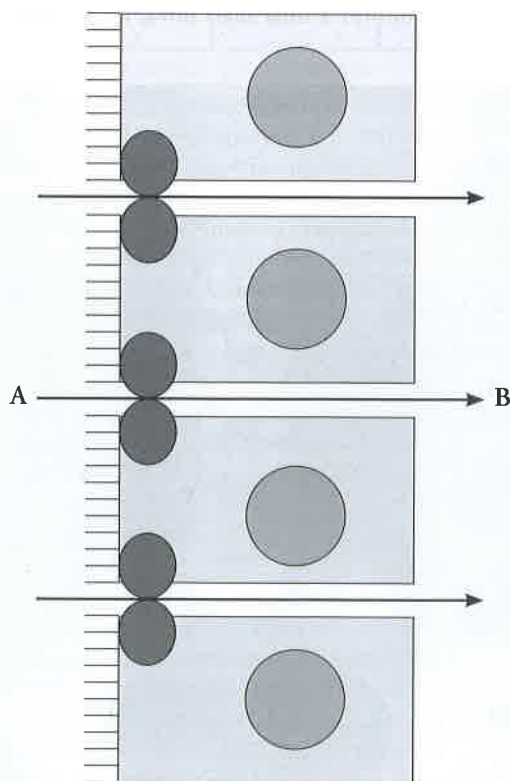


Figura 38.1 – Visão esquemática ilustrando a posição e a função das claudinas. As moléculas de claudina são representadas por esferas na superfície celular, entre as células do tecido epitelial, separando e definindo os compartimentos apical A e basolateral B, ao mesmo tempo que regulam a direção do fluxo (setas) e o transporte seletivo de substâncias entre tais compartimentos.

## CASO

O caso índice, jovem do sexo feminino, de 19 anos de idade, foi admitida no serviço de emergência em dezembro de 2008 em decorrência de sintomas urêmicos. Apresentava ureia = 320mg/dL e creatinina = 12,6mg/dL (Quadro 38.1). A história progressiva era compatível com longa história de infecções recorrentes do trato urinário. Um exame de radiografia simples do abdome revelava múltiplas calcificações renais bilateralmente e litíase ureteral (Fig. 38.2). Um cateter de duplo lúmen para hemodiálise foi instalado na veia femoral direita e a paciente foi encaminhada para o setor de diálise para tratamento dialítico regular. Em sua apresentação no setor de Nefrologia, observamos uma pequena jovem branca, de 43kg de peso corporal, com importante dificuldade para ler, usando lentes grossas e apresentando nistagmo horizontal. A mãe, relatava que a paciente tinha tido previamente o diagnóstico de retinite pigmentosa (*sic*) aos 2 anos de idade. A ultrassonografia renal revelava tipicamente a presença de nefrocalcinose medular e rins contraídos, além de dilatação pielocalicinal direita e presença de um cálculo de cerca de 1,5cm na região ureterovesical direita. Durante a internação no serviço de emergência, uma avaliação urológica havia resultado na colocação de um cateter ureteral direito de duplo J.

Neste cenário inicial da consulta médica, observamos que, acompanhando o exame, encontrava-se ao lado de fora do consultório a irmã mais nova, de 13 anos de

idade, que também usava óculos em decorrência de miopia acentuada. Segundo a mãe, mais uma vez, um diagnóstico de retinite pigmentosa já havia sido também previamente feito, aos 6 meses de vida. Acreditando estarmos diante de uma síndrome oftalmológica congênita, solicitamos um parecer da oftalmologia para todos os membros da família. O exame oftalmológico revelou retinopatia bilateral grave (Fig. 37.3) em ambas as irmãs, sendo feito inicialmente a hipótese diagnóstica de toxoplasmose congênita. Porém, além disso, a mãe também apresentava leve retinopatia macular unilateral. O irmão, de 16 anos de idade, nascido entre as duas meninas, entretanto, nada apresentava, assim como o pai.

Solicitamos o exame ultrassonográfico renal de todos os familiares e constatamos a presença de nefrocalcinose, também, na irmã mais nova. Sua creatinina sérica era de 1,1mg/dL e, avaliando os exames laboratoriais de todos os familiares, notamos a presença de hipomagnesemia acentuada na mesma irmã mais jovem (Quadro 38.1), associada à hipercalcúria. A mãe relatou então que esta menina mais jovem tinha tido inúmeras crises convulsivas nos dois primeiros anos de vida. Adicionalmente, chamou a atenção o nível de hiperuricemia, os achados compatíveis com nefrite intersticial crônica no sedimen-



Figura 38.2 – Múltiplas calcificações renais bilaterais, seguindo uma disposição tipicamente medular, compatíveis com nefrocalcinose medular, além da presença de litíase ureteral à direita, observadas em um exame de radiografia simples do abdome.



Figura 38.3 – Exame de fundo de olho de um paciente com FHHNC com o aspecto típico da lesão macular retiniana, bilateralmente.

Quadro 38.1 – Planilha de dados dos exames complementares dos membros da família.

Indivíduos Exames	SSB 19 anos Filha	JSB 13 anos Filha	WSB 16 anos Filho	ESB 37 anos Mãe	SCB 45 anos Pai	Unidades
Genótipo	G20D/P28L	G20D/P28L	G20D/WT	G20D/WT	WT/P28L	
Ureia	320	27	14	18	31	mg/dL
Creatinina	12,6	1,1	0,9	0,8	0,9	mg/dL
Sódio	145	147	148	143	143	mmol/L
Potássio	3,8	4,5	4,9	4,2	4,8	mmol/L
Cloreto	106	103	108	106	105	mmol/L
CO <sub>2</sub> total	20	24	28	25	28	mmol/L
Cálcio	10,3	9,0	10,2	9,2	9,4	mg/dL
Magnésio	1,2	0,5	1,8	1,7	1,7	mg/dL
Fósforo	5,0	4,9	4,5	3,4	3,6	mg/dL
Ácido úrico	4,6	8,2	5,9	4,3	5,0	mg/dL
Albumina	4,3	5,2	5,2	4,9	4,5	g/dL
Paratormônio	434	80,3	78	63,4	58	pg/mL
Volume urinário	2.380	4.860	1.950	1.850	1.570	mL/24h
Proteinúria	1.870	716	202	130	102	mg/24h
Calciúria	140	443	175	178	204	mg/24h
Magnesiúria	38	120	93	78	104	mg/24h
Citraturia	305	336				mg/24h
Oxalúria	22	35				mg/24h

to, a positividade da cultura de urina, além de proteinúria de cerca de 700mg/dia. Não havia alterações do pH sérico nem das pressões de CO<sub>2</sub> na gasometria arterial, nem no potássio sérico.

Os testes para toxoplasmose, IgM, foram negativos. O exame de ultrassonografia renal e eletrólitos do pai, da mãe e do filho foram normais. Com a hipótese de uma síndrome congênita ligada ao magnésio, solicitamos um estudo genético para todos os componentes da família. O teste consistiu da extração do DNA de leucócitos periféricos, de acordo com protocolos-padrão, previamente descritos<sup>6</sup>. Em ambas as irmãs afetadas, encontramos a presença de mutação composta heterozigótica, com dois alelos mutantes, G20D e P28L, para o gene da claudina-19. O alelo mutante G20D tem sido descrito frequentemente em casos de hipomagnesemia e hipercaleciúria com nefrocalcinose (FHHNC) com grave envolvimento ocular, de origem hispânica. O segundo alelo mutante, P28L, herdado do pai, não tinha sido ainda observado, é uma nova mutação localizada no primeiro domínio transmembrana do gene da claudina-19.

## DISCUSSÃO

A síndrome da hipomagnesemia familiar com nefrocalcinose (FHHNC) foi descrita pela primeira vez em 1972, em que a perda renal de magnésio e a acidose em membros de uma mesma família foram enfatizadas<sup>2</sup>. Poucos

anos mais tarde, uma descrição mais detalhada, incluindo a doença renal progressiva e a nefrocalcinose, foi feita<sup>3</sup>, assim como o envolvimento ocular<sup>4</sup>. Estes diferentes focos sobre a apresentação inicial<sup>5,6</sup> podem sugerir que a doença poderia ter diferentes expressões, dependendo de pequenas diferenças genotípicas, do estado homozigoto ou heterozigoto, da origem da população e de outras interações na expressão gênica<sup>7-9</sup>.

A expressão FHHNC tem sido de uso comum em revisões sistemáticas para representar a síndrome principal (OMIM: 248250)<sup>5,7</sup>, nas quais a desordem é causada por mutações no gene da claudina-16, presente no cromossomo 3. Porém, agora, podemos reconhecer também uma desordem similar causada por alterações em outro gene relacionado a proteínas das *tight junctions* sobre o cromossomo 1, que codifica a claudina-19, distinguida pela associação do grave envolvimento ocular, a agora assim chamada síndrome de “FHHNC com grave envolvimento ocular” (OMIM: 248190)<sup>7</sup>.

Claudinas são componentes proteicos das *tight junctions* e funcionam como um portão controlador da passagem de íons e moléculas através de uma barreira epitelial, regulando a polaridade celular, o crescimento e a diferenciação celular em diferentes compartimentos fluídicos de diferentes tecidos, como rins, intestino, orelha interna e olhos<sup>10-13</sup>. A incidência e a prevalência de FHHNC é desconhecida. Existem poucos casos relatados<sup>5</sup>, a maioria de origem europeia<sup>7,9</sup>, e a doença pare-

ce seguir um modelo autossômico recessivo. Também tem sido relatada a ocorrência de FHHNC em pacientes de famílias consanguíneas<sup>7</sup>. Surpreendentemente, não existem muitos casos relatados oriundos dos continentes americanos, e parece que, inicialmente, a maioria dos casos com maior prevalência de acometimento ocular foi especialmente oriunda da Espanha, Suíça e Turquia<sup>4,7,14</sup>.

O diagnóstico diferencial pode incluir um largo espectro de alterações metabólicas genéticas e tubulares<sup>15,16</sup>, assim como as lesões retinianas maculares<sup>17,18</sup>. O primeiro ponto em termos de diagnóstico diferencial emerge do grupo das síndromes hipercalemiúricas. Neste grupo, as síndromes compartilham o fato de se apresentarem como doenças herdadas e com tendência para litíase renal, distúrbios osteominaerais, atraso no crescimento e distúrbios no metabolismo eletrolítico e acidobásico. A doença de Dent tem como padrão a hipercalemiúria, a proteinúria de baixo peso molecular e uma falha reabsortiva tubular proximal que lembra a síndrome de Fanconi, nefrolitíase, nefrocalcinose, deterioração da função renal e raquitismo. Em decorrência da sua ligação a um trato recessivo do cromossomo X, todas as filhas de um homem afetado são heterozigotas e assintomáticas (porém, carreadoras), entretanto cerca de 50% dos filhos oriundos destas carreadoras serão afetados<sup>19</sup>. A hipomagnesemia é quase sempre presente na síndrome de Gitelman, mas a alcalose metabólica hipocalêmica, a marca registrada da síndrome de Bartter e de Gitelman, está ausente em pacientes com FHHNC<sup>14,15,19</sup>.

Também é de muita importância enfatizar o pronto diagnóstico e reconhecimento da nefrocalcinose, assim como seus mais prevalentes diagnósticos diferenciais, incluindo hiperparatireoidismo primário, rim esponjoso medular e diversas formas de nefropatias tubulointersticiais. Nefrocalcinose, que corresponde conceitualmente ao depósito difuso de cálcio no tecido renal parenquimatoso, deve ser encarada como um sinal, e não como uma doença por si só; por outro lado, urolitíase corresponde à presença de cálculos dentro do trato urinário<sup>15,20</sup>. Os resultados dos testes genéticos confirmando FHHNC no contexto da nefrocalcinose são muito importantes. Por exemplo, a hiperoxalúria primária é um importante diagnóstico diferencial para ser feito<sup>15,21</sup> e, para propósitos práticos, isto pode incluir decisões terapêuticas, assim como a possibilidade de melhor planejamento futuro para um transplante renal, já que, em face dos bons resultados obtidos com o transplante renal nos pacientes FHHNC, tem-se incluído também a doação intrafamiliar<sup>5</sup>.

Os critérios usados para se fazer o diagnóstico diferencial da FHHNC com grave envolvimento ocular tem sido o da hipomagnesemia, o magnésio urinário inadequadamente alto para o nível do magnésio sanguíneo concomitante, hipercalemiúria, nefrocalcinose com a ausência de alcalose metabólica hipocalêmica. O envolvimento ocular, com colobomata macular, é um sinal importante. Outros pontos importantes incluem: idade de início da doença em crianças, poliúria-polidipsia,

infecções recorrentes do trato urinário, nefrolitíase, progressão para os estágios avançados de nefropatia já na adolescência ou na fase de adulto jovem, associada com formas incompletas de acidose tubular, hiperuricemia e elevação moderada do paratormônio<sup>5,22</sup>. Em alguns estudos, membros familiares não afetados teriam maior prevalência de condições predisponentes para a doença calculosa hipercalemiúrica, talvez indicando possível papel patogênico relacionado ao estado de carreador heterozigoto<sup>22,23</sup>.

Pelo fato de que o exame do fundo do olho possa ser indistinguível da toxoplasmose congênita<sup>18</sup>, as duas irmãs do nosso caso foram em momentos precoces de suas vidas, em diferentes ocasiões dos períodos pós-natais, diagnosticadas como tendo uma forma de retinite pigmentar. Outros autores também inicialmente pensaram tratar-se de uma suspeita de toxoplasmose retiniana<sup>14</sup>. A patogênese das lesões maculares não é bem compreendida, contudo, um defeito no desenvolvimento normal embriológico tem sido proposto, sugerindo também um papel das claudinas no fechamento do assoalho retiniano<sup>7,18</sup>. Entre outros, um importante ponto para se ter em mente quando estamos diante de um paciente muito jovem com nefrocalcinose e retinopatia é a necessidade de se afastar a FHHNC e a hiperoxalúria primária, pois o envolvimento ocular também é possível na hiperoxalúria primária<sup>17</sup>. Estes aspectos do diagnóstico diferencial devem ser estimulados também aos oftalmologistas que trabalham com crianças em geral, incluindo os recém-nascidos, como uma referência primária para diversas formas de doenças metabólicas e renais herdadas<sup>15</sup>. Do mesmo modo, o mesmo é verdadeiro para os nefrologistas quando trabalharem com o diagnóstico de doença renal em pessoas jovens; eles devem pensar e correlacionar a respeito de doenças familiares e também pensar e procurar distúrbios metabólicos e síndromes multisistêmicas associadas, como as dos olhos e as do aparelho auditivo, como exemplos<sup>5,12,15</sup>.

O tratamento para a FHHNC não está claramente estabelecido. Em algumas séries, o uso de sais de magnésio ou sais de citrato não foi capaz de alterar o curso da doença. Os diuréticos tiazídicos também têm sido usados, em face dos seus efeitos hipocalciúricos, mas o resultado a longo prazo, em termos da eficácia em prevenir a doença renal progressiva, não foi evidente<sup>5,22,24,25</sup>.

### Agradecimentos

O auxílio diagnóstico, com o isolamento e estudo do DNA foi garantido pelo Professor Doutor Martin Konrad, da Universidade de Munster, Alemanha, com o consentimento formal e esclarecido dos familiares. Os meios para tal foram gentilmente cedidos pela Divisão de Ensino e Pesquisa do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSE), nas pessoas do Dr. Luiz Fernando R. F. da Silva Jr. e do Chefe do Serviço de Nefrologia, Dr. Paulo Roberto Abreu da Silva. Ainda, a inestimável colaboração do Serviço de Oftalmologia do HSE, na pessoa do Dr. Aderbal de Albuquerque Alves Jr.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furuse M, Fujita K, Hiragi T *et al.* Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1988; 141: 1539-1550.
2. Michelis MF, Drash AL, Linarelli LG *et al.* Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis. (Evaluation of the pathophysiological role of parathyroid hormone). *Metabolism* 1972; 21: 905-920.
3. Manz F, Schärer K, Janka B, Lombeck J. Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in siblings. *Eur J Pediatr* 1978; 128: 67-79.
4. Meier W, Blumberg A, Imahorn W *et al.* Idiopathic hypercalciuria with bilateral macular colobomata: a new variant of oculo-renal syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 257-269.
5. Loris Pablo C, Martín de Vicente C, Abio Albero S *et al.* Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Association with ocular abnormalities. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 502-508.
6. Rodríguez-Soriano J, Vallo A. Pathophysiology of the renal acidification defect present in the syndrome of familial hypomagnesemia-hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 431-435.
7. Konrad M, Schaller A, Seelow D *et al.* Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 949-957.
8. Hou J, Renigunta A, Konrad M *et al.* Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 2008; 118: 619-628.
9. Konrad M, Hou J, Weber S *et al.* CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 171-181.
10. Lee DB, Huang E, Ward HJ. Tight junction biology and kidney dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F20-F34.
11. Turksen K, Troy TC. Barriers built on claudins. *J Cell Sci* 2004; 117: 2435-2447.
12. Abbasi AH, Ramadan R, Hoffman A, Abassi Z. Kidney-ear axis. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 814-818.
13. Angelow S, Ahlstrom R, Yu AS. Biology of claudins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F867-F876.
14. Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A *et al.* Hypomagnesaemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 605-610.
15. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2008 DOI: 10.1007/s00467-008-1073-x <http://www.springerlink.com/content/bk9qt0p228ur14h7/fulltext.pdf>
16. Naderi ASA, Reilly Jr R. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 80-89.
17. Small KW, Scheinman J, Klintworth GK. A clinicopathological study of ocular involvement in primary hyperoxaluria type I. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 54-57.
18. Moore AT, Taylor DS, Harden A. Bilateral macular dysplasia ('colobomata') and congenital retinal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 691-699.
19. Knohl SJ, Scheinman SJ. Inherited Hypercalciuric syndromes: Dent's disease (CLC-5) and familial hypomagnesemia with hypercalciuria (paracellin-1). *Semin Nephrol* 2004; 24: 55-60.
20. onserat JL, Rapado A, Castrillo JM *et al.* Nephrocalcinosis as a clinical syndrome. Study of 77 cases. *Med Clin (Barc)* 1979; 73: 305-311.
21. Bobrowski AE, Langman CB. The Primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 2008; 28: 152-162.
22. Praga M, Vara J, González-Parra E *et al.* Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1419-1425.
23. Weber S, Schneider L, Peters M *et al.* Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1872-1881.
24. Hampson G, Konrad MA, Scoble J. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC): compound heterozygous mutation in the claudin 16 (CLDN16) gene. *BMC Nephrol* 2008; 9: 12.
25. Zimmermann B, Plank C, Konrad M *et al.* Hydrochlorothiazide in CLDN16 mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2127-2132.

## CARAMBOLA E NEFROPATIA POR OXALATO

Miguel Moysés Neto  
 Osvaldo Merege Vieira Neto  
 Marcio Dantas



## ÁCIDO OXÁLICO, OXALATOS

O ácido oxálico é um ácido orgânico forte, presente em plantas, animais e seres humanos. Forma complexos com vários minerais, como sódio, potássio, magnésio e cálcio, gerando os assim denominados sais de oxalato. Diferentemente dos sais de sódio e potássio, o oxalato de cálcio é praticamente insolúvel na urina, e quando presente em nível um pouco acima do normal tende a se precipitar nos rins e vias urinárias, formando cristais<sup>1</sup>. O oxalato é abundante em plantas, nas quais tem papel metabólico importante. Em animais e seres humanos, é um produto final do metabolismo, e, como o homem não possui as enzimas para metabolizá-lo em ácido fórmico e dióxido de carbono, deve ser eliminado pelos rins nesta forma. Oxalato também pode formar-se a partir da conversão de outras substâncias, como glicina e ácido ascórbico<sup>2</sup>. No quadro 39.1 podemos visualizar os alimentos ricos em oxalato disponíveis em nosso meio.

A absorção do oxalato ocorre ao longo de todo intestino, mas principalmente no intestino delgado, e depende da quantidade livre na luz, referida como oxalato disponível. Em sua maior parte, o oxalato ingerido encontra-se complexado ao cálcio na luz intestinal e não é absorvido, sendo eliminado como complexo insolúvel. Apenas 10 a 20% do oxalato dietético é absorvido e dietas pobres em cálcio aumentam esta proporção<sup>4</sup>.

Glioxilato é o principal precursor para a produção hepática de ácido oxálico. É metabolizado tanto a glicina como a oxalato, entretanto, a conversão a glicina limita a quantidade que pode ser convertida a oxalato. Glioxilato pode ser convertido a oxalato tanto pela lactato desidrogenase como pela glicolato oxidase. Também é produzido a partir do ácido ascórbico e outros precursores de menor importância, como frutose, xilose e alguns aminoácidos<sup>4</sup>. Estima-se que de 35 a 50% do oxalato urinário se origine do ácido ascórbico.

O oxalato é excretado primariamente pelos rins. É filtrado livremente pelos glomérulos e, no túbulo proximal, colabora com a reabsorção transcelular de cloreto, por meio do trocador Cl<sup>-</sup>/oxalato, sendo a secreção tubular seu mecanismo mais importante de eliminação<sup>5</sup>. Sua depuração renal é de aproximadamente 170mL/min. O intestino também tem capacidade de secretar oxalato e torna-se importante em estados de sobrecarga de oxalato, como doença renal avançada. Entretanto, sua importância na fisiologia normal ainda é desconhecida<sup>6</sup>.

## ESTADOS DE HIPEROXALÚRIA

O oxalato urinário é proveniente de três vias: síntese hepática, conversão do ácido ascórbico e dieta. A dieta é responsável por cerca de 50% do oxalato urinário, e a sobrecarga dietética pode levar a estados de hiperoxalemia e hiperoxalúria transitórias, com pico entre 2 e 4 horas após a ingestão<sup>7</sup>. Pacientes com litíase por oxalato de cálcio podem apresentar aumento significativo da oxalúria quando submetidos à ingestão elevada de vitamina C (ácido ascórbico)<sup>8</sup>.

Em insuficiência renal crônica, a hiperoxalemia é achado frequente, pois a depuração do oxalato se reduz conforme ocorre queda na taxa de filtração glomerular. Em estágios avançados ocorre depósito de cristais em tecidos, e a terapia dialítica não é capaz de removê-los. Após transplante renal, há mobilização dos cristais e um aumento transitório da oxalúria<sup>9</sup>.

Hiperoxalúria primária tipo 1 é uma desordem autossômica recessiva causada pela deficiência de alanina glioxilato aminotransferase, enzima que catalisa a transaminação de glioxilato a glicina, levando então a sua redução a glicolato, com posterior oxidação a oxalato<sup>10</sup>. Ocorre então acúmulo de glioxilato e oxalato. Clinicamente, manifesta-se por urolitíase e nefrocalcinose, e em

Quadro 39.1 – Alimentos ricos em oxalato.

Alimento	Quantidade	Oxalato (mg)
Beterraba verde cozida	1/2 copo	916
Ruibarbo	1/2 copo	860
Espinafre cozido	1/2 copo	750
Beterraba cozida	1/2 copo	675
Beterraba-picles	1/2 copo	500
Escarola	20 folhas	273
Chocolate em pó	1/3 copo	254
Quiabo cozido	8-9 unidades	146
Batata-doce cozida	1/2 copo	141
Couve cozida	1/2 copo	123
Amendoim	1/2 xícara	113
Nabo cozido	1/2 copo	110
Chocolate amargo	1 tablete	91
Chá (infusão 4 minutos)	1 colher sobremesa em 190mL água	72
Germe de trigo	1/4 copo	67
Cenoura cozida	1/2 copo	45
Maçã	1 unidade	41
Couve-de-bruxelas	6-8 unidades	37
Morango	1/2 copo	37
Chocolate ao leite	1 tablete	34
Laranja	1 unidade	24
Tomate	1 unidade	2

casos graves, oxalose sistêmica. A maior parte dos portadores morre na segunda ou terceira década de vida devido a um efeito cumulativo de depósito de oxalato nos tecidos. Já a hiperossalúria primária tipo 2, também denominada acidúria L-glicérica, é resultado da deficiência de D-desidrogenase glicérica, que catalisa a redução do hidroxipiruvato a D-glicerato<sup>11</sup> e resulta em elevação dos níveis de L-glicerato, além de oxalato. A excreção urinária de oxalato em ambas as formas atinge valores até 10 vezes acima do normal<sup>12</sup>. Na figura 39.1 podemos visualizar as vias metabólicas do oxalato e as deficiências enzimáticas que levam a estados de hiperossalúria.

Hiperossalúria entérica é uma condição em que ocorre hiperabsorção intestinal de oxalato devido a um defeito na absorção de gorduras e ácidos biliares. Neste caso, ocorre complexação do cálcio às gorduras biliares, deixando oxalato livre na luz intestinal, disponível para absorção. É comum em portadores de doença de Crohn, pacientes com *bypass* jejunoileal e outras condições que elevam o conteúdo de gordura intestinal. Aumento na ingestão de cálcio dietético contribui para a correção do distúrbio<sup>13</sup>.

Intoxicação por etilenoglicol, substância anticongelante, pode levar à hiperossalúria grave, com importante risco de morte. Tem sido usado em tentativas de suicídio

e eventualmente ocorre ingestão acidental em crianças. Etilenoglicol é metabolizado *in vivo* a glicolaldeído, ácido glicólico, ácido glioxílico e por fim em ácido oxálico. O quadro clínico evolui com acidose metabólica, depressão do sistema nervoso central, choque hemodinâmico e insuficiência renal aguda por depósito de cristais de oxalato de cálcio nos túbulos<sup>14</sup>.

Outro agente que pode levar à hiperossalúria é o anestésico metoxiflurano, utilizado em cirurgias prolongadas. Em seu metabolismo, pode ser convertido a oxalato e, desse modo, elevar a carga excretada<sup>15</sup>.

### OXALATO EM NEFROCALCINOSE E NEFROLITÍASE

Calcificações no tecido renal podem ocorrer tanto nos túbulos quanto no interstício. O processo de nefrocalcínose inicia-se no interstício, adjacente à membrana basal dos ramos finos da alça de Henle, e leva à calcificação subepitelial na papila renal, formando as placas de Randall. Já a nefrolitíase ocorre no trato urinário, em cálices renais e pelve. Tanto a nefrocalcínose tubular quanto a intersticial participam da fisiopatologia da formação de alguns tipos de cálculos<sup>17</sup>. A nefrocalcínose intratubular traz maior risco em relação à intersticial, e pode causar

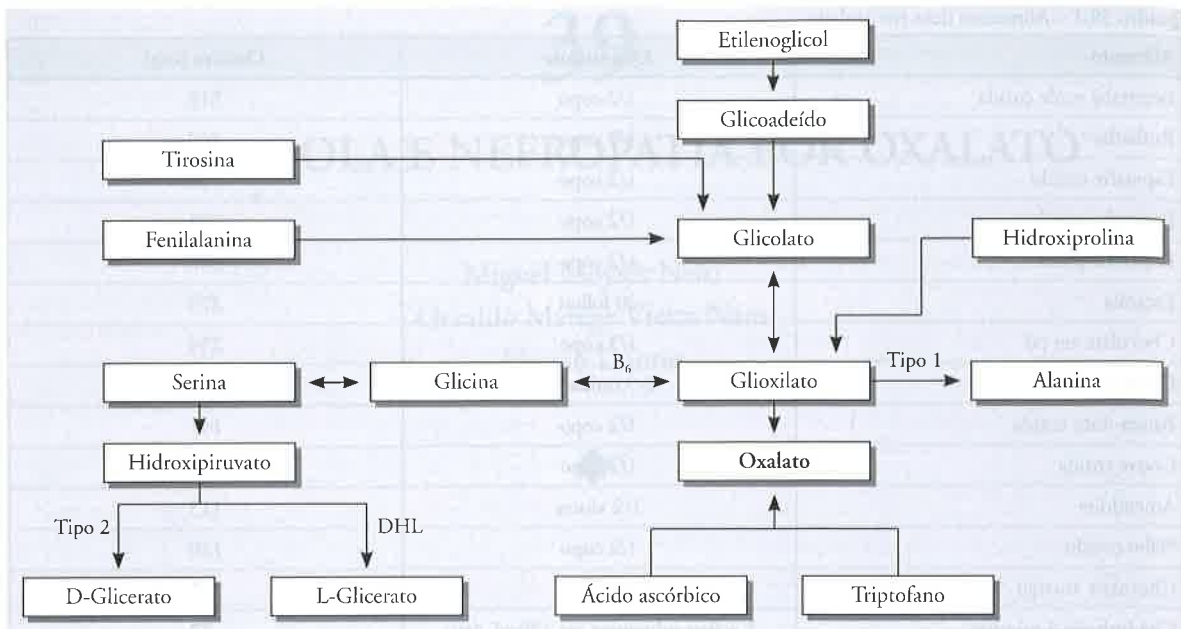


Figura 39.1 – Biossíntese do oxalato<sup>3</sup>.

tubulopatia induzida por obstrução, além de nefrolitíase. Ocorre de forma maciça em hiperoxalúria primária e leva à insuficiência renal terminal<sup>12</sup>. Sua incidência é subestimada devido à baixa sensibilidade das técnicas de detecção por imagem e à perda dos cristais tubulares quando é feito o processamento histológico em biópsias<sup>18</sup>. Mesmo formas leves podem causar disfunção tubular<sup>18</sup>.

A formação de cálculos renais consiste de fases orgânica (matriz) e inorgânica (cristal). A composição das calcificações renais depende de sua origem. Nefrocalcinose intersticial é composta principalmente de fosfato de cálcio, mas quando envolve as placas de Randall se torna ponto de adesão para cristais de oxalato de cálcio que passam pelos túbulos. Já a nefrocalcinose tubular é composta principalmente de cristais de oxalato de cálcio, como nos portadores de hiperoxalúria primária, *by-pass* intestinal e doença inflamatória intestinal<sup>12</sup>.

Os sais de oxalato de cálcio apresentam baixa solubilidade. Na urina normal, as concentrações de cálcio são cerca de 10 vezes superiores às de oxalato, em base molar. Entretanto, discretas elevações da concentração de oxalato têm efeito significativo sobre a supersaturação urinária, especialmente em pacientes com hipercalcúria. A incidência de calcificações renais é baixa devido aos mecanismos protetores do organismo<sup>19</sup>. O primeiro mecanismo de defesa é a inibição da permeabilidade à água mediada por hormônio antidiurético no ducto coletor, por ação do receptor cálcio-sensível presente na luz do ramo ascendente espesso da alça de Henle, que aumenta o fluxo urinário e reduz o risco de supersaturação. A urina também possui moléculas inibidoras da formação de cristais. Estas são divididas em moléculas pequenas, como o citrato e o pirofosfato, e macromoléculas orgânicas, como a proteína de Tamm-Horsfall,

nefrocalcina, osteopontina e glicosaminoglicanos<sup>20</sup>. Inibem a formação de cristais por meio da complexação com o cálcio, como o citrato, e recobrando a superfície de cristais nascentes e prevenindo posterior depósito de íons, no caso das macromoléculas. Entretanto, a simples formação de cristais não é suficiente para causar nefrolitíase ou nefrocalcinose. Para que isso ocorra, é necessária a retenção dos cristais no rim, por meio da adesão às células tubulares<sup>20</sup>. As interações entre os cristais e as células epiteliais são um evento-chave na formação de cálculos urinários<sup>21</sup>. Quando as propriedades antiaderência das células estão comprometidas, há tendência de adesão de cristais, como no uso de agentes tóxicos às células tubulares. A urina de formadores de cálculos contém níveis aumentados de enzimas tubulares<sup>22</sup> e citocinas<sup>23</sup>, indicando lesão tecidual. Embora o ácido oxálico não seja tóxico para as células renais, cristais de oxalato de cálcio podem causar lesão às células tubulares e promover sua própria retenção pelo rim<sup>24</sup>.

## NEUROTOXICIDADE DA CARAMBOLA

A ingestão de grandes quantidades de carambola pode provocar tanto nefrotoxicidade quanto neurotoxicidade. A neurotoxicidade pela carambola foi descrita pela primeira vez em humanos em 1993, quando oito pacientes em hemodiálise apresentaram quadro de soluços intratáveis sem outro tipo de envolvimento neurológico<sup>25</sup>. Em 1998, foram descritos seis casos de pacientes com alterações neurológicas mais graves, incluindo um paciente que foi a óbito<sup>26</sup>. Desde então, várias outras publicações relataram casos de intoxicação após consumo direto da fruta ou do suco de carambola, não apenas nos pacientes em diálise como também nos pacientes com doença renal



crônica na fase pré-dialítica (estágios 3 a 5 de doença renal crônica)<sup>27-29</sup>. As manifestações clínicas variam desde soluços persistentes, vômitos, confusão mental, insônia, agitação psicomotora, diminuição da força muscular, parestesias até convulsões e óbito, este último com taxas que variavam entre 20 e 40%<sup>27-30</sup>. O tratamento imediato e prolongado com hemodiálise e hemoperfusão associados a cuidados gerais intensivos, incluindo ventilação mecânica e apoio cardiovascular, têm sido propostos como terapia eficaz inicialmente; entretanto, a toxicidade pela carambola pode assim mesmo ser fatal<sup>27-29,31</sup>.

O mecanismo da agressão neurológica nestes pacientes não está totalmente esclarecido. Oxalato aguda por ingestão da carambola, com depósito direto no tecido cerebral, é um dos mecanismos propostos, embora a ação mediada por uma molécula não proteica com peso diferente do ácido oxálico (< 500 daltons) também tenha sido demonstrada em ratos<sup>32</sup>. Nesse caso, uma fração purificada de extrato de carambola, mas sem oxalato, ainda manteve sua ação convulsivante quando aplicada no cérebro de ratos. Além disso, outros autores<sup>33</sup> mostraram que injeções intra-hipocâmpais de toxina pura extraída da carambola, que denominaram de "caramboxina", age como convulsivante e também como substância neurotóxica. Esses dados sugerem que a "caramboxina" seja o componente neurotóxico mais potente presente na carambola. Entretanto, em casos de intoxicação no homem, em pacientes renais ou em indivíduos com função renal normal, uma interação da caramboxina com o oxalato não pode ser excluída. De qualquer forma, não se conhece nenhuma descrição de efeitos neurotóxicos similares aos da carambola em pacientes urêmicos que ingeriram alimentos ricos em oxalato como espinafre, ruibarbo, chá, beterraba (folhas e açúcar), chocolate etc. (ver Quadro 39.1).

## NEFROTOXICIDADE PELA CARAMBOLA

Além da neurotoxicidade, existem relatos de casos envolvendo intoxicação pelo oxalato existente na fruta em pacientes com função renal normal. A carambola pertence à família das Oxalidaceae, espécie *Averrhoa carambola*, e é classificada como fruta subtropical. Tem sido cultivada na Malásia, China, Taiwan, Índia e Brasil. É bem comum nas Filipinas, Austrália e em escala menor nas ilhas do Pacífico Sul como Taiti, Guam, Havaí e na Flórida. Há algumas subespécies no Caribe, América Central. São também disponíveis em muitos países europeus e no Canadá. Existem várias subespécies da fruta, algumas com maior interesse comercial, e podem ser divididas basicamente em dois tipos: as mais azedas, com conteúdo maior de ácido oxálico, e as mais doces, com conteúdo menor. Algumas subespécies têm sido utilizadas para polir metais, como o bronze, pela sua capacidade de remover manchas e ferrugem, possivelmente pelo seu alto teor de ácido oxálico. A faixa de sais solúveis obtidas de muitos cultivares varia de 80 a 730mg/100g da fruta<sup>34-36</sup>.

O primeiro estudo mostrando nefrotoxicidade pela carambola em humanos foi relatado em 2001<sup>37</sup>. Os au-

tores descrevem dois casos de indivíduos que apresentaram quadro clínico de insuficiência renal aguda por oxalato após ingestão de grandes quantidades de suco de carambola. Clinicamente, desenvolveram náuseas, vômitos, dores abdominais e dor lombar horas após a ingestão de suco puro da fruta. Ambos os pacientes necessitaram de hemodiálise, foram submetidos à biópsia renal e a histologia mostrou alterações típicas de nefropatia aguda por oxalato. Nos dois casos, a função renal recuperou-se em quatro semanas. Um dos pacientes ingeriu 1.600mL de suco, e o outro, 3.000mL, em um curto intervalo de tempo. O oxalato foi dosado em ambos os tipos de carambola e revelou a concentração no primeiro caso de 820mg/dL e 308mg d/L no segundo caso. O valor estimado da ingestão de oxalato foi de 13,1g em um caso e 9,2g no outro. Além dessa grande quantidade de oxalato ingerida, havia outras condições que provavelmente aumentaram a predisposição dos pacientes a se intoxicarem, como o jejum e a desidratação. Os autores não relataram a presença concomitante de soluços ou outros sintomas neurológicos, exceto náuseas e vômitos.

Recentemente foi observado um caso que se encaixa nesse tipo de doença: paciente de 66 anos, sexo masculino, em tratamento há seis anos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estava em seguimento com bom controle do quadro. Referia hipertensão anterior. O paciente, após a ingestão de 300mL de suco de carambola em jejum apresentou, 4 horas depois, fortes dores lombares bilateralmente, soluços incoercíveis e vômitos que duraram 8 horas. Referia interrupção da urina e aumento da temperatura. No dia seguinte, apresentou edema discreto de membros inferiores, oligúria e recebeu vários frascos de soro da Unidade Básica de Saúde (UBS), até que iniciasse diurese. No terceiro dia voltou a uma UBS porque ainda sentia mal-estar e persistia com dor lombar. No sexto dia, durante internação foram colhidos exames que mostraram Hb = 12,5g/dL, Na = 140mEq/L, K = 4,4mEq/L, Ca = 1,3mmol/L, ureia = 105mg/dL e creatinina = 5,6mg/dL, urina I = 4-6 leucócitos por campo, não foram encontrados cristais de oxalato na urina, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 21,8mEq/L, pH = 7,38, BE = -2,5. Nesse dia, a dor lombar havia melhorado e a diurese aumentou. A pressão arterial sistêmica evoluiu de 140/90mmHg para 180/110mmHg no dia seguinte (sétimo dia). No oitavo dia após a ingestão do suco de carambola foi realizada biópsia renal que revelou nefropatia aguda por oxalato. No dia da biópsia, os exames colhidos mostraram uma evolução favorável, sem a necessidade de diálise: ureia = 93mg/dL, creatinina = 3,7mg/dL, K = 4,4mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 25,4mEq/L, Na = 137mEq/L, Hb = 14,2g/dL. Ultrassonografia renal mostrou rins de tamanho normal. No prontuário do paciente havia um valor anterior de creatinina de 1,1mg/dL. Após 45 dias de evolução, os exames colhidos mostraram creatinina de 1mg/dL. É interessante notar que mais sete membros da família, incluindo uma criança de colo, beberam do mesmo suco, porém não tiveram nenhum sintoma. A única pessoa que bebeu o suco em jejum foi o paciente descrito.

Os pacientes com insuficiência renal crônica que estão em tratamento conservador (estágios 3 a 5) ou os pacientes em tratamento dialítico são suscetíveis à intoxicação por carambola. A maioria dos artigos na literatura relata intoxicação em pacientes com insuficiência renal e não em indivíduos com função renal normal. Entretanto, há relatos anedóticos de indivíduos com função renal previamente normal que se intoxicam após comer ou beber grandes quantidades de carambola, apresentando como sintoma principal soluços incoercíveis. Como exemplo podemos citar outro caso que nos foi relatado: paciente médico, 48 anos, portador de psoríase cutânea com artralhas recorrentes e refluxo gastroesofágico. Comeu entre 10 e 15 carambolas das 10:00 às 17:00 horas e almoçou às 13:00 horas. Às 18:00 horas começou a soluçar, tomou omeprazol e Mylanta<sup>®</sup>; depois de 1 hora de soluços "barulhentos e fortes" tomou Amplicitil<sup>®</sup>, aguardou mais 1 hora e os soluços persistiam. Três horas depois (21:00 horas) já estava fatigado, com dor muscular torácica, os soluços continuavam e não conseguia dormir. Quatro horas depois foi ao hospital (22:00 horas), o médico plantonista aplicou Plasil<sup>®</sup> e Valium<sup>®</sup>. Mesmo assim os soluços não passavam, e foi aplicado uma ampola de Nause-dron<sup>®</sup> (ondansetrona). Depois de 5 minutos e após 5 horas de soluços incoercíveis eles cessaram. Dormiu bem no hospital. No dia seguinte pela manhã os soluços voltaram após tomar café da manhã, duraram cerca de 30 minutos e após tomar outro Nause-dron<sup>®</sup> os soluços finalmente passaram, restando sintomatologia de dores na musculatura torácica e diafragmática por três semanas. Exames anteriores mostraram creatinina de 0,9mg/dL. Exames posteriores ao episódio mostraram creatinina de 1,1mg/dL. Não foram colhidos exames de função renal durante o episódio. Outros dois indivíduos apresentaram os mesmos sintomas após a ingestão de quantidades similares da fruta, porém não foi possível obter seus dados.

O ácido oxálico e seus sais solúveis são potencialmente lesivos aos homens e animais, enquanto seus sais insolúveis de cálcio e magnésio não o são. O oxalato ingerido por humanos pode precipitar-se com o cálcio e magnésio e ser excretado pelas fezes. Ambos os pacientes ingeriram o suco com alto conteúdo de oxalato solúvel (presente nas carambolas mais azedas) com o estômago vazio, de modo que o efeito protetor do cálcio e magnésio da dieta não estava presente. O estado de desidratação dos pacientes também pode ter contribuído como efeito aditivo<sup>37,38</sup>.

Niticharoenpong *et al*<sup>39</sup> relataram o caso de um paciente com insuficiência renal preexistente, que ingeria carambola cronicamente durante três anos e que desenvolveu um aumento rápido na creatinina sérica após aumento da quantidade de ingestão nos dias que precederam ao aumento mais acentuado da creatinina sérica. O exame de urina revelou numerosos cristais consistentes com cristais de oxalato. Esse paciente foi biopsiado e a histologia revelou nefropatia aguda por oxalato. Não foi relatado nenhum sinal de neurotoxicidade. A função renal voltou aos níveis iniciais após a suspensão da ingestão de carambola.

Moyses Neto *et al*<sup>40</sup> descreveram cinco pacientes (dois dos pacientes descritos acima estão incluídos neste trabalho) com função renal normal que desenvolveram simultaneamente nefrotoxicidade e neurotoxicidade. No quadro 39.2 apresentamos os principais dados clinicolaboratoriais dos cinco pacientes descritos.

Nesses relatos, o caso 1 apresentou somente soluços, mas não foram colhidos exames laboratoriais. Esse caso é similar a vários outros relatados de maneira anedótica sem, entretanto, comprovar as alterações laboratoriais. Os pacientes 2 a 5 apresentaram insuficiência renal, sendo que os casos 4 e 5 foram biopsiados. As biópsias mostraram nefropatia aguda por oxalato. Nenhum dos pacientes foi submetido à diálise e todos recuperaram a função renal original de acordo com os níveis da creatinina sérica.

Quadro 39.2 – Apresentação clinicolaboratorial de cinco pacientes que ingeriram carambola<sup>40</sup>.

Paciente	1	2	3	4	5
Idade (anos)	48	49	67	66	34
Sexo	M	M	F	M	M
Quantidade de fruta ingerida	15 frutos	1.000mL de suco puro	1.500mL de suco puro	300mL de suco puro	12 frutos
Alimentação	Jejum	Refeição leve	Após almoço	Jejum	Jejum
Sintomas	Soluços	Soluços, vômitos, insônia	Soluços, vômitos, diarreia, dor lombar, confusão mental	Soluços, vômitos, dor lombar	Dor lombar, náuseas, insônia
Creatinina sérica prévia (mg/dL)	0,9	1,0	1,2	1,1	1,1
Pico da creatinina (mg/dL)	N/D	6,2	6,0	5,6	4,0
Creatinina após o episódio agudo (mg/dL)	1,1	1,1	1,2	1,0	1,1
Biópsia renal	Não	Não	Não	Nefropatia por oxalato	Nefropatia por oxalato

N/D = não disponível.

Herbland *et al*<sup>41</sup> descreveram seis pacientes com insuficiência renal moderada de acordo com o *clearance* de creatinina, embora eles não houvessem relatado os valores da creatinina sérica e a quantidade de fruta ingerida. Esses pacientes desenvolveram neurotoxicidade grave e piora da função renal. Os sintomas apresentados foram soluços, confusão mental, convulsões e coma. Quatro pacientes sobreviveram sem sequelas e dois pacientes morreram. Pelos dados apresentados do *clearance* de creatinina, um dos pacientes que sobreviveu apresentava níveis de filtração próximo do normal e os outros três aparentemente apresentavam doença renal entre estágios 4 e 5 antes da intoxicação, presumindo que recuperaram a função prévia. Nenhum dos pacientes foi biopsiado. Nesses casos, aparentemente, além da neurotoxicidade, os pacientes também sofreram consequências da nefrotoxicidade da carambola pelo oxalato.

Fang *et al*<sup>42</sup> estabeleceram uma conexão entre a ingestão de carambola e nefropatia aguda por oxalato. Foram utilizados ratos que ingeriram 4mL/100g de peso de suco azedo de carambola contendo 2,46g de oxalato/dL. Houve aumento da creatinina no grupo que ingeriu o suco e os achados histopatológicos mostraram alterações típicas da nefropatia por oxalato com múltiplos cristais de oxalato que se coloriam com as cores do arco-íris sob luz polarizada a microscopia óptica. Tanto o jejum como a desidratação podem ser responsáveis pelo incremento da absorção e do agravamento da lesão renal nos animais estudados. Fang *et al*<sup>43</sup> mostraram que a carambola produz lesão renal aguda, não somente pelo efeito obstrutivo dos cristais de oxalato de cálcio, mas também por induzir apoptose das células epiteliais renais. Konta T *et al*<sup>44</sup> também especulam outros efeitos nas células epiteliais renais, além do efeito obstrutivo. De fato, na análise dos pacientes biopsiados<sup>40</sup>, podem-se verificar infiltrações inflamatórias peritubulares, incluindo linfócitos, histiócitos e neutrófilos. Foram também visualizados dilatação tubular focal, descamação de células no lúmen tubular, achatamento das células e edema intersticial.

A carambola e outras plantas que contêm oxalatos podem apresentar efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos no homem e em animais<sup>45</sup>. Em dois relatos de caso, um dos pacientes, na tentativa de suicídio, ingeriu uma solução de oxalato utilizada como removedor de ferrugem<sup>45</sup> e em outro caso acidentalmente o paciente ingeriu solução que continha etilenoglicol<sup>46</sup>. Ambos os casos desenvolveram lesão renal aguda, foram submetidos à hemodiálise e recuperaram a função.

Ainda não se sabe a dose máxima de suco de carambola ou número de frutas ingeridas além do qual a nefrotoxicidade vai aparecer. Há necessidade de determinar a quantidade mínima da ingestão da fruta que pode provocar a nefropatia aguda por oxalato, mas parece haver riscos individuais que aumentam essa probabilidade. A dose letal de oxalato solúvel em humanos varia de 2 a 30g<sup>47</sup>. A carambola pode apresentar quantidades que variam de 80 a 730mg/dL de sais solúveis de oxalato<sup>36</sup>.

Nos indivíduos que apresentaram simultaneamente efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos após a ingestão de

carambola<sup>40</sup>, podemos considerar a seguinte sequência de eventos: a ingestão de grandes quantidades de carambola ou até quantidades menores por pacientes em jejum podem provocar nefropatia aguda por oxalato e insuficiência renal, seguida pelos efeitos neurotóxicos (principalmente soluços incoercíveis) provocados pela neurotoxina (caramboxina) que se acumula nesses indivíduos devido à diminuição da filtração glomerular e melhora assim que essa mesma função renal vai recuperando-se gradativamente.

Pacientes que ingeriram grandes quantidades de suco de carambola ou frutos em jejum e que apresentem sintomas de nefrotoxicidade como dor lombar, diminuição da diurese e/ou sinais de neurotoxicidade, como soluços incoercíveis, deverão ser investigados com relação a sua função renal. Aparentemente, a maioria dos pacientes tem boa evolução, mas alguns indivíduos poderão necessitar de terapia de substituição renal, como descrito na literatura.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Streit J, Tran-Ho LC, Konigsberger E. Solubility of the three calcium oxalate hydrates in sodium chloride solutions and urine-like liquors. *Monatsh Chem* 2008; 129: 1225-1236.
2. Williams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 1990; 10: 2-8.
3. Prenen Jac, Boer P. Absorption kinetics of oxalate from oxalate-rich food in man. *J Clin Nutr* 1984; 40: 1007-1010.
4. Sigmon D, Kumar S, Carpenter B *et al*. Oxalate transport in renal tubular cells from normal and stone-forming animals. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 376-380.
5. Hatch M, Freel RW. Renal and intestinal handling of oxalate following oxalate loading in rats. *Am J Nephrol* 2003; 23: 18-26.
6. Holmes RP, Ambrosius WT. Dietary oxalate loads and renal oxalate handling. *J Urol* 2005; 174: 943-947.
7. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P *et al*. The influence of diet on urinary risk factors for Stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 1991; 67: 230-236.
8. 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.
9. Danpure CJ. Molecular and clinical heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1. *Am J Kidney Dis* 1991; 27: 366-369.
10. Smith LH. The pathophysiology and medical treatment of urolithiasis. *Semin Nephrol* 1990; 10: 31-52.
11. Milliner DS, Wilson RD, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of type I and II. *Kidney Int* 2001; 59: 31-36.
12. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester EM. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005; 33: 383-389.
13. Leth PM, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 2005; 155: 179-184.
14. Paddock RB, Parker JW, Guadagni NP. The effects of methoxyflurane on renal function. *Anesthesiology* 1964; 25: 707-708.
15. Martini LA, Heilberg IP, Schor N. Calcúlose renal - fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dietético. In Heilberg IP, Schor N (eds). *Calcúlose Renal*. Sarvier: São Paulo, 1995, pp 213-219.
16. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE *et al*. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begin in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111: 607-616.
17. Kummeling MT, de Jong BW, Laffey C *et al*. Tubular and interstitial nephrocalcinosis. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 1): 1097-1103.
18. Pinheiro H, Camara N, Osaki K *et al*. Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. *Am J Transplant* 2005; 5: 323-329.



19. Hess B, Nakagawa Y, Coe FL. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystal aggregation by urine proteins. *Am J Physiol* 1989; 257(1 Pt 2): F99-F106.
20. Worcester EM. Inhibitors of stone formation. *Semin Nephrol* 1996; 16: 474-486.
21. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particles disease. *Kidney Int* 1994; 46: 847-854.
22. Baggio B, Gambaro G, Ossi E *et al.* Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1983; 129: 1161-1162.
23. Rhee E, Santiago L, Park E *et al.* Urinary IL-6 is elevated in patients with urolithiasis. *J Urol* 1988; 160: 2284-2288.
24. Hackett RL, Shevok PN, Khan SR. Cell injury associated calcium oxalate crystalluria. *J Urol* 1990; 144: 1535-1538.
25. Martin LC, Caramori JST, Barretti P, Soares VA. Solução intravital descalcado por ingestão de carambola (*Averrhoa carambola*) em portadores de insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 1993; 15: 92-94.
26. Neto MM, Robl F, Netto JC. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in six dialysis patients? (Preliminary report). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 570-572.
27. Chang JM, Hwang SJ, Kuo HT *et al.* Fatal outcome after ingestion of star fruit (*Averrhoa carambola*) in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 189-193.
28. Neto MM, Da Costa JA, Garcia-Cairasco N, Netto JC *et al.* Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 120-125.
29. Moyses-Neto M, Carolino RO, Lopes NP, Garcia-Cairasco N. Star-fruit. In: De Broe M, Porter GA (eds). *Clinical Nephrotoxins*, 3<sup>rd</sup> ed. Springer: New York, NY, 2008, pp 901-912.
30. Tsai MH, Chang WN, Lui CC *et al.* Status epilepticus induced by star fruit intoxication in patients with chronic renal disease. *Seizure* 2005; 14: 521-525.
31. Tsai JB, Fang TC, Wang CH *et al.* Fatal outcome after ingestion of star fruit in a severe chronic kidney disease patient. *Dial Transplant* 2009; 38: 102-105.
32. Carolino RO, Belebani RO, Pizzo AB *et al.* Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit *Averrhoa carambola* (Oxalidaceae: Geraniales). *Neurochem Int* 2005; 46: 523-531.
33. Garcia-Cairasco N, Castro OW, Leite-Santos F *et al.* A comparative study of status epilepticus, spontaneous recurrent seizures and neurodegeneration induced by intrahippocampal microinjections of pilocarpine and caramboxin, a star fruit neurotoxin, in Wistar adult male rats. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 6): 282-283.
34. Morton JF (ed). *Fruits of Warm Climates*. Flair Books: Miami, FL, 1987, pp 125-128.
35. Margen S (ed). *The Wellness Encyclopedia of Food and Nutrition*. Health Letter Assoc: New York, NY, 1992, pp 271-272.
36. Massey LK. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1191-1194; quiz 1195-1196.
37. Chien CL, Fang HC, Chou KJ *et al.* Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 418-422.
38. Hruska KA, Seltzer JR, Grieff M. Nephrolithiasis. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of the Kidney*, 6<sup>th</sup> ed. Little Brown: New York, 1977, pp 739-764.
39. Niticharoenpong K, Chalermksanyakorn P, Panvichian R, Kitiyara C. Acute deterioration of renal function induced by star fruit ingestion in a patient with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2006; 19: 682-686.
40. Moyses Neto M, Silva GEB, Costa RS *et al.* Star fruit: simultaneous neurotoxic and nephrotoxic effects in people with previously normal renal function. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2: 485-488.
41. Herbland A, Zein IE, Valentino R *et al.* Star fruit poisoning is potentially life-threatening in patients with moderate chronic renal failure. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1459-1463.
42. Fang HC, Chen CL, Wang JS *et al.* Acute oxalate nephropathy induced by star fruit in rats. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 876-880.
43. Fang HC, Lee PT, Lu PJ *et al.* Mechanisms of star fruit-induced acute renal failure. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1744-1752.
44. Konta T, Yamaoka M, Tanida H *et al.* Acute renal failure due to oxalate ingestion. *Intern Med* 1998; 37: 762-765.
45. Sanz P, Reig R. Clinical and pathological findings in fatal plant oxalosis. A review. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; 13: 342-345.
46. Adler SG, Weening JJ. A case of acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 158-165.
47. Beier RC. Natural pesticides and bioactive components in foods. *Rev Environ Contam Toxicol* 1990; 113: 47-137.



## FATORES DIETÉTICOS NA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA

Larissa C. Vendramini  
Alessandra Calábria Baxmann  
Ita P. Heilberg



### INTRODUÇÃO

Os cistos renais podem ser ou não de origem hereditária. Dentre as formas não hereditárias (adquiridas), os fatores implicados na formação de cistos são: idade, tratamento dialítico, drogas, ação de hormônios. As formas hereditárias de doenças císticas ocorrem devido a mutações gênicas, sendo as mais comuns a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e a doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR)<sup>1,2</sup>. A DRPAD é caracterizada pela formação de cistos ao longo de todo o néfron e seu aumento progressivo leva à destruição da arquitetura renal e substituição do parênquima pela presença maciça de inúmeros cistos de diversos tamanhos<sup>3</sup>. É considerada uma das doenças hereditárias mais comuns nos seres humanos, com prevalência estimada em 0,1% na população geral<sup>4</sup>, afetando de 4 a 6 milhões de pessoas ao redor do mundo e sendo responsável por quase 10% de pacientes em hemodiálise<sup>5</sup>.

A doença cística dominante apresenta-se sob duas formas clínicas distintas, a DRPAD tipo I que representa de 85 a 90% dos casos e é causada por mutação no gene PKD1 localizado no cromossomo 16 (16p.13.3)<sup>5-7</sup>, e a DRPAD tipo II, causada por mutações no gene PKD2, localizado no cromossomo 4 (4q13-q23), responsável por 10 a 15% dos casos. Mais raramente, algumas mutações podem ocorrer em ambos os genes, PKD1 e PKD2, resultando em padrão complexo de DRPAD<sup>7,8</sup>. O gene PKD1 é responsável pela codificação da proteína policistina 1 (PC1)<sup>9,10</sup>, tendo sido identificadas mais de 200 mutações diferentes neste gene. Mais do que 60 mutações diferentes foram encontradas no gene PKD2, que codifica a policistina 2 (PC2). Embora tenha sido sugerida alguma associação entre as mutações e a gravi-

dade da DRPAD, há ampla variação intrafamiliar quanto à idade do início e à progressão da DRPAD, de tal modo que efeitos modificadores de outros genes, além do ambiente, podem influenciar o fenótipo dos pacientes com DRPAD. Conseqüentemente, a identificação da mutação específica não é prognóstica em nenhum portador de DRPAD<sup>11</sup>. Na DRPAD, cada célula epitelial do túbulo renal abriga uma mutação germinativa ("primeiro golpe"). Contudo, somente um número pequeno de néfrons (menos que 1%)<sup>12</sup> desenvolve cistos renais. Sugere-se que as células estejam protegidas pelo alelo herdado do progenitor sem DRPAD. Quando este 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 de DRPAD é uma consequência direta da frequência com que este processo citogênico ocorre nos rins ao longo da vida do paciente<sup>13</sup>. Este mecanismo de "dois golpes", que consiste em uma mutação germinativa de um alelo e uma mutação somática no outro alelo, é uma hipótese bastante atraente porque explicaria a natureza focal do desenvolvimento dos cistos, assim como a grande variabilidade fenotípica observada na maioria das famílias com DRPAD<sup>14</sup>.

Os dois tipos de DRPAD têm características patológicas e fisiológicas bastante similares, mas o tipo II apresenta início clínico mais tardio e progressão mais lenta para a insuficiência renal terminal (em média 69 anos) do que a DRPAD tipo I (53 anos)<sup>15</sup>. Sugere-se ainda que pacientes com a mutação no gene PKD1 apresentam risco aumentado para aneurismas intracranianos, levando assim a pior prognóstico daqueles com a mutação no gene PKD1<sup>16,17</sup>.

A doença renal crônica é a complicação renal mais séria da DRPAD. Aproximadamente 50% dos pacientes com DRPAD desenvolvem insuficiência renal terminal ao redor dos 60 anos de idade. Entre os fatores que afetam a progressão da DRPAD figuram os genéticos (mutação germinativa nos genes PKD1 ou PKD2, tipo de mutação, haploinsuficiência, trans-heterozigose, genes modificadores) e fatores ambientais, incluindo os dietéticos<sup>18,19</sup>.

Dentre as manifestações renais de DRPAD, figuram a hematúria microscópica ou macroscópica, observada em 50% dos pacientes, a hipertensão arterial, a infecção do trato urinário e a nefrolitíase. Tanto a hipertensão quanto a litíase renal e a perda de função renal estão relacionadas com o aumento do volume renal na DRPAD. Em estudo anterior em nosso Serviço, Nishiura *et al.*<sup>20</sup> observaram que um volume renal superior a 500mL foi importante preditor, independente da ocorrência de litíase, mesmo quando ajustado para a idade e presença de hipertensão associada.

Trabalhos experimentais em ratos e camundongos com diferentes modelos de doença renal policística têm demonstrado que componentes dietéticos como soja, linhaça e ácido linoleico conjugado podem interferir sobre a progressão da doença policística para doença renal crônica, reduzindo o tamanho dos cistos ou retardando seu crescimento<sup>21-25</sup>. Já a cafeína tem sido relacionada ao aumento do tamanho dos cistos<sup>26</sup>.

## CAFEÍNA

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um derivado da xantina, quimicamente relacionada com outras xantinas como a teofilina (1,3-dimetilxantina) e a teobromina (3,7-dimetilxantina). É considerada a substância psicoativa mais consumida em todo o mundo. O consumo diário de cafeína, observado em aproximadamente 80% da população geral<sup>27-29</sup>, gira em torno de 3 a 7mg/kg/dia, considerando todas as fontes, o que corresponde a aproximadamente 200 a 400mg/dia<sup>29-31</sup>. Na população brasileira, estima-se um consumo de cafeína de aproximadamente 1,85mg/kg/dia, segundo um estudo<sup>32</sup>. O teor de cafeína em 1 xícara de café coado (60mL) é de 36,4mg, e o do café expresso, de 50,8mg<sup>33</sup>.

As maiores fontes de cafeína são café, chás, chocolates, refrigerantes à base de cola e alguns medicamentos, como emagrecedores, diuréticos, estimulantes e analgésicos<sup>30</sup>. A Neosaldina<sup>®</sup>, analgésico muito consumido para o tratamento da cefaleia em nosso meio, contém 30mg de cafeína anidra por comprimido. A cafeína ainda está presente em mais de 63 espécies de plantas, dentre elas o guaranazeiro, que apresenta maior teor de cafeína, principalmente nas sementes<sup>28</sup>.

Na DRPAD, a proliferação das células epiteliais císticas e o acúmulo de secreção fluida no interior dos cistos são estimulados pela adenosina 3'-5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico ou AMPc)<sup>34-36</sup>. O AMPc é uma molécula sintetizada a partir do ATP, por ação da enzima adenilciclase e considerado um segundo mensageiro,

agindo como transdutor de sinais intracelulares e mediando as ações de hormônios. A hidrólise do AMPc é catalisada pela enzima fosfodiesterase. Dessa forma, agentes mediados por receptores ou hormônios, que aumentam a atividade da adenilciclase como a arginina vasopressina, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ou ainda substâncias inibidoras da fosfodiesterase como a teofilina e a cafeína, elevam os níveis de AMPc estimulando o crescimento dos cistos na DRPAD<sup>37</sup>.

Belibi *et al.*<sup>26</sup> cultivaram células de cistos de pacientes com DRPAD e também células de córtex renal humano normal para avaliar o efeito da cafeína isolada e em combinação com agonistas da adenilciclase sobre o acúmulo de AMPc. Estes autores observaram que a cafeína aumentou os níveis de AMPc nas células DRPAD, ativando a via de cinases reguladoras de sinal extracelular e estimulando a proliferação celular e a secreção de fluido transepitelial. Por outro lado, Tanner *et al.*<sup>38</sup> não observaram efeito do consumo de cafeína sobre o desenvolvimento, número ou tamanho dos cistos em modelo animal de doença renal policística. Os autores sugerem que tal resultado poderia ser relacionado ao fato de que os níveis plasmáticos de cafeína não foram suficientes para afetar o AMPc.

De qualquer modo, recomenda-se que pacientes com doença renal policística evitem o uso dessa substância por meio de cafés, chás, refrigerantes à base de cola, entre outros.

## SOJA

A soja é considerada um alimento "único", pois contém uma gama enorme de nutrientes como carboidratos complexos, proteína vegetal, fibras solúveis e insolúveis, oligossacarídeos, fitoquímicos (especialmente as isoflavonas) e minerais<sup>39</sup>. Os oligossacarídeos presentes na soja são responsáveis por parte de sua notoriedade, uma vez que não são hidrolisados no intestino, sendo fermentados a ácidos graxos de cadeia curta, os quais inibem a síntese de colesterol. Além disso, recentes estudos indicam que os oligossacarídeos são importante pré-bióticos, alterando de maneira favorável a flora bacteriana do cólon. A soja é considerada uma das principais fontes de fibras solúveis que reduzem significativamente o teor de colesterol e de glicose no sangue, e fibras insolúveis, que auxiliam na função gastrointestinal. Sua proteína é considerada de alto valor biológico, uma vez que apresenta todos os aminoácidos essenciais, da mesma forma que as proteínas de origem animal<sup>40</sup>.

A relação entre excesso de ingestão proteica animal e redução da função renal devido à hiperfiltração e à hipertensão glomerular foi bastante estudada experimentalmente<sup>41,42</sup>. Entretanto, estudos clínicos intervencionais, envolvendo modificação de dieta para reduzir a proteína animal como o MDRD<sup>43</sup>, não confirmaram efeitos benéficos para reduzir a progressão para doença renal crônica. Por outro lado, outros pesquisadores têm sugerido que não somente o conteúdo proteico, mas também a composição das proteínas da dieta e especial-

mente a proteína da soja podem reduzir o ritmo de progressão da doença renal<sup>42,44,45</sup> por potencial diminuição da hiperfiltração e proteinúria entre nefropatas e também devido a seus efeitos benéficos sobre a pressão arterial, obesidade e colesterol plasmático<sup>46</sup>.

Redução do crescimento de cistos foi observada em modelos animais com doença renal policística após suplementação com soja<sup>22,23,47,48</sup> devido a menor proliferação celular, apoptose e importante redução de fibrose intersticial e inflamação, além de diminuição da creatinina sérica<sup>23,48</sup>.

Cahill *et al*<sup>49</sup> também relataram benefícios da proteína da soja em estudo experimental, tais como redução da inflamação, menor dano oxidativo, proliferação celular e proteinúria, indicando melhor função renal. Por outro lado, não foram observadas alterações significantes na creatinina sérica, no tamanho do rim e no crescimento dos cistos<sup>49</sup>. Apesar de observar redução do crescimento de cistos e fibrose com o uso da soja, Ogborn *et al*<sup>24</sup> não observaram diminuição da creatinina sérica em animais que consumiram soja em pó, contrapondo-se ao encontrado em seu estudo anterior<sup>23</sup>. Segundo este autor, a redução da creatinina poderia ter sido devido ao menor consumo de proteína de soja pelos animais em forma de barras por causa da textura, resultando em menor ganho de peso neste grupo.

Aukema *et al*<sup>22</sup> observaram que, em todos os animais com doença renal policística que consumiram soja como fonte proteica, os pesos renais eram menores, bem como a área ocupada por cistos, mas com significância estatística apenas entre as fêmeas.

Entretanto, os mecanismos pelos quais a soja retarda o aumento dos rins e o crescimento dos cistos ainda permanecem desconhecidos<sup>22</sup>. As isoflavonas representam o grupo mais comum dos fitoestrógenos e são encontradas em elevada quantidade na soja, sendo a genisteína, a daidzeína e a gliciteína as principais formas<sup>50</sup>. É possível que os fitoestrógenos presentes na soja pudessem estar envolvidos nos mecanismos pelos quais a soja exerce seus benefícios na DRPAD, de maneira mais significativa em fêmeas do que em machos<sup>22</sup>. Também, discute-se sobre a possibilidade de que as isoflavonas da soja teriam efeito anti-inflamatório, inibindo a atividade da tirosina cinase associada com as citocinas e ativação de fatores de crescimento, inibindo, dessa forma, a proliferação de células inflamatórias<sup>22</sup>.

Tomobe *et al*<sup>47</sup> realizaram um estudo experimental para verificar se a ação isolada da genisteína seria capaz de reduzir o tamanho e o desenvolvimento de cistos e concluíram que a dieta com genisteína isolada não apresentou efeito benéfico.

Tem sido sugerido que o perfil de aminoácidos presentes na proteína da soja, tais como maior quantidade de arginina do que na proteína do leite (6,1 *versus* 3,4%, respectivamente), maior quantidade de glicina e conteúdo menor de lisina, poderia estar relacionado ao efeito protetor da soja na DRPAD. Seu efeito benéfico seria devido a sua capacidade de aumentar a produção de óxido nítrico, indicado pelo aumento da excreção

urinária deste, produzindo alterações na hemodinâmica renal relacionadas à regulação da secreção de renina<sup>47,51</sup>.

Alguns estudos<sup>23,24</sup> têm sugerido que a soja também poderia estar envolvida com mudanças no metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), devido a seu elevado conteúdo de ômega-6. Os PUFAs abrangem as famílias de ácidos graxos ômega-3 ( $\omega 3$ ) e ômega-6 ( $\omega 6$ ), conforme apresentado na figura 40.1<sup>52</sup>. Em relação ao tamanho da cadeia carbônica, os PUFAs com 18 ou mais átomos de carbono são denominados de ácidos graxos de cadeia longa. O ácido linoleico (18:2 n-6, AL) e o alfa-linolênico (18:3 n-3, AAL) são necessários para a manutenção de membranas celulares, funções cerebrais e transmissão de impulsos nervosos. Os ácidos graxos das famílias  $\omega 3$  e  $\omega 6$  são obtidos por meio da dieta em alimentos de origens vegetal e animal. Já os ácidos graxos de cadeia muito longa, como o araquidônico e o docosa-hexaenoico, podem ser sintetizados a partir dos ácidos linoleico e alfa-linolênico presentes na dieta pela ação de enzimas dessaturases<sup>53</sup>.

A proteína da soja seria capaz de reduzir a atividade hepática da enzima  $\Delta 6$ -desaturase, a qual converteria o  $\omega 6$  em ácido araquidônico<sup>51</sup>. Em estudo realizado por Ogborn *et al*<sup>24</sup>, observou-se que os animais com doença renal policística que consumiram a dieta com proteína da soja apresentaram aumento das concentrações renais e hepáticas de ácido graxo linolênico. Por outro lado, houve menor conteúdo de ácido araquidônico no fígado. O ácido alfa-linolênico, por sua vez, regula a proliferação celular<sup>21,24,54</sup>, inibe as citocinas reduzindo a inflamação, a fibrose intersticial e a apoptose e, conseqüentemente, a progressão da doença policística.

## LINHAÇA

O consumo de linhaça por pacientes com doença renal policística também poderia ser benéfico, pelo fato de a linhaça ser rica  $\omega 3$ , o qual aumentaria a produção de ácido eicosapentanoico e reduziria a formação de ácido araquidônico<sup>51</sup>, conforme esquema mostrado na figura 40.1<sup>52</sup>.

Os ácidos araquidônicos e eicosapentanoico encontram-se envolvidos na indução da resposta inflamatória mediante síntese de diversos eicosanoides, com destaque para as prostaglandinas e os leucotrienos. Os eicosanoides sintetizados a partir do ácido araquidônico apresentam impacto decisivo na indução da resposta inflamatória, aumentando a síntese de prostaglandina da série  $E_2$  ( $PGE_2$ ), potentes indutores da resposta inflamatória, conforme mostrado na figura 40.2<sup>55</sup>. Já o ácido eicosapentanoico (sintetizado a partir do  $\omega 3$ ) induz à síntese da prostaglandina da série  $E_3$  ( $PGE_3$ ), conhecido por ser fraco indutor da resposta inflamatória, conforme mostrado na figura 40.3<sup>55</sup>. Dessa forma, a presença e/ou o predomínio quantitativo desses ácidos graxos,  $\omega 3$  e  $\omega 6$ , na dieta pode influenciar a via metabólica e a síntese de eicosanoides específicos. O predomínio do  $\omega 6$  favorece o desenvolvimento de estados inflamatórios e o  $\omega 3$  minimiza essa ação<sup>56</sup>. Em função dessas diferenças fisiológicas, tem-se proposto que



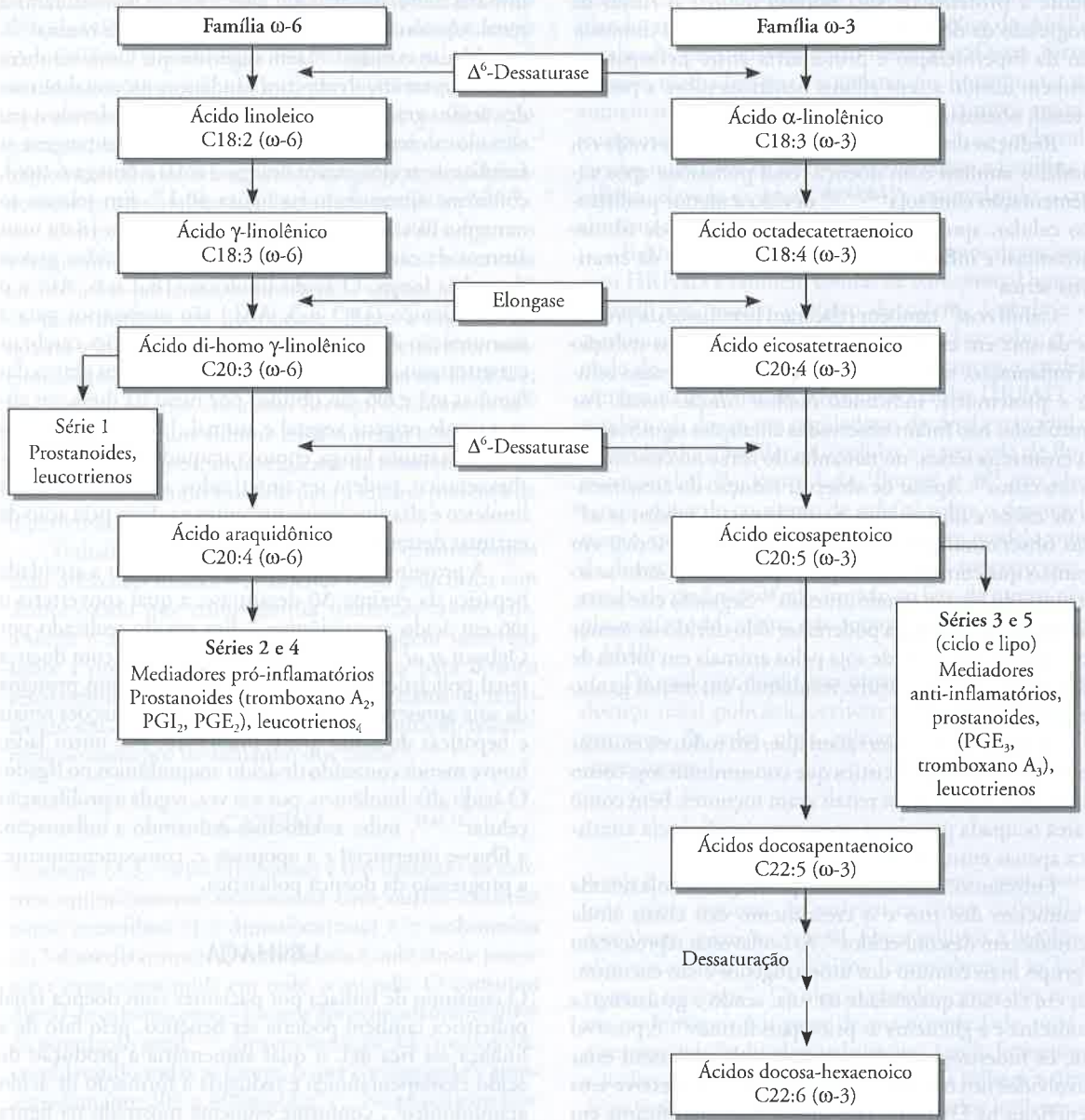


Figura 40.1 – Metabolismo dos ácidos graxos linoleico (ômega-6) e alfa-linolênico (ômega-3). Adaptado de Garófalo *et al*.<sup>62</sup>.

a produção excessiva de prostanoides da série 2 está relacionada com a ocorrência de alterações imunológicas, doenças cardiovasculares e inflamatórias, sendo recomendado aumentar a ingestão de ácidos graxos  $\omega 3$  para elevar a produção de prostanoides da série 3<sup>52,53</sup>.

Dentre alguns alimentos que contêm  $\omega 3$ , figuram o óleo de peixe, que apresenta 22 a 35% de seus lipídios como  $\omega 3$ , o óleo de canola com 10% e o de soja com 8%. A semente de linhaça também é uma excelente fonte de  $\omega 3$ . Como fontes de  $\omega 6$ , destacam-se o óleo de açafrão e o de soja (54%), o óleo de milho (61%) e o de girassol (69%)<sup>53,56</sup>.

Em estudos experimentais de DRPAD que utilizaram a proteína da soja<sup>23</sup>, óleo de linhaça<sup>25,57</sup> ou proteína

da soja e óleo de linhaça<sup>58</sup> foram observados resultados similares, como redução na proliferação celular, menor dano oxidativo e menor inflamação. Animais que consumiram dieta com óleo de linhaça<sup>25</sup> apresentaram menores níveis de ácidos graxos poli-insaturados  $\omega 6$  e maiores níveis de  $\omega 3$  em tecido renal. Não somente o aumento de ácido eicosapentaenoico seria benéfico, mas também o ácido graxo docosa-hexaenoico seria responsável pelo aumento na síntese de  $PGE_3$  e consequentemente pela melhora na inflamação renal.

Embora os estudos experimentais tenham encontrado resultados promissores quanto ao uso da linhaça associado à menor resposta inflamatória, em um estudo clínico recente realizado em pacientes com DRPAD



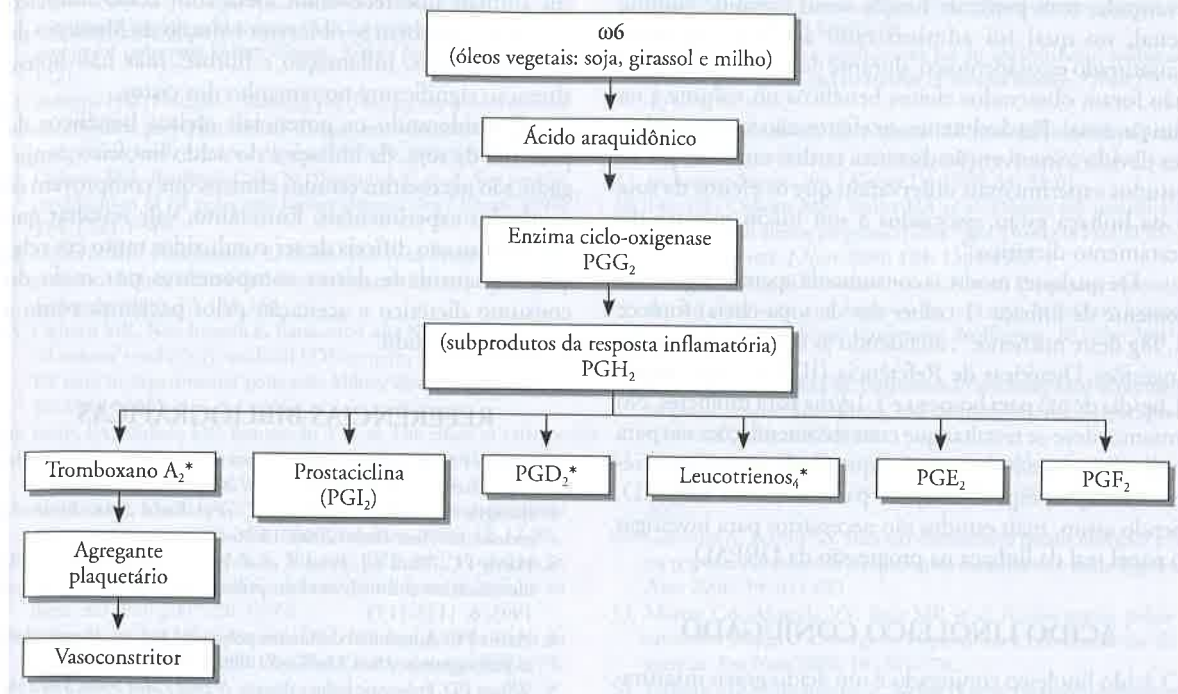


Figura 40.2 – Cascata do ácido graxo poli-insaturado ômega-6. Adaptado de Hirayama<sup>55</sup>. \* Mediadores bioquímicos potentes envolvidos na inflamação, infecção, lesão tecidual, modulação do sistema imune e agregação plaquetária.

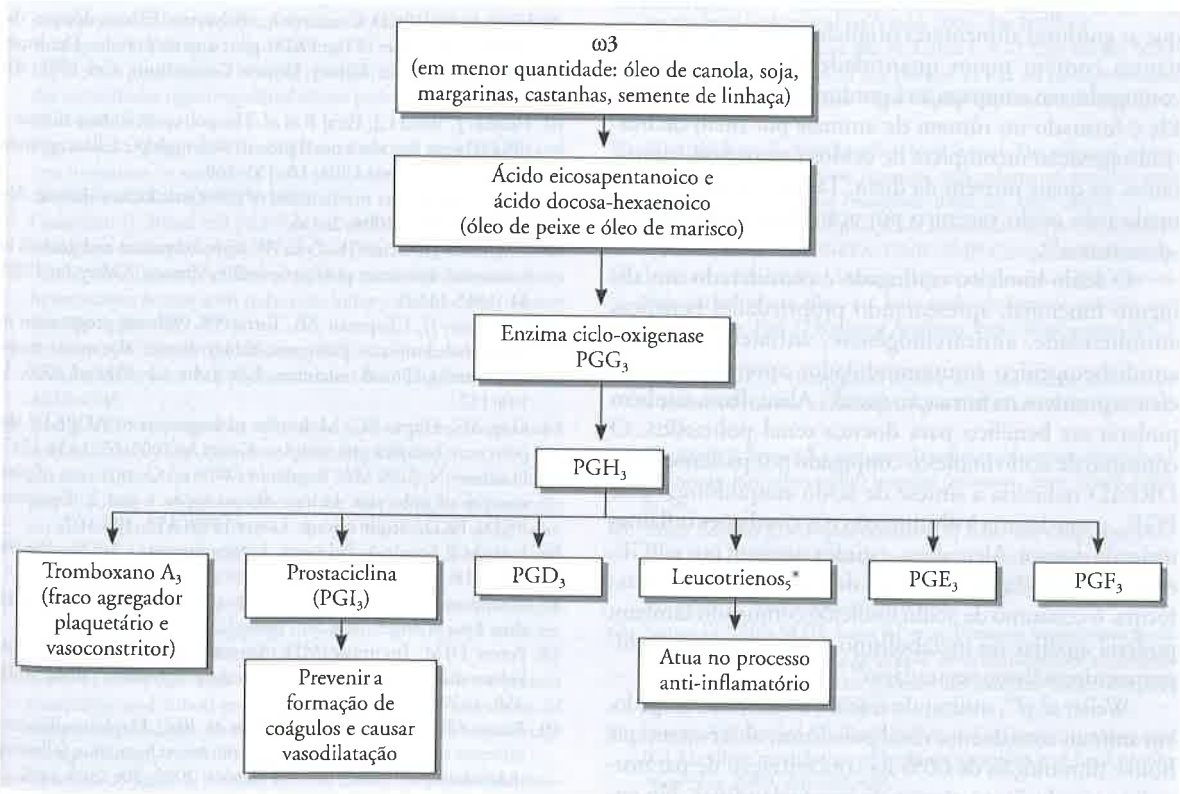


Figura 40.3 – Cascata do ácido graxo poli-insaturado ômega-3. Adaptado de Hirayama<sup>55</sup>. \* Mediadores bioquímicos menos potentes que os do  $\omega_6$ , que atuam no processo anti-inflamatório e não inibem o sistema imune.

avançada, com perda de função renal e grande volume renal, no qual foi administrado ácido graxo poli-insaturado eicosapentóico, durante dois anos (2,4g/dia), não foram observados efeitos benéficos no volume e na função renal. Possivelmente, os efeitos não foram melhores devido à intervenção dietética tardia, uma vez que os estudos experimentais observaram que os efeitos da soja e da linhaça estão associados a um início precoce do tratamento dietético<sup>59</sup>.

De qualquer modo, o consumo de apenas 10g/dia de semente de linhaça (1 colher das de sopa cheia) fornece 1,98g deste nutriente<sup>60</sup>, atendendo às recomendações das Ingestões Dietéticas de Referência (IDRs)<sup>61</sup>, que sugere 1,6g/dia de  $\omega 3$  para homens e 1,1g/dia para mulheres. No entanto, deve-se ressaltar que estas recomendações são para indivíduos saudáveis, uma vez que ainda não existem recomendações específicas para pacientes com DRPAD. Sendo assim, mais estudos são necessários para investigar o papel real da linhaça na progressão da DRPAD.

### ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO

O ácido linoleico conjugado é um ácido graxo insaturado, derivado do ácido linoleico ( $\omega 6$ ), que contém 18 carbonos em sua cadeia e vários isômeros geométricos com duas duplas ligações conjugadas<sup>62,64</sup>. Estas duplas ligações estão geralmente nos carbonos C<sup>9</sup>, C<sup>11</sup>, C<sup>10</sup> e C<sup>12</sup> e podem ser *cis* ou *trans*<sup>64</sup>.

Esse ácido pode ser predominantemente encontrado em leite e derivados, carnes e em pequenas quantidades em óleos vegetais (cártamo e girassol)<sup>62,63,65</sup>. Acredita-se que as gorduras alimentares originárias de animais ruminantes contêm maior quantidade de ácido linoleico conjugado, em comparação à gordura de não ruminantes. Ele é formado no rúmen de animais por meio de bio-hidrogenação incompleta de ácidos graxos poli-insaturados, os quais provêm da dieta. Também pode ser formado pelo ácido vacênico por ação da enzima delta-9-dessaturase<sup>66</sup>.

O ácido linoleico conjugado é considerado um alimento funcional, apresentando propriedades benéficas antiobesidade, anticarcinogênese, antiaterosclerótico, antidiabetogênico, imunomodulador, apoptótico e com efeitos positivos na formação óssea<sup>63</sup>. Além disso, também poderia ser benéfico para doença renal policística. O consumo de ácido linoleico conjugado por pacientes com DRPAD reduziria a síntese de ácido araquidônico e de PGE<sub>2</sub>, o que levaria à diminuição nas condições inflamatórias da doença. Além disso, estudos sugerem que a PGE<sub>2</sub> estaria envolvida na liberação de paratormônio. Dessa forma, o consumo de ácido linoleico conjugado também poderia auxiliar no metabolismo ósseo e prevenir o hiperparatireoidismo secundário<sup>67</sup>.

Weiler *et al*<sup>67</sup>, utilizando o ácido linoleico conjugado, em animais com doença renal policística, observaram que houve diminuição de 60% na concentração de paratormônio e redução na síntese de prostaglandinas. No entanto, não foi observada alteração na formação óssea e na reabsorção. Em estudo realizado por Ogborn *et al*<sup>1</sup>

em animais que receberam dieta com ácido linoleico conjugado também se observou redução da liberação de prostaglandinas, inflamação e fibrose, mas não houve alteração significativa no tamanho dos cistos.

Considerando os potenciais efeitos benéficos da proteína da soja, da linhaça e do ácido linoleico conjugado, são necessários estudos clínicos que comprovem os resultados experimentais. Entretanto, vale ressaltar que tais estudos são difíceis de ser conduzidos tanto em relação à quantidade destes componentes por meio do consumo dietético e aceitação pelos pacientes como à duração do estudo.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1868-1873.
2. Biscaglia M, Galliani CA, Senger C *et al*. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol* 2006; 13:26-56.
3. Harris PC, Ward CJ, Peral B *et al*. Polycystic kidney disease. 1: identification and analysis of the primary defect. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1125-1133.
4. Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1861-1866.
5. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-64.
6. Nardiello A, Lagomarsino E, Baquedano P *et al*. Quistes renales, manifestación de diversas patologías. *Rev Med Chil* 2007; 135: 111-120.
7. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2384-2398.
8. Harris PC. Molecular basis of polycystic kidney disease: PKD1, PKD2 and PKHD1. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 309-314.
9. 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.
10. 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.
11. Zhou J. Molecular mechanisms of polycystic kidney disease. *Nephrology Rounds* 2004; 2: 1-6.
12. Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987; 31: 1145-1152.
13. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
14. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67: 1234-1247.
15. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N *et al*. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103-107.
16. Igarashi P, Somlo S. Polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1371-1373.
17. Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1399-1407.
18. Peters DJM, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet* 2001; 358: 1439-1444.
19. Bastos AP, Piontek K, Silva AM *et al*. *Pkd1* Haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2389-2402.
20. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR *et al*. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 838-844.

21. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N *et al.* Dietary conjugated linoleic acid reduces PGE2 release and interstitial injury in rat polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1214-1221.
22. Aukema HM, Housini I, Rawling JM. Dietary soy protein effects on inherited polycystic kidney disease are influenced by gender and protein level. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 300-308.
23. Ogborn MR, Bankovic-Calic N, Shoesmith C *et al.* Soy protein modification of rat polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1998; 274: F541-F549.
24. Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler HA *et al.* Modification of polycystic kidney disease and fatty acid status by soy protein diet. *Kidney Int* 2000; 57: 159-166.
25. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N *et al.* Dietary flax oil reduces renal injury, oxidized LDL content, and tissue n-6/n-3 FA ratio in experimental polycystic kidney disease. *Lipids* 2002; 37: 1059-1065.
26. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T *et al.* The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2723-2729.
27. Altimari LR, Moraes AC, Tirapegui J *et al.* Caffeína e performance em exercícios anaeróbios. *Rev Bras Cienc Farm* 2006; 42: 17-27.
28. Tfouni SAV, Camargo MCR, Vitorino SHP *et al.* Contribuição do guaraná em pó (*Paullinia cupana*) como fonte de cafeína na dieta. *Rev Nutr* 2007; 20: 63-68.
29. Felipe L, Simões LC, Gonçalves DU *et al.* Avaliação do efeito da cafeína no teste vestibular. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71: 758-762.
30. Souza RAG, Sichieri R. Consumo de cafeína e prematuridade. *Rev Nutr* 2005; 18: 643-650.
31. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996; 34:119-29.
32. Camargo MCR, Toledo MCF. Caffeine daily intake from dietary sources in Brazil. *Food Addit Contam* 1999; 16: 79-87.
33. Camargo MCR, Toledo MCF. Teor de cafeína em cafés brasileiros. *Ciênc Tecnol Aliment* 1998; 18: 421-424.
34. Sullivan LP, Wallace DP, Grantham JJ. Chloride and fluid secretion in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 903-916.
35. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT *et al.* cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 2000; 57: 1460-1471.
36. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1179-1187.
37. Brentham JJ. Renal cell proliferation and the two faces of cyclic adenosine monophosphate. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 459-460.
38. Tanner GA, Tanner JA. Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1089-1095.
39. Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 464S-474S.
40. Young VR. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 828-835.
41. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
42. Anderson JW, Blake JE, Turner J *et al.* Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1347S-1353S.
43. Klahr S, Levey AS, Beck GJ *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
44. Kontessis P, Jones S, Dodds R *et al.* Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990; 38: 136-144.
45. Williams AJ, Baker F, Walls J. Effects of varying quantity and quality of dietary protein intake in experimental renal disease in rats. *Nephron* 1987; 46: 83-90.
46. Messina M. Modern applications for an ancient bean: soybeans and the prevention and treatment of chronic disease. *J Nutr* 1995; 125: 567S-569S.
47. Tomobe K, Philbrick DJ, Ogborn MR *et al.* Effect of dietary soy protein and genistein on disease progression in mice with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 55-61.
48. Fair DE, Ogborn MR, Weiler HA *et al.* Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in Han:SPRD-cy weanling rats. *J Nutr* 2004; 134: 1504-1507.
49. Cahill LE, Peng CY, Bankovic-Calic N *et al.* Dietary soya protein during pregnancy and lactation in rats with hereditary kidney disease attenuates disease progression in offspring. *Br J Nutr* 2007; 97: 77-84.
50. Genovese MI, Lajolo FM. Isoflavones in soy-based food consumed in Brazil: levels, distribution, and estimated intake. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5987-5993.
51. Qian QI, Harris PC, Torres VE. Treatment prospects for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 59: 2005-2022.
52. Garófalo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr* 2006; 19: 611-621.
53. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR *et al.* Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr* 2006; 19: 761-770.
54. Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler H *et al.* Flaxseed ameliorates interstitial nephritis in rat polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999; 55: 417-423.
55. Hirayama KB, Speridião PGL, Fagundes Neto U. Ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa. <http://www.e-gastroped.com.br/sep06/acidograxos.htm>
56. Silva SMCS, Mura JDP (eds). *Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia*. Roca: São Paulo, 2007.
57. Sankaran D, Lu J, Bankovic-Calic N *et al.* Modulation of renal injury in pcy mice by dietary fat containing n-3 fatty acids depends on the level and type of fat. *Lipids* 2004; 39: 207-214.
58. Sankaran D, Bankovic-Calic N, Cahill L *et al.* Late dietary intervention limits benefits of soy protein or flax oil in experimental polycystic kidney disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 106: 122-128.
59. Higarashihara E, Nutahara K, Horie S *et al.* The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2847-2852.
60. Tabela brasileira de composição de alimentos/NEPA-UNICAMP-T113 Versão II, 2ª ed. NEPA- UNICAMP: Campinas, 2006, 113p.
61. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Part I. National Academy Press: Washington (DC), 2002.
62. MacDonald HB. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 111S-118S.
63. Benjamin S, Spener F. Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits (*abstract*). *Nutr Metab* 2009; 6: 36.
64. Salas-Salvado J, Márquez-Sandoval F, Bulló M. Conjugated linoleic acid intake in humans: a systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 479-488.
65. Santos FL, Silva MTC, Lana RP *et al.* Efeito da suplementação de lipídeos na ração sobre a produção de ácido linoléico conjugado (CLA) e a composição da gordura do leite em vacas. *Rev Bras Zootec* 2001; 30: 1931-1938.
66. Feitoza AB, Pereira AF, Costa NF *et al.* Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp* 2009; 24: 422-428.
67. Weiler H, Austin S, Fitzpatrick-Wong S *et al.* Conjugated linoleic acid reduces parathyroid hormone in health and polycystic kidney disease in rats. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1186S-1189S.



## USO DE FÁRMACOS EM INSUFICIÊNCIA RENAL

Eurípides Barsanulfo Pereira



### INTRODUÇÃO

A insuficiência renal, caracterizada pela redução da velocidade de filtração glomerular, em graus variáveis, poderá afetar a absorção e a disposição corporal das drogas terapêuticas ao longo do tempo – a farmacocinética; e interferir nos mecanismos de ação, modificando os efeitos dessas substâncias no organismo – a farmacodinâmica. Entende-se por disposição corporal todos os eventos que se seguem à absorção dos fármacos, isto é, a biodisponibilidade, o volume aparente de distribuição, a concentração sanguínea, a metabolização e a excreção. Alterações da farmacocinética e da farmacodinâmica, de causas diversas, costumam diferir de paciente para paciente, quanto aos aspectos de apresentação e níveis de intensidade, podendo ocorrer de maneira acentuada nos nefropatas com déficit grave de função renal, mormente na uremia, tendo como consequência mais temível a intoxicação medicamentosa. Assim, no processo da prescrição racional para esse grupo de pacientes, é ainda mais imperativa a individualização terapêutica. Com este objetivo, a utilização de conceitos farmacocinéticos, seus princípios básicos e as relações matemáticas entre eles, fundamentando o ajuste de doses, deverão facilitar o manejo dos fármacos em portadores de insuficiência renal.

### PRINCÍPIOS FARMACOCINÉTICOS<sup>1-5</sup>

**Absorção, biodisponibilidade e efeito de primeira passagem** – denomina-se *absorção* a transferência dos fármacos desde a via de administração até a circulação sistêmica. *Biodisponibilidade*, a porcentagem do total absorvido que chega ao ventrículo esquerdo como princípio ativo. A absorção e a biodisponibilidade comparativa (*bioequivalência*) entre fármacos costumam ser avaliadas pela determinação da  $C_{máx}$  (concentração máxima após a administração),  $T_{máx}$  (tempo para atingir a concentração

máxima) e ASC (área sob a curva das concentrações, durante os processos de absorção, distribuição e eliminação). *Efeito de primeira passagem*, a perda parcial de fármaco, do total absorvido, por metabolização pré-sistêmica hepática ou pulmonar.

**Volume aparente de distribuição** ( $Vd = L/kg$ ) – volume teórico ocupado pelos fármacos, caso se dissolvessem homogeneamente pelo corpo e suas concentrações, em todas as partes, fossem iguais às do plasma.  $Vd = \text{dose corporal total}/\text{concentração plasmática}$ .

**Concentração plasmática dos fármacos** – a concentração plasmática é o parâmetro farmacocinético, clinicamente acessível, que se relaciona mais diretamente com os efeitos terapêuticos ou tóxicos, sendo avaliada, de modo habitual, pela totalidade de seu valor e, em situações especiais, pela porção farmacologicamente ativa, a fração não ligada às proteínas ( $F_u$  ou  $\alpha$ ). Porém, o liame fundamental entre a farmacocinética e a farmacodinâmica é a concentração dos fármacos nos locais de ação.

**Eliminação de fármacos** – é o desaparecimento de suas formas ativas dos volumes em que se distribuem. A velocidade de eliminação pode ser descrita por meio do *clearance* corporal, da constante fracional de eliminação sistêmica ( $K_s$ ) e da meia-vida biológica dos fármacos.

**Clearance corporal** – volume virtual de líquido do volume de distribuição que se livra de um fármaco a cada minuto. Representado usualmente pelo *clearance* plasmático ( $CL_p = mL/min$ ), sendo este a soma do *clearance* não renal ( $CL_{nr}$ ) e do *clearance* renal ( $CL_r$ ).  $CL_p = CL_{nr} + CL_r$ .

**Clearance não renal ( $CL_{nr}$ )** – faz-se principalmente pela biotransformação hepática. O *clearance* hepático dos fármacos ( $CL_h$ ), pelo princípio de Fick ( $CL_h = Q_h * E$ ), depende do fluxo sanguíneo hepático ( $Q_h$ ) e da extração hepática enzimática [ $E = (\text{concentração arterial} - \text{concentração venosa})/\text{concentração arterial}$ ], cuja inten-



sidade é influenciada pela fração livre dos fármacos no plasma sanguíneo ( $\alpha$ ). Quanto a esses fatores, os fármacos eliminados pelo fígado são divididos em três grupos: os limitados pelo fluxo sanguíneo hepático, os limitados pelas enzimas hepáticas e os limitados pelo fluxo e enzimas<sup>1</sup>.

A metabolização dos fármacos acontece no retículo endoplasmático dos hepatócitos por meio de duas fases enzimáticas, onde são produzidas moléculas mais polares e menos lipossolúveis, mais aptas a serem excretadas, quer pelo próprio fígado, através da bile, ou pelos rins. A fase I promove a oxidação, redução, hidrólise, desalquilação e desaminação. A fase II, glicuronidação, acetilação, metilação, glicilação, glutamilação e sulfatação<sup>5</sup>.

**Clearance renal (CLr)** – volume virtual de plasma que se livra de um fármaco a cada minuto através dos rins. Pode ser relacionado com o *clearance* da creatinina pela equação:  $CLr = k \cdot CLcr$  ( $k$  = constante de proporcionalidade).

**Fração excretada inalterada pelos rins ( $f_e$ )** – representa a proporção da dose absorvida eliminada através dos rins como fármaco inalterado. Fármacos altamente metabolizados apresentam  $f_e < 0,10$ ; e os excretados em quantidades significativas pelos rins,  $f_e \geq 0,40-0,50$ . Para efeito de ajuste de doses em insuficiência renal,  $f_e$  também significa a quantidade relativa do fármaco absorvido que aparece na urina como metabólitos ativos<sup>2,4</sup>.

**Clearance dialítico (CLd)** – os processos dialíticos, a hemofiltração e a hemoperfusão, por meio de cápsulas de carvão ativado, podem contribuir para a remoção dos fármacos e seus metabólitos do organismo<sup>6-8</sup>. Nos dois primeiros, apenas a fração livre, isto é, a porção não ligada às proteínas plasmáticas, é passível de ser eliminada do corpo. Na hemoperfusão, até mesmo as substâncias ligadas às proteínas podem ser removidas.

A queda da dose corporal total de fármacos dialisados segue padrão exponencial e a fração removida do corpo em qualquer tempo pode ser calculada pela equação: fração removida =  $1 - e^{-CL/Vd \cdot t}$ . Onde  $CL$  = *clearance* corporal do fármaco,  $Vd$  = volume de distribuição; e  $t$  = tempo de diálise.

Os fatores que influenciam a eliminação corporal dos fármacos durante os procedimentos dialíticos são: função renal residual do paciente, magnitude do volume de distribuição da substância; suas características físico-químicas (hidro e lipossolubilidade, peso molecular e carga elétrica), permeabilidade da membrana do filtro capilar; fluxos sanguíneo e do dialisato e taxa de ultrafiltração<sup>6,7</sup>.

A maior ou menor possibilidade de um fármaco atravessar as membranas dialisadoras é caracterizada pelo seu coeficiente *sieving* (CS).  $CS = \frac{[\text{fármaco}]_{\text{ultrafiltrado}}}{[\text{fármaco}]_{\text{plasma pré-filtro}}}$ .  $CS \cong 1 \rightarrow$  passagem livre;  $CS \cong 0 \rightarrow$  impermeável. Quando a diálise ou a hemofiltração removerem mais que 20% do conteúdo corporal total de um fármaco, uma dose suplementar deverá ser administrada imediatamente após o término do procedimento, para restaurar os níveis sanguíneos terapêuticos<sup>8</sup>.

**Constante fracional de eliminação sistêmica (Ks/hora ou dia)** – fração do volume de distribuição que se “vê livre” do fármaco a cada hora ou a cada dia.  $Ks = \text{clearance plasmático} / \text{volume de distribuição}$ .  $Ks$  é dada pela soma da  $Kr$  (componente renal) e da  $Knr$  (componente metabólico ou não renal). Assim,  $Ks = Kr + Knr$ .

**Meia-vida biológica ( $t_{1/2}$ )** – tempo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco se reduza à metade. A meia-vida é expressa, usualmente, em horas, sendo recíproca de  $Ks$  pela relação:  $t_{1/2} = 0,693/Ks$ ;  $0,693 = \ln 1/2$  (logaritmo natural de 0,5). Não deve ser confundida com o termo “vida média”, que designa o tempo médio de duração do efeito terapêutico de um fármaco. A meia-vida biológica dos fármacos apresenta relação direta com o volume aparente de distribuição e indireta com o *clearance* plasmático. Este é o somatório dos *clearances* renal (CLr), hepático (CLh) e dialítico (CLd), quando o paciente está sendo submetido à terapia renal substitutiva ( $CLp = CLr + CLh + CLd$ ). Estas relações podem ser resumidas na equação:  $t_{1/2} = 0,693 \cdot Vd / (CLr + CLh + CLd)$ . Depreende-se, então, que o tempo de permanência de um fármaco no organismo ( $t_{1/2}$ ) e, conseqüentemente, sua concentração sanguínea estarão na dependência do nível do seu *clearance* renal (CLr), da integridade da função de biotransformação, principalmente hepática (CLh), e da magnitude do volume de distribuição ( $Vd$ )<sup>1,5</sup>.

**Farmacocinética linear ou de primeira ordem** – transferência de fármacos, durante a absorção ou a eliminação, que se faz em porcentagem constante, havendo redução logarítmica, ao longo do tempo, da concentração sanguínea e da dose corporal total. A maioria dos fármacos apresenta esse comportamento.

**Farmacocinética não linear, de ordem zero ou dose-dependente** – na faixa terapêutica, a transferência se dá, não em termos percentuais, mas por uma quantidade fixa de fármaco, decorrente da saturação dos processos de biotransformação. Denominada também de *cinética de Michaelis-Menten*, é descrita pela equação:  $v = \text{velocidade de metabolização} = Vm / (1 + Km/D)$ , sendo  $D$  a dose corporal total do fármaco,  $Vm$  a velocidade máxima do processo metabólico e  $Km$  uma constante (constante de Michaelis-Menten) igual à quantidade metabolizada do fármaco quando a velocidade da reação atinge 50% do valor máximo. *Dose-dependente* porque os fármacos, em doses baixas, podem apresentar inicialmente perfis de absorção ou eliminação típicos de *cinética linear*, que mudam para a *cinética de ordem zero*, quando as doses são incrementadas e atingem concentrações plasmáticas mais altas, a ponto de superarem a capacidade máxima de biotransformação, ou de excreção<sup>1,2,4</sup>.

## PERTURBAÇÕES FARMACOCINÉTICAS NA INSUFICIÊNCIA RENAL

### ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE<sup>9-11</sup>

As causas mais frequentes de redução da absorção e biodisponibilidade de medicamentos na insuficiência renal são as alterações da motilidade e da absorção gas-

trintestinal. As primeiras, decorrentes de náuseas, vômitos e diarreia, comuns na uremia; ou por outros problemas concomitantes, como a gastroparesia diabética. As segundas, por edema da parede intestinal, uso de quelantes de fosfato, que reduzem a absorção de substâncias, tais como os antibióticos quinolônicos, a warfarina e a digoxina, aumento do pH gástrico por maior produção local de amônia devido à ação da urease bacteriana ou pelo uso de antiácidos, que podem diminuir, por exemplo, a assimilação do ferro, conseqüente à menor formação de ferro férrico no estômago, e do cetoconazol, que é mais bem absorvido em meio ácido. Na insuficiência renal grave, a biodisponibilidade de determinados fármacos também pode reduzir-se por aumento da metabolização pré-sistêmica (efeito de primeira passagem), quando houver maior facilidade de captação hepática, em decorrência de ligação reduzida desses fármacos às proteínas plasmáticas, com incremento da fração livre (Fu)<sup>12</sup>.

Na uremia é possível a elevação da biodisponibilidade de diversos fármacos, tais como eritromicina, dextropropoxifeno, di-hidrocodeína, oxprenolol, tolamolol, ciclosporina e tacrolimus. Isso se deve à inibição de transportadores e metabolizadores da mucosa intestinal: a glicoproteína-P, substância transportadora presente na extremidade apical das vilosidades dos enterócitos, que promove a extrusão de fármacos reduzindo sua absorção; e os metabolizadores do grupo dos citocromos P450 localizados no citoplasma dessas células, que executam a biotransformação pré-sistêmica, principalmente o CYP3A4<sup>13</sup>. Esses efeitos costumam ser revertidos pela diálise.

#### VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO<sup>9,14,15</sup>

O volume aparente de distribuição é matematicamente calculado pela divisão da dose biodisponível por sua concentração plasmática ( $Vd = \text{dose}/Cp$ ). Depende do grau de ligação dos fármacos aos tecidos e proteínas e de sua lipossolubilidade. Os lipofílicos, ou que se ligam amplamente aos tecidos corporais, geralmente possuem grandes volumes de distribuição. Os que se ligam às proteínas plasmáticas têm Vd menores.

No indivíduo adulto, pode-se estimar a amplitude aproximada de dispersão dos fármacos pelos líquidos corporais, não significando, contudo, que fiquem circunscritos exclusivamente a esses espaços. Quando os volumes de distribuição apresentam valores em torno de 5 litros, considera-se que estejam distribuídos em volume equivalente ao do sistema circulatório; de 10-20 litros, ao do espaço extracelular; 30-40 litros, do intracelular; e em torno de 50-60 litros, em volume semelhante à totalidade dos fluidos corporais. Quando fica ao redor de 100, 200 ou mais litros, a substância está distribuída em "sítios profundos" do compartimento periférico.

A insuficiência renal poderá elevar o Vd de fármacos hidrossolúveis, em decorrência de edema e ascite. Por outro lado, a depleção de espaço extracelular levará a efeito oposto. A uremia provocará a diminuição da ligação de certos fármacos às proteínas plasmáticas, aumen-

tando-lhes o Vd, como acontece com a difenil-hidantoína<sup>15</sup>. Já os que se ligam às proteínas teciduais terão o Vd reduzido em decorrência da diminuição de ligação provocada pela uremia, como a digoxina<sup>16</sup>, cujo volume de distribuição, nessa condição, relaciona-se diretamente com o *clearance* da creatinina, sendo determinado pela equação:  $Vd = 3,8 * \text{Peso} + 3,1 * CLcr^3$ .

Salvo estas e outras poucas exceções, de modo geral as alterações somente são importantes, do ponto de vista clínico, em condições de uremia, quando os fármacos apresentam volumes de distribuição menores que 0,7L/kg<sup>17</sup>.

#### BIOTRANSFORMAÇÃO HEPÁTICA E RENAL

Quando se trata da biotransformação corporal de substâncias, na vigência de insuficiência renal grave, alguns fatos importantes devem ser evidenciados. As toxinas urêmicas são capazes de interferir no transporte e metabolização dos fármacos nas células hepáticas, reduzindo-lhes o *clearance* intrínseco, quer por ação competitiva com os transportadores do grupo das proteínas associadas à resistência a multidrogas, especialmente a glicoproteína-P, quer pela inibição dos metabolizadores oxidativos do grupo do citocromo P450. Portanto, no manejo farmacológico de portadores de insuficiência renal, é útil verificar se os medicamentos em uso se enquadram nos grupos dos substratos, inibidores e indutores desses sistemas metabólicos, principalmente na vigência de efeitos adversos<sup>14,18-21</sup>. Por outro lado, a biotransformação não se restringe somente ao fígado, mas acontece também no parênquima renal, cuja eficiência metabólica se aproxima de um sexto da capacidade hepática. Na insuficiência renal terminal, esse processo pode chegar a níveis mínimos, contribuindo para o acúmulo de fármacos no organismo, como acontece com a insulina<sup>14</sup>.

Grande parte dos produtos de degradação dos fármacos é eliminada pelos rins. Por esse motivo, cuidados especiais devem ser tomados na adaptação de doses, mormente nos graus mais graves de insuficiência renal<sup>12,22,23</sup>. Vale citar como exemplos o metabólito ativo do alopurinol, o oxipurinol; os derivados inativos do cloranfenicol, que são mielotóxicos; a normeperidina, produzida pela metabolização da meperidina, que diminui o limiar convulsivo, com leve atividade opioide; e o alfa-hidroximidazolam, resultante da biotransformação do midazolam, que pode provocar sedação excessiva<sup>14</sup>.

#### EXCREÇÃO RENAL

A excreção dos fármacos pelos rins faz-se através dos processos de filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular ativa e passiva<sup>24</sup>. A magnitude da eliminação dependerá do nível da velocidade de filtração glomerular e do grau de união às proteínas plasmáticas, desde que apenas suas frações livres (Fu) sejam submetidas à filtração.

Concomitante à filtração, pode haver secreção tubular ativa, que ocorre, de modo geral, nas células da porção reta do túbulo proximal. Nesse segmento do



néfron, as substâncias estão sujeitas a dois tipos de transportadores, os de captação e os de efluxo. Dentre os primeiros, os peptídios transportadores de ânions orgânicos e os peptídios transportadores de cátions orgânicos, ambos localizados nas regiões basal e basolateral<sup>20</sup>. Entre os segundos, a glicoproteína-P e outros peptídios associados à resistência a multidrogas, localizados na parte apical das células<sup>25</sup>. A ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas não influi sobre a quantidade captada e secretada, porque há rápida dissociação do complexo fármaco-proteínas, nesse local.

Após serem filtrados, determinados fármacos são reabsorvidos ativamente pelos túbulos renais. Outros estão sujeitos aos processos de reabsorção tubular passiva, cuja intensidade dependerá da sua concentração intratubular e da difusão retrógrada não iônica. A manipulação do pH urinário, ao alterar a proporção entre as frações iônica e não iônica, pode ser usada para aumentar a excreção renal de certos fármacos. Os fracamente ácidos serão mais facilmente excretados quando se alcalinizar a urina, e os fracamente básicos, na urina mais ácida<sup>25</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS QUANTO À ELIMINAÇÃO

Em decorrência do que foi anteriormente exposto, os fármacos podem ser classificados conforme a via preponderante de eliminação em: fármacos de eliminação renal (R), fármacos de eliminação renal e não renal (RNR) e fármacos de eliminação não renal (NR).

Os antibióticos aminoglicosídeos são os protótipos de fármacos de eliminação renal e apresentam *clearance* plasmático diretamente proporcional ao da creatinina. A doxiciclina, substância eliminada exclusivamente por via não renal, tem *clearance* plasmático de 40mL/min, em todos os níveis de filtração glomerular. A cloxacilina, exemplo de fármaco eliminado por via não renal e renal, *clearance* plasmático ao redor de 110mL/min, devido à excreção não renal, e daí por diante, até atingir cerca de 240mL/min, diretamente proporcional à velocidade de filtração glomerular.

## FUNDAMENTOS DO AJUSTE DE DOSES DE FÁRMACOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL

A insuficiência renal reduz o *clearance* plasmático dos fármacos cujos mecanismos de eliminação dependem da integridade funcional dos rins. Nessa situação, podem acumular-se no organismo se forem administrados em suas doses usuais. É necessário fazer, após a dose de ataque, um ajuste ao nível da função renal do paciente.

Quaisquer que sejam as causas e os mecanismos dessa redução, admite-se que os decréscimos da filtração glomerular e da manipulação dos fármacos pelos túbulos renais aconteçam paralelamente e na mesma proporção, seguindo as concepções admitidas na teoria do néfron intacto de Neal S. Bricker<sup>26</sup>.

Os processos de ajuste de doses em insuficiência renal baseiam-se nessas suposições, aceitando-se, também,

que a velocidade de filtração glomerular do paciente se encontra estável; o volume de distribuição do fármaco, inalterado; e a biotransformação hepática, intata.

Dentre os precursores das técnicas de ajuste de drogas terapêuticas em nefropatas, que as disponibilizaram por meio de publicações consideradas clássicas na literatura nefrológica, destacam-se Reidenberg<sup>27</sup> e Bennett *et al*<sup>28-30</sup>. Entretanto, os pioneiros em sugerir um modelo farmacocinético aplicável à adaptação de doses em insuficiência renal foram Kunin<sup>31</sup>, Dettli *et al*<sup>32,33</sup>, Wagner<sup>34,35</sup>, Cutler e Forland<sup>36</sup> e Jelliffe<sup>37</sup>. Dettli *et al* foram os primeiros a postular uma relação linear entre o *clearance* plasmático (CLp) e a constante fracional de eliminação sistêmica (Ks) dos fármacos com o *clearance* da creatinina (CLcr), estabelecendo as bases matemáticas das técnicas de correção de doses. Esse vínculo pode ser resumido de maneira simples pelas equações:  $CLp = CLnr + CLr$ ,  $CLr = \alpha * CLcr$ ,  $\rightarrow CLp = CLnr + \alpha * CLcr$ . De modo semelhante:  $Ks = Knr + Kr$ ,  $Kr = \alpha * CLcr$ ,  $\rightarrow Ks = Knr + \alpha * CLcr$ .

As orientações para as correções de posologia, nos diversos níveis da velocidade de filtração glomerular, estão contidas em tabelas de várias origens<sup>38-40</sup> construídas geralmente com base em fatores de ajuste (FA) calculados a partir da razão entre  $t_{1/2i}$ ,  $Ks_{ir}$ , ou  $CLp_{ir}$  e seus valores normais ( $t_{1/2normal}/t_{1/2ir}$ ,  $Ks_{ir}/Ks_{normal}$ ,  $CLp_{ir}/CLp_{normal}$ ). Sendo assim, os esquemas de adaptação de doses resultam de estudos populacionais e estão sujeitos à variabilidade desses dados, como, por exemplo a  $t_{1/2}$  da gentamicina, cujo valor normal é cerca de 1,8 hora, e na IRT pode se estender de 20 a 60 horas; já a  $t_{1/2}$  normal da digoxina varia de 36 a 44 horas e alcança 80 a 120 horas na insuficiência renal terminal.

Caso os valores dos parâmetros  $t_{1/2}$ , Ks e CLp de determinada substância não estejam disponíveis na literatura, utiliza-se o dado populacional mais simples e frequentemente encontrado nas publicações – a porcentagem dos fármacos, ou dos metabólitos ativos, eliminados inalterados através dos rins em condições normais ( $f_r$ ). Essa variável permite a utilização da técnica de Tozer para adultos<sup>41</sup>, em que o fator é obtido pela equação:  $FA = 1/[f_r * (CLcr/120 - 1) + 1]$ , que inclui, além da  $f_r$ , a velocidade de filtração glomerular normal, no patamar de 120mL/min, e o *clearance* da creatinina (CLcr) do paciente. O emprego criterioso dessa fórmula comparativamente às técnicas tradicionais de ajuste, especialmente em níveis de filtração glomerular abaixo de 30mL/min, permite sua operacionalização em programas de computador, para agilizar a prescrição médica<sup>42</sup>.

Originalmente, a aplicação da técnica de Tozer foi condicionada às seguintes premissas: farmacocinética de primeira ordem na faixa da concentração terapêutica; distribuição que possa ser descrita por modelo unicompartmental; e alterações de Ks e CLp proporcionais ao CLcr. Porém, na prática, não obtivemos resultados díspares com fármacos que apresentam cinética de ordem zero. A seguir, relacionamos alguns autores que preconizaram sua utilização para o ajuste de doses de fármacos

em insuficiência renal: Maher (1978)<sup>43</sup>, Bochner *et al* (1983)<sup>44</sup>, Bjornsson (1986)<sup>45</sup>, Schoenwald (2001)<sup>46</sup>, Ar-mijo (2003)<sup>47</sup>, Matzke (2005)<sup>48</sup> e Aronoff (2005)<sup>49</sup>.

Vidal *et al*<sup>60</sup> publicaram recentemente uma análise comparativa de quatro fontes de referências sobre méto-dos de ajuste de doses de fármacos em insuficiência renal, encontrando várias discrepâncias entre elas. Esse trabalho deu ensejo a Aronoff<sup>71</sup> considerar que, apesar das inúmeras e mais completas fontes de informação, as recomenda-ções sobre o ajuste de doses em insuficiência renal conti-nuam imprecisas, baseadas em interpolações, extrapolações e estimativas, cuja aplicação em pacientes individuais é orientada, no melhor dos casos, por “ensaio e erro”.

Conclui-se dessas assertivas que as adaptações de doses de fármacos em portadores de insuficiência renal constituem processos terapêuticos que procuram atingir, quanto possível, as reais necessidades clínicas dos pacien-tes, mas, na verdade, estão sujeitas às eventuais imprecisões dos parâmetros utilizados para esses fins, desde a determinação, à *beira de leito*, do ritmo de filtração glo-merular, até os valores farmacocinéticos presumíveis. Portanto, o ajuste, *grosso modo*, usualmente é feito por meio de esmerada prescrição médica, com base em tabelas ou fórmulas, normogramas e na observação atenta das respostas farmacológicas. O ajuste *fino* é obtido pela determinação laboratorial das concentrações sanguíneas dos fármacos, quando factível.

## ETAPAS DO AJUSTE

### Cálculo da taxa de filtração glomerular

O *clearance da creatinina* (CLCr) é o método mais útil que se tem em clínica para avaliar a integridade funcional dos rins e traduz com razoável aproximação a velocidade de filtração glomerular<sup>52,53</sup>. Caso não se disponha do valor determinado em laboratório, e a função renal seja estável, pode-se estimá-lo por meio de fórmulas. Em pacientes pediátricos e adolescentes, dentre as disponíveis, a fórmula de Schwartz *et al*<sup>64,55</sup> permanece a mais aceita. Nos adultos, a do *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* (MDRD)<sup>56,57</sup>, abreviada ou completa, e a de Cockcroft-Gault<sup>60</sup>, entre tantas. Tem havido, contudo, várias controvérsias quanto à adequabilidade da fórmula MDRD<sup>58,59</sup> visando à adaptação de doses de fármacos em insuficiência renal. Porém, a de Cockcroft-Gault, por ter sido validada amplamente, é a que possui o maior grau de recomendação para essa finalidade, estimando o *clearance* na forma não normalizada, isto é, sem correção para 1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal:

Sexo masculino:

$$\text{CLCr (mL/min)} = [140 - \text{idade (anos)}] * [\text{peso corporal (kg)}] / [72 * \text{creatinina plasmática (mg/dL)}]$$

Sexo feminino:

$$-15\% \text{ do valor estimado}$$

Em obesos usa-se o peso ideal. Na prática, poderemos utilizar o peso ideal do paciente para um índice de massa corporal (IMC) do limite superior da eutrofia (IMC = 24,9).

$$\text{Peso ideal (kg)} = 24,9 * \text{estatura (em metros)} \text{ elevada ao quadrado}$$

Dispondo-se do *clearance* da creatinina normalizado, determinado em laboratório ou estimado, deve-se revertê-lo para o valor não corrigido<sup>58,61,62</sup> (CLCr<sub>real</sub>), uma vez que nem sempre a superfície corporal do paciente coincide ou fica próxima de 1,73m<sup>2</sup>. Se for bem menor, ou muito maior, podemos estar superestimando ou subestimando o valor real da taxa de filtração glomerular e ajustando a posologia dos fármacos de modo inadequado.

Para converter o *clearance* da creatinina normalizado para o valor ajustado à verdadeira superfície corporal do paciente aplica-se a fórmula:

$$\text{CLCr}_{\text{real}} = \text{CLCr}_{\text{normalizado}} * \text{superfície corporal real (m}^2\text{)} / 1,73\text{m}^2$$

Em situação de função renal instável, dispõe-se do método gradual (*multi-step method*) preconizado por Jelliffe e Jelliffe<sup>63,64</sup> e da fórmula, a seguir, preconizada por Brater<sup>65</sup> e Talbert<sup>66</sup>:

Sexo masculino:

$$\text{CLCr (mL/min/70kg)} = \{[293 - 2,03 * \text{idade}] * [1,035 - 0,01685 (\text{cr1} + \text{cr2})] + 49 (\text{cr1} - \text{cr2}) / \text{dias}\} / \text{cr1} + \text{cr2}$$

Sexo feminino:

$$-14\% \text{ do valor estimado}$$

Também é necessário revertê-lo para o peso real do paciente, pela fórmula:

$$\text{CLCr}_{\text{real}} = \text{CLCr}_{70\text{kg}} * \text{Peso real (kg)} / 70\text{kg}$$

A estabilidade da filtração glomerular poderá ser caracterizada, na prática, se duas dosagens consecutivas da creatinina sérica realizadas no mínimo 12 horas uma da outra apresentarem diferença de no máximo 0,2mg/dL entre elas<sup>67</sup>, ou realizadas no mínimo 24 horas uma da outra, diferença máxima de 0,3mg/dL<sup>68</sup>.

Na presença de nefropatia crônica, os níveis precedentes da creatinina devem ser considerados na definição dos acréscimos necessários para o diagnóstico de agrava-mento da função renal, sobretudo por isquemia e/ou nefrotoxicidade, seguindo a regra<sup>69,70</sup>:

Valores basais	Incremento requerido
Normal → 1,9mg/dL	0,5mg/dL ou maior
2,0 → 4,9mg/dL	1mg/dL ou maior
5,0 → 10mg/dL	1,5mg/dL ou maior

De qualquer modo, para a prescrição de fármacos na presença de insuficiência renal aguda, diante da elevação gradativa da creatinina plasmática: na forma oligúrica, deve-se considerar a velocidade de filtração glomerular menor que 5mL/min, e na forma não oligúrica, entre os valores de 5-10mL/min<sup>71</sup>.

As fórmulas que estimam o *clearance* da creatinina não serão válidas nas seguintes condições: 1. pacientes submetidos à diálise; 2. anormalidades da massa muscular como caquexia, distrofias musculares, traumatismo e



rabdomiólise. Em quaisquer dessas eventualidades, o *clearance* da creatinina deve ser determinado em laboratório, mesmo em intervalo tão curto quanto 2-4 horas.

### Decisão da necessidade de ajuste

A adaptação de medicamentos em insuficiência renal (doses e/ou intervalos) dependerá do nível da filtração glomerular do paciente (CL<sub>Cr</sub>) e da intensidade de eliminação do fármaco através dos rins no estado normal ( $f_e$  = fração excretada inalterada e CL<sub>Cr</sub> = *clearance* renal do fármaco). Na presença de pelo menos uma das seguintes condições: *clearance* da creatinina acima de 50mL/minuto; máximo de 40-50% do fármaco e/ou metabólitos ativos eliminados normalmente pelos rins ( $f_e < 0,40-0,50$ ); ou *clearance* renal do fármaco menor que 30% do *clearance* corporal normal; geralmente pequeno ou nenhum ajuste é necessário<sup>1,40,65,71</sup>.

### Determinação da dose de ataque

A administração das drogas terapêuticas, que apresentam *farmacocinética de primeira ordem*, se fosse iniciada a partir de suas doses de manutenção, levaria quatro meias-vidas biológicas para atingir 95% da concentração sanguínea terapêutica constante (*steady state*). Um exemplo típico é a digoxina, cuja meia-vida na insuficiência renal terminal varia de 80-120 horas. Sua dose de manutenção neste nível de função renal fica em torno de um quarto da dose de manutenção normal (cerca de 0,065mg). Caso iniciássemos a digitalização com essa dose, levar-se-ia de 320-480 horas, isto é, 13 a 20 dias, para que a impregnação miocárdica se completasse. Por esta razão, na insuficiência renal, quando a meia-vida se torna particularmente longa, é sempre recomendável iniciar-se qualquer tratamento com uma dose de ataque, para que o fármaco atinja logo a dose corporal total ideal e, portanto, a concentração sanguínea terapêutica. Essa dose tem o mesmo valor da prescrita para o portador de função renal normal. Deve-se salientar, entretanto, que os medicamentos hidrossolúveis, prescritos a pacientes obesos, devem ter doses baseadas no peso ideal.

Quando se pretende atingir determinada concentração plasmática (C<sub>p</sub>) alvo, sabendo-se previamente o valor do volume de distribuição (V<sub>d</sub>) do medicamento, usa-se a fórmula: dose de ataque = C<sub>p</sub> desejada \* V<sub>d</sub> (L/kg). Por exemplo: uso de gentamicina para um paciente com 70kg de peso corporal, C<sub>p</sub> alvo = 6mg/L, V<sub>d</sub> = 0,25 L/kg = 17,5 L. Dose de ataque: 17,5 L \* 6mg/L = 105mg.

Antibióticos aminoglicosídeos, administrados por via intravenosa, deverão ser infundidos durante 30 minutos, diluídos em 50mL de soro glicosado a 5% ou solução salina isotônica, para que as concentrações sanguíneas, imediatamente após as doses, não atinjam níveis tóxicos. Por ocasião do uso de fármacos hidrossolúveis, como estes, se o paciente apresentar depleção do espaço extracelular, e/ou de água, é recomendável administrar apenas 75% da dose de ataque.

### Escolha do método de manutenção

Os métodos utilizados para o ajuste de medicamentos em insuficiência renal visam atingir concentração san-

guínea pós-dose denominada *concentração máxima* (C<sub>máx</sub> ou *pico*) e uma *concentração mínima* pré-próxima dose (C<sub>min</sub>, *trough* ou *vale*), tanto quanto possível idênticas às obtidas nos pacientes com função renal normal. Podemos utilizar três métodos para o ajuste de posologia:

**Método D** – redução da dose, mantendo-se o intervalo usual de administração. Tende a resultar em concentrações terapêuticas máximas baixas e concentrações mínimas mais altas nos pacientes com insuficiência renal. Ao evitar grandes flutuações da concentração sérica, é um método muito bom para a prescrição de fármacos antiarrítmicos e digitálicos. Uma dose de ataque é sempre necessária para evitar concentrações subterapêuticas no início do tratamento.

**Método I** – prolongamento do intervalo de administração, mantendo-se a dose usual. Provê concentrações máximas pós-dose e concentrações médias nos pacientes com insuficiência renal semelhantes às obtidas nos pacientes normais. Entretanto, pode resultar em níveis subterapêuticos prolongados antes da próxima dose, devido a concentrações mínimas baixas. Tem sido considerado o método mais seguro para a prescrição dos antibióticos aminoglicosídeos, ao diminuir o risco de ototoxicidade das concentrações pós-dose e nefrotoxicidade relacionada às concentrações mínimas altas.

**Método D/I** – associação dos métodos D e I. Resulta em concentrações médias mais estáveis e evita baixas concentrações plasmáticas mínimas pré-dose.

Quando se usa a via intravenosa, o modo de administração (em bolo, ou sob infusão) das doses de manutenção dos antibióticos aminoglicosídeos varia conforme o método utilizado. No método I, deve ser sempre por meio de infusão durante 30 minutos, como salientado na etapa 2. No método D, conforme o nível da função renal do paciente e, portanto, da meia-vida biológica do aminoglicosídeo: se um sexto da meia-vida for menor que o tempo de infusão, este modo deve ser empregado; caso contrário, a dose deve ser dada em bolo<sup>3</sup>; em outras palavras: *clearance* da creatinina maior que 50mL/min → infusão; *clearance* da creatinina menor que 50mL/min → bolo.

Qualquer que seja o método de ajuste, o objetivo primordial é conseguir eficácia terapêutica sem toxicidade. Para tanto, o monitoramento da concentração sanguínea dos fármacos, quando possível, é recurso inestimável.

### Técnicas de adaptação de doses

Entre as mais consultadas fontes de adaptação de doses de fármacos para adultos com insuficiência renal destacam-se a obra de Ashley e Currie<sup>39</sup> e de Aronoff *et al*<sup>8</sup>, cuja última edição traz um segmento dedicado ao ajuste de doses para crianças. Em nosso meio, a obra de Barros *et al*<sup>2</sup> sobre antibióticos, e o livro de Riella<sup>73</sup>, que reserva capítulo especial sobre o assunto. Enquanto em Ashley e Currie<sup>39</sup> as correções recomendadas, conforme os métodos D, I e D/I, aplicam-se às amplitudes de filtração glomerular, não normalizadas, de 20-50, 10-20, e <

10mL/min, nos outros compêndios referem-se às faixas > 50, 10-50 e < 10mL/min. Para crianças, em Aronoff *et al*<sup>88</sup>, as recomendações de doses corrigidas dizem respeito às extensões da filtração glomerular de 30-50, 10-29 e < 10mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal.

Nessas publicações encontramos, também, dados sobre a reposição de fármacos após hemodiálise, diálise peritoneal ambulatorial contínua e hemofiltração arteriovenosa contínua; alterações farmacocinéticas relevantes na presença de insuficiência renal; e cuidados especiais quanto à toxicidade e às interações medicamentosas.

Quando não se tem à mão, eventualmente, referências sobre o ajuste de doses de algum fármaco em especial, que seja eliminado pelos rins em quantidades apreciáveis, podemos adaptar a posologia de manutenção por meio da técnica de Tozer, desde que saibamos o valor de sua  $f_c$ . Pela consulta ao quadro 41.1, obtemos o fator de ajuste. Escolhe-se a taxa de filtração glomerular do paciente, na parte superior, e localiza-se o fator de ajuste descendo uma vertical até o ponto de cruzamento com a linha que corresponde à fração do fármaco excretada inalterada ( $f_e$ ), encontrada à esquerda na primeira coluna. Neste quadro, valores intermediários do CLcr ou da  $f_c$  corresponderão a valores intermediários do fator de ajuste, que podem ser obtidos por interpolação matemática.

**Exemplo ilustrativo** – supondo-se a posologia normal de determinado fármaco igual a 1.000mg de 8/8 horas; a taxa de filtração glomerular de um paciente (CLcr) = 30mL/min; fração desse fármaco excretada inalterada pelos rins:  $f_c = 0,60$ ; fator de ajuste = 1,82 (Quadro 41.1). **Ajuste pelo Método D:** dose na insuficiência renal = dose normal/fator de ajuste = 1.000/1,82 = 549 (500mg de 8/8 horas). **Método I:** intervalo na insuficiência renal = intervalo normal\*fator de ajuste = 8\*1,82 = 14,5 horas. **Método D/I:** dose normal\* (intervalo desejado/intervalo normal)/fator de ajuste = 1.000\* (12/8)/1,82 = 824,2 (800mg de 12/12 horas).

## Monitoração clínica e dos níveis séricos dos medicamentos

As técnicas de adaptação de posologia de fármacos para pacientes com insuficiência renal, evidenciadas na etapa precedente, objetivam encontrar doses que resultem em concentrações sanguíneas seguras, semelhantes às dos pacientes normais. Porém, nesse grupo de pacientes, substâncias de baixo *índice terapêutico* apresentam risco considerável de atingir níveis tóxicos. Não é raro que o receio da administração de quantidades excessivas possa levar inadvertidamente ao oposto, resultando em concentrações subterapêuticas. Ademais, a instabilidade a taxa de filtração glomerular, presente em diversas situações clínicas, contribui para a alteração da *disposição corporal* dos medicamentos eliminados pelos rins, podendo refletir nos seus níveis sanguíneos.

Além da função renal, as respostas farmacológicas devem ser monitoradas, com ênfase na detecção precoce de efeitos adversos, inclusive os decorrentes de *interações medicamentosas*<sup>74</sup>, tais como as *fármaco-fármaco*, *fármaco-ftoterápicos* e *fármaco-nutrientes*<sup>75</sup>.

Ainda que o acompanhamento clínico cuidadoso e a verificação da resposta terapêutica, escudados no conhecimento das características farmacocinéticas, sejam essenciais em todos os tratamentos, há situações nas quais a verificação do nível sanguíneo dos fármacos é indispensável: necessidade incontornável do uso de uma substância de potencial comprovadamente tóxico; presença de insuficiência renal grave; insuficiência hepática grave concomitante; crianças com função renal imatura; idosos com taxa de filtração glomerular reduzida, própria da idade; síndrome da falência de múltiplos órgãos etc. Assim, é necessário um reajuste da dosagem baseado no controle da concentração sérica<sup>76,77</sup>, que deve ser realizado após a terceira ou quarta dose de manutenção, com a determinação da *concentração máxima pós-dose (pico)* e/ou da *concentração mínima pré-próxima dose (vale)*.

Quadro 41.1 – Fatores de ajuste de fármacos pela fórmula de Tozer.

$f_c$ ↓	Taxa de filtração glomerular (mL/min)												
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
0,10	1,11	1,10	1,09	1,08	1,07	1,06	1,05	1,04	1,03	1,03	1,02	1,01	1,00
0,20	1,25	1,22	1,20	1,18	1,15	1,13	1,11	1,09	1,07	1,05	1,03	1,02	1,00
0,30	1,43	1,38	1,33	1,29	1,25	1,21	1,18	1,14	1,11	1,08	1,05	1,03	1,00
0,40	1,67	1,58	1,50	1,43	1,36	1,30	1,25	1,20	1,15	1,11	1,07	1,03	1,00
0,50	2,00	1,85	1,71	1,60	1,50	1,41	1,33	1,26	1,20	1,14	1,09	1,04	1,00
0,60	2,50	2,22	2,00	1,82	1,67	1,54	1,43	1,33	1,25	1,18	1,11	1,05	1,00
0,70	3,33	2,79	2,40	2,11	1,88	1,69	1,54	1,41	1,30	1,21	1,13	1,06	1,00
0,80	5,00	3,75	3,00	2,50	2,14	1,87	1,67	1,50	1,36	1,25	1,15	1,07	1,00
0,90	10,00	5,71	4,00	3,08	2,50	2,11	1,82	1,60	1,43	1,29	1,18	1,08	1,00
1,00	∞	12,00	6,00	4,00	3,00	2,40	2,00	1,71	1,50	1,33	1,20	1,09	1,00

As coletas de sangue devem ser realizadas após uma ou mais horas da dose oral, 30 minutos a 1 hora depois da dose parenteral e imediatamente antes da dose subsequente. Para fármacos cuja distribuição é mais lenta, o momento ideal de coleta será de várias horas, ou dias, do início da administração. Usa-se a seguinte fórmula para esse reajuste:  $DN = DA \cdot CD / CA$ , (DN = dose nova, DA = dose anterior, CD = concentração desejada, CA = concentração anterior). O quadro 41.2 fornece os níveis séricos terapêuticos de alguns fármacos e os momentos recomendáveis de coleta de sangue para a determinação laboratorial<sup>78,79</sup>.

Os métodos utilizados para esse fim são: fotometria de chama, espectrofotometria, radioimunoensaio, cromatografia de coluna gasosa, cromatografia líquida de alta pressão, imunoensaio inibido por anticorpo e imuno fluorescência polarizada<sup>80</sup>. Alguns deles têm custo relativamente alto e não são disponíveis na maioria dos hospitais, em nosso meio.

### CONCLUSÕES

Quando for necessária a administração de fármacos em pacientes nefropatas, com ou sem insuficiência renal, os seguintes cuidados devem ser tomados: 1. Preferir substâncias eliminadas por via não renal e desprovidas de

potencial nefrotóxico, de preferência possuidoras de *janela terapêutica* ampla. 2. Com poucas exceções, administrar as doses de ataque normais. 3. Prescrever as doses de manutenção observando os perfis farmacocinéticos e os níveis da velocidade de filtração glomerular dos pacientes, por meio de consulta às tabelas ou pelo uso de fórmulas, lembrando que os ajustes recomendados objetivam a posologia efetiva, mas podem resultar, algumas vezes, em concentrações sanguíneas distantes dos valores ideais. 4. Avaliar sistematicamente, portanto, se as respostas terapêuticas estão adequadas. 5. Na vigência de suporte dialítico, verificar se é indispensável a reposição de doses ao término do procedimento. 6. No uso inevitável de drogas terapêuticas de eliminação renal e/ou de poder nefrotóxico, especialmente em pacientes de alto risco, redobrar os cuidados quanto a decréscimos subsequentes da filtração glomerular e sintomas e sinais sugestivos de eventos tóxicos, com a monitoração, se possível, das concentrações sanguíneas desses medicamentos. 7. Atentar para a ocorrência de interações entre as substâncias prescritas. 8. Presença de toxicidade impõe a retirada do fármaco (não o reajuste de doses) e substituição por outro de grupo químico diferente. Anfotericina e ciclosporina são exemplos de exceções, em que, dependendo da gravidade da lesão, a redução das doses poderá resultar no desaparecimento dos efeitos adversos.

Quadro 41.2 – Níveis séricos terapêuticos de fármacos.

Fármacos	Concentrações terapêuticas		Coleta de sangue
Ácido valproico	50-100mg/L		2-4 dias do início
	Pico	Vale	
Amicacina	20-30mg/L	< 10mg/L	1h/pré-dose
Canamicina	20-30mg/L	< 10mg/L	1h/pré-dose
Carbamazepina	4-12mg/L		4-12h
Difenil-hidantoína	10-20mg/mL		Mais de 8h
Digoxina	0,8-2mg/L		12h
Etossuximida	40-100mg/L		10 dias
Fenobarbital	15-40mg/L		2-3 semanas
	Pico	Vale	
Gentamicina	4-10mg/L	< 2mg/L	1h/pré-dose
Lidocaína	1-5mg/L		4-8h do início
Lítio	0,5-1,3mEq/l		12h
Procainamida	4-8mg/L		1h/4-6h
Quinidina	1-4mg/L (HPLC)		1h/6-8h
Teofilina	5-20mg/L		Durante infusão; oral: 1h/6h
	Pico	Vale	
Tobramicina	4-10mg/L	< 2mg/L	1 h/pré-dose
Vancomicina	40-50mg/L	10 ± 5mg/L	2 h/pré-dose

HPLC = cromatografia líquida de alta pressão.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Birkett DJ (ed). *Pharmacokinetics Made Easy. Australian Prescriber*. McGraw-Hill: Canberra, 2007, 132 p.
- Tozer TN, Rowland M (ed). *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. The Quantitative Basis of Drug Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2006, 326 p.
- Winter ME (ed). *Basic Clinical Pharmacokinetics*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2004, 511 p.
- Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1995, 601 p.
- Gibaldi M (ed). *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> ed. Lea & Febiger: Philadelphia, 1984, 330 p.
- Maher JF. Principles of dialysis and dialysis of drugs. *Am J Med* 1977; **62**: 475-481.
- Cafruny EJ. Removal of drugs by hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) (abstract): *Dial Transplant* 1987; **16**: 538-539.
- Johnson CA. Dialysis of Drugs – 2009. <http://www.ckdinsights.com/downloads/DialysisDrugs2009.pdf>
- Spaeth-Kelso C. Principles of drug dosing in renal impairment. In Windus D, Henderson KE, De Fer TM (eds). *Nephrology Subspecialty Consult*, 2<sup>nd</sup> ed. The Washington Manual, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, New York, 2008, pp 286-292.
- Koch-Weser J. Bioavailability of drugs (first of two parts). *N Engl J Med* 1974; **291**: 233-237.
- Koch-Weser J. Bioavailability of drugs (second of two parts). *N Engl J Med* 1974; **291**: 503-506.
- Reindenberg MM. The biotransformation of drugs in renal failure. *Am J Med* 1977; **62**: 482-485.
- Yuanhao Z, Leslie B. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; **40**: 159-168.
- Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; **89**: 649-687.
- Gibaldi M. Drug distribution in renal failure. *Am J Med* 1977; **62**: 471-474.
- Jusko WJ, Weintraub M. Myocardial distribution of digoxin and renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1974; **16**: 449-454.
- Golper TA, Bennett WM. Altering drug dose. In Schrier RW, Gambertoglio JG (eds). *Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease*. Little, Brown: Boston, 1991, pp 1-13.
- Naud J, Michaud J, Leblond FA *et al*. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters. *Drug Met Dispos* 2008; **36**: 124-128.
- Sun H, Frassetto L, Benet LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacol Ther* 2006; **109**: 1-11.
- Kim RB. Organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporter family and drug disposition. *Eur J Clin Invest* 2003; **33**(Suppl. 2): 1-5.
- Leblond FA, Giroux L, Villeneuve JP *et al*. Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure. *Drug Met Dispos* 2000; **28**: 1317-1320.
- Drayer DE. Active drug metabolites and renal failure. *Am J Med* 1977; **62**: 486-489.
- Verbeeck RK, Branch RA, Wilkinson GR. Drug metabolites in renal failure: pharmacokinetics and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1981; **6**: 329-345.
- Cafruny EJ. Renal tubular handling of drugs. *Am J Med* 1977; **62**: 490-496.
- DeBellis RJ, Smith BS, Cawley PA *et al*. Drug dosing in critically ill patients with renal failure: a pharmacokinetic approach. *J Intensive Care Med* 2000; **15**: 273-313.
- Bricker NS. On the meaning of the intact nephron hypothesis. *Am J Med* 1969; **46**: 1-11.
- Lertora JLL. Effects of renal disease on pharmacokinetics. October 5, 2009. <http://www.cc.nih.gov/training/training/principles/slides/EffRenalDisPKtex0910.pdf>
- Reidenberg MM (ed). *Renal Function and Drug Action*. WB Saunders Co: Philadelphia, 1971, 113 p.
- Bennett WM, Muther RS, Parker RA *et al*. Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults (part I): antimicrobial agents, analgesics. *Ann Inter Med* 1980; **93**: 62-69.
- Bennett WM, Muther RS, Parker RA *et al*. Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults (part II): sedatives, hypnotics, and tranquilizers; cardiovascular, anti-hypertensive, and diuretic agents; miscellaneous agents. *Ann Inter Med* 1980; **93**: 286-325.
- Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G *et al*. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis* 1983; **3**: 155-193.
- Kunin CM, Rees SB, Merrill JP *et al*. Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and chlortetracycline. *J Clin Invest* 1959; **38**: 1487-1497.
- Dettli L, Spring P, Ryter S. Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharmacol Toxicol* 1971; **29**: 211-224.
- Dettli L. Individualization of drug dosage in patients with renal disease. *Med Clin North Am* 1974; **58**: 977-985.
- Wagner JG (ed). *Fundamentals of Clinical Pharmacology*. Drug Intelligence Publications: Hamilton, Illinois, 1975, pp 158-163.
- Wagner JG, Northam JI, Always CD *et al*. Blood levels of drug at the equilibrium state after multiple dosing. *Nature* 1965; **207**: 1301-1302.
- Cutler R, Forland SC. Changing drug dosage in renal insufficiency. Back to basics, parts 1-6. *Dial Transplant* 1989; **18**: 133-139.
- Jelliffe RW. A mathematical analysis of digitalis kinetics in patients with normal and reduced renal function. *Math Biosci* 1967; **1**: 305-325.
- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS *et al* (eds). *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*, 5<sup>th</sup> ed. American College of Physicians: Philadelphia, 2007, 272 p.
- Ashley C, Currie A (eds). *The Renal Drug Handbook*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2004, 794 p.
- Brater C. Drug dosing in renal failure. In Wilcox CS, Berl T, Himmelfarb J *et al* (eds). *Therapy in Nephrology & Hypertension. A Companion to Brenner & Rector's The Kidney*, 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier: Philadelphia, Saunders, 2008, pp 1049-1072.
- Tozer TN. Nomogram for modification of dosage regimens in patients with renal function impairment. *J Pharmacokin Biopharm* 1974; **2**: 13-28.
- Barsanulfo-Pereira E. NEFROCALC 1.0 – calculadora de filtração glomerular e ajuste de fármacos em insuficiência renal. *J Bras Nefrol* 2008; **30**: 6-14.
- Maher JF. Aspectos farmacológicos del tratamiento de diálisis regular. In Drukker W, Parsons FM, Maher JF (eds). *Sustitucion de la Funcion Renal por Dialisis*. Ed. JIMS: Barcelona, 1982, pp 341-376.
- Bochner F, Carruthers G; Kampmann J *et al* (eds). *Handbook of Clinical Pharmacology*, 2<sup>nd</sup> ed. Little Brown: Boston, 1983, 352 p.
- Bjornsson TD. Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1986; **11**: 164-170.
- Schoenwald RD (ed). *Pharmacokinetic Principles of Dosing Adjustments. Understanding the Basics*. Pharmacy Education. CRC Press: Washington DC, 2001, 258 p.
- Armijo JA. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. In Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds). *Farmacologia Humana*, 4<sup>th</sup> ed. Elsevier, Masson: Barcelona, 2003, pp 141-164.
- Matzke GR. Principles of drug therapy in kidney failure. In Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (eds). *Primer on Kidney Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. National Kidney Foundation. Elsevier, Saunders, Philadelphia, 2005, pp 331-336.
- Aronoff GR. Practical guidelines for drug dosing in patients with renal impairment. In Schrier RW (ed). *Manual of Nephrology*, 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005, pp 266-287.
- Vidal L, Shavit M, Fraser A *et al*. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; **331**: 263-266.



52. Aronoff GR. Dose adjustment in renal impairment. Letter to Editor: Response from Drug Prescribing in Renal Failure. *Br Med J* 2005; 331: 293-294.
53. Greenberg E, Saad N, Abraham T *et al.* Drug dosage adjustment using renal estimation equations: a review of the literature. *Hosp Pharmacy* 2009; 44: 577-583, 603.
54. Bennett WM, Porter GA. Endogenous creatinine clearance as a clinical measure of glomerular filtration rate. *Br Med J* 1971; 4: 84-86.
55. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104: 849-854.
56. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-526.
57. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
58. Levey AS, Greene T, Kusek JW *et al.* MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (*abstract*). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
59. Stevens LA, Levey AS. Frequently Asked Questions About GFR Estimates. [http://www.kidney.org/professionals/kls/pdf/faq\\_gfr.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kls/pdf/faq_gfr.pdf)
60. Stevens LA, Coresh J, Greene T *et al.* Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
61. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
62. Devaney A, Tomson C. Chronic kidney disease – new approaches to classification. *Hosp Pharmacist* 2006; 13: 406-410.
63. Kuczynska J, Cattell R, Metters C. What factors need to be considered when dosing patients with renal impairment? [www.nelms.nhs.uk](http://www.nelms.nhs.uk)
64. Jelliffe R, Jelliffe SM. A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine concentration. *Math Biosci* 1972; 14: 17-24.
65. Jelliffe R, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels (*abstract*). *Lancet* 1971; 2: 710. <http://www.rxkinetics.com/renal.html#jelliffe>
66. Brater DC (ed). *Pocket Manual of Drug Use in Clinical Medicine*, 3<sup>rd</sup> ed. BC Decker Inc: Toronto, 1987, pp 1-5.
67. Talbert RL. Drug dosing in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 99-110.
68. Lott RS, Hayton WL. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Drug Intell Clin Pharm* 1978; 12: 140-150.
69. Forman DE, Butler J, Wang Y *et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-67.
70. De Broe ME. Prevention of aminoglycoside nephrotoxicity. In Davison AM, Guillou PJ (eds). *Pro. EDTA-ERA*. Balliere, Tindal: London, 1985; 22: 959-973.
71. Hou SH, Bushinsky DA, WISH JB *et al.* Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-248.
72. Gault MH, Fine A. Emprego de drogas em pacientes renais e tratamento do envenenamento comum através de diálise e hemoperfusão. In Levine DZ (ed). *Nefrologia: Cuidados do Paciente com Doenças Renais*. Livraria Roca: São Paulo, 1985, pp 141-159.
73. Barros E, Bittencourt H, Caramori MA, Machado A (eds). *Antimicrobianos: Consulta Rápida*, 3<sup>a</sup> ed. Artmed Editora: Porto Alegre, 2003, 428 p.
74. Barsenulfo-Pereira E. Uso de medicamentos em insuficiência renal. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 4<sup>a</sup> ed. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro, 2003, pp 799-842.
75. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA *et al* (eds). *Lexi-comp's Drug Interactions Handbook*, 2<sup>nd</sup> ed. Lexi-Comp: New York, 2004, 789 p.
76. Martins C, Moreira SM, Piersos SR (eds). *Interações Droga-Nutriente*, 2<sup>a</sup> ed. NutroClínica: Curitiba, 2003, 280 p.
77. Evans WE, Oellerich M (eds). *Therapeutic Drug Monitoring: Clinical Guide*, 2<sup>nd</sup> ed. Abbott Diagnostics Division: Wiesbaden Delkenheim, 1987, 108 p.
78. Friedman H, Greenblatt DJ. Rational therapeutic drug monitoring. *JAMA* 1986; 256: 2227-2233.
79. Kauffman RE. The clinical interpretation and application of drug concentration data. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28: 35-45.
80. Koch-Weser J. Serum drug concentrations as therapeutic guides. *N Engl J Med* 1975; 287: 227-231.
81. Andriolo A (ed). *Medicina Laboratorial. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar*, UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. Ed Manole: São Paulo, 2005, 256 p.

# CONTRIBUIÇÕES DOS MODELOS ANIMAIS AO ENTENDIMENTO DA PATOGÊNESE DAS DOENÇAS RENAIIS POLICÍSTICAS

Andressa Godoy Amaral  
Luiz Fernando Onuchic



## INTRODUÇÃO: DOENÇAS RENAIIS POLICÍSTICAS

As doenças renais policísticas (DRPs) compreendem um conjunto de enfermidades monogênicas caracterizadas por dilatação e formação progressiva de cistos a partir de segmentos tubulares renais, frequentemente associadas a um declínio gradual da função renal. Os cistos renais são recobertos por células epiteliais fenotipicamente anormais, associadas a alterações de proliferação celular, apoptose, secreção de fluido e íons, sinalização celular e produção de matriz extracelular. Essas doenças constituem causas importantes de doença renal crônica terminal (DRCt), assumindo grande importância médica e econômica. As principais enfermidades desse grupo de moléstias são as doenças renais policísticas autossômica dominante (DRPAD) e autossômica recessiva (DRPAR), dada a frequência com que afetam os indivíduos e a morbidade e mortalidade que impingem a adultos e crianças.

A DRPAD é uma das doenças hereditárias humanas mais comuns, com prevalência estimada de 1: 400-1.000. Embora essa enfermidade apresente um fenótipo renal predominante, constitui-se em doença sistêmica. Seu fenótipo renal característico inclui cistos renais múltiplos distribuídos bilateral e difusamente, enquanto suas manifestações extrarrenais mais clássicas compreendem cistos hepáticos e pancreáticos, aneurismas intracranianos e anormalidades valvares cardíacas. Sua penetrância é virtualmente completa, sendo que apenas cerca da metade dos pacientes atingem os 58 anos de idade sem evoluir para DRCt. Merece atenção, ainda, o fato de apresentar intensa variabilidade fenotípica tanto entre famílias como no âmbito intrafamiliar e dentro do órgão em si.

A DRPAR, por sua vez, consiste em causa importante de morbidade e mortalidade pediátricas, afetando 1 em cada 20.000 nascidos vivos. Vale notar que cerca de 1 em cada 70 indivíduos da população geral é carreador de um alelo mutado do gene associado à doença, PKHD1 (*Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1*). Embora a maior parte dos casos da doença se manifeste no período peri ou neonatal, associando-se a alta mortalidade no primeiro mês de vida, a DRPAR apresenta um espectro fenotípico bastante amplo, incluindo pacientes com manifestações mais tardias e leves e que podem atingir a idade adulta<sup>1</sup>. Suas características histopatológicas incluem dilatação radial de ductos coletores e cistos medulares renais associada à malformação da placa ductal com fibrose hepática em ponte. A disgenesia biliar, por seu lado, é sempre presente na DRPAR, resultando em fibrose hepática congênita e hipertensão porta em um número apreciável de casos. Entre os pacientes que sobrevivem ao período perinatal, a hipertensão arterial sistêmica, a insuficiência renal progressiva e a hipertensão porta são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade.

A identificação dos genes mutados nas DRPs permitiu a caracterização de seus produtos e a realização de estudos genéticos, moleculares e celulares, proporcionando o entendimento progressivo de sua patogênese. Apesar das grandes contribuições geradas pelas preparações moleculares e *in vitro*, muitas questões relacionadas à fisiopatologia das DRPs não podiam ser abordadas sem um modelo *in vivo*. Estudos com modelos animais permitem, de fato, uma homogeneidade de *background* genético, manipulações funcionais precisas e procedimentos experimentais não factíveis em humanos, além de um controle experimental e populacional muito maior.

Neste capítulo, portanto, abordaremos as contribuições desses modelos no processo de elucidação dos mecanismos envolvidos nessas doenças.

## GENÉTICA DA DRPAD, POLICISTINA-1 E POLICISTINA-2

A DRPAD é geneticamente heterogênea, podendo decorrer de mutações no gene PKD1 (*Polycystic Kidney Disease 1*), localizado no cromossomo 16p13.3, ou PKD2 (*Polycystic Kidney Disease 2*), mapeado à região cromossômica 4q21. Cerca de 85% dos casos devem-se a mutações em PKD1 (DRPAD1), enquanto ~15% dos pacientes desenvolvem a doença em decorrência de mutações em PKD2 (DRPAD2). O gene PKD1 codifica policistina-1 (PC1), uma glicoproteína integral de membrana com uma porção extracelular N-terminal com mais de 3.000 aminoácidos, 11 domínios transmembrânicos e um segmento C-terminal intracelular curto<sup>2</sup>. Sua porção extracelular contém uma combinação de domínios aparentemente importantes para interações proteína-proteína e proteína-carboidrato. O gene PKD2, por seu lado, codifica policistina-2 (PC2), também uma glicoproteína integral de membrana, porém com seis domínios transmembrânicos e ambas as extremidades N e C-terminais intracitosólicas. A cauda intracelular da PC1 contém um domínio *coiled-coil*, envolvido na interação física com a porção C-terminal da PC2 e capaz de mediar a transdução de sinais. PC2 funciona como um canal de cátions não seletivo com a permeabilidade a  $Ca^{2+}$ , cuja atividade é regulada pela PC1, que por sua vez atua como um receptor de membrana<sup>3</sup>. É importante notar, contudo, que PC1 também apresenta características compatíveis com uma molécula de adesão, observação consistente com sua localização em estruturas de adesão celular e junções célula-célula<sup>2</sup>.

Merece destaque a presença do complexo PC1-PC2 no cílio apical primário. O cílio apical primário, classificado como cílio não móvel, é uma organela que se projeta da superfície da grande maioria das células, sendo composto de um axonema que compreende nove pares de microtúbulos circundados por uma membrana. É ancorado à célula pelo corpo basal, uma estrutura que também funciona como um centríolo durante a divisão celular<sup>4</sup>. No rim, o cílio apical primário é encontrado na superfície apical de todas as células epiteliais tubulares, com exceção das células intercalares. Os cílios renais projetam-se para o lúmen tubular e curvam-se em resposta ao fluxo de fluido luminal<sup>5</sup>, aparentemente mediando um processo no qual o complexo PC1-PC2 desempenha um papel central. De fato, este complexo parece funcionar como um sensor localizado na superfície ciliar que, uma vez ativado, promoveria influxo de  $Ca^{2+}$  através de PC2. Este influxo, por sua vez, induziria à liberação de  $Ca^{2+}$  a partir de estoques intracelulares, determinando ações biológicas de modulação de proliferação, diferenciação celular, apoptose e expressão gênica<sup>5</sup>. Interessantemente, várias proteínas codificadas por genes mutados em doenças renais císticas humanas e em

modelos animais de doença renal policística foram localizadas no complexo corpo basal/cílio apical primário, caracterizando a conexão entre cílio apical primário e DRPs. Em várias dessas condições, foram evidenciadas alterações morfoestruturais e/ou funcionais do cílio apical primário.

## GENÉTICA DA DRPAR E POLIDUCTINA

Todas as formas típicas da DRPAR se associam a mutações patogênicas no gene PKHD1, localizado na região cromossômica 6p12.2. Este gene estende-se por um segmento genômico de aproximadamente 470kb e inclui ao menos 86 éxons que, arranjados por meio de um mecanismo complexo de *splicing*, originam múltiplos transcritos alternativos. O transcrito associado ao quadro de leitura aberto mais longo codifica poliductina (PD1), também denominada fibrocistina<sup>2,6</sup>. Com base nos produtos alternativos de *splicing* de PKHD1, prevê-se que o gene codifique proteínas associadas à membrana, que poderiam atuar como receptores de superfície celular, bem como proteínas solúveis que poderiam, por sua vez, atuar como ligantes em vias de transdução de sinal<sup>7</sup>. Várias evidências sugerem que este complexo perfil de *splicing* seja biologicamente relevante.

PD1 também se localiza no corpo basal/axonema do cílio apical primário<sup>7</sup>. É importante notar que a redução da expressão de PD1 por meio de RNA curto interferente (siRNA) diminuiu o tamanho e alterou a estrutura do cílio primário, indicando que esta proteína é fundamental para a manutenção dessa organela. Além disso, a inibição da expressão de PD1 por grampo curto de RNA (shRNA) comprometeu o processo de tubulomorfogênese de células IMCD (*inner medullary collecting duct*) cultivadas em meio gel de três dimensões<sup>6</sup>.

## MODELOS ANIMAIS DE DOENÇA RENAL POLICÍSTICA E SUAS CONTRIBUIÇÕES CONCEITUAIS

Camundongos e ratos são modelos animais muito utilizados em biologia experimental por se constituírem em mamíferos de pequeno porte, de fácil manutenção e manuseio, por se reproduzirem rapidamente e por apresentarem alto grau de semelhança e identidade genética com os seres humanos. Apresentam, além disso, muitas características fisiológicas e patológicas comuns com o ser humano. Por fim, vários métodos desenvolvidos para inserção e incorporação de sequências de DNA recombinante em organismos, viabilizando a criação de animais geneticamente modificados, baseiam-se no processo de recombinação homóloga, mecanismo particularmente eficaz em camundongos. Com base nessas observações e para gerar modelos animais que reproduzissem genética e fenotipicamente doenças humanas geneticamente mediadas, a ciência médica elegeu o camundongo como o animal clássico a ser utilizado na geração de modelos *in vivo* geneticamente modificados.

Um grande número de modelos murinos de DRPs foram descritos nas últimas décadas. Muitos dos fenótipos mutantes assemelham-se aos de DRPs humanas com relação à morfologia e à localização dos cistos, bem como à progressão da doença. Os modelos murinos que recapitulam características fenotípicas humanas das DRPs, por sua vez, tornaram-se ferramentas fundamentais para o estudo da patogênese *in vivo*, assim como para testar e desenvolver novas terapêuticas. Neste cenário, descreveremos a seguir os modelos murinos de DRPs que resultam de alterações genéticas monogênicas.

## MODELOS ANIMAIS FENOTIPICAMENTE RELACIONADOS MAS NÃO ORTÓLOGOS À DRPAD

### Modelos advindos de mutações espontâneas

Os primeiros modelos animais descritos resultaram de mutações espontâneas em genes não ortólogos a PKD1 e PKD2. Com o avanço da tecnologia do DNA recombinante e da clonagem molecular, contudo, modelos animais *knockout* foram desenvolvidos por meio de mutagênese dirigida a esses locos.

Um dos primeiros modelos de mutação espontânea com fenótipo parecido com a DRPAD foi o camundongo *jck* (*juvenile cystic kidneys*). Ele se constitui em modelo de transmissão recessiva, com cistos renais focais encontrados antes do terceiro dia de vida e em múltiplos segmentos do néfron. Apresenta progressão lenta e os mutantes são férteis e sobrevivem por quatro meses ou mais, porém não se associa a manifestações extrarrenais evidentes<sup>8</sup>. Interessantemente, os machos são afetados de forma mais grave que as fêmeas, efeito aparentemente dependente de hormônios masculinos<sup>9</sup>. O *locus jck* foi mapeado no cromossomo 11 e o alelo mutante apresenta uma mutação do tipo *missense* que determina uma substituição não conservadora do resíduo valina por glicina no domínio C-terminal da proteína Nek8<sup>10</sup>. As Neks (NIMA *related kinases*) constituem uma família de proteínas cinases encontradas em mamíferos, composta por 11 membros que compartilham alto grau de identidade com a proteína NIMA (*never in mitosis gene A*). Nek8 localiza-se no cílio apical primário<sup>11</sup> e regula a expressão e a localização de PC1 e PC2, além de estar relacionada com o comprimento dessa organela<sup>9</sup>.

Várias evidências sugerem a associação entre o nó primitivo e a cistogênese em rim, fígado e pâncreas, um processo que aparentemente envolve o cílio apical primário. Durante o desenvolvimento embrionário do camundongo, os cílios apicais primários das células ventrais do nó primitivo podem apresentar um papel crítico na determinação do eixo esquerdo-direito, gerando um gradiente assimétrico de moléculas sinalizadoras na sua superfície<sup>12</sup>. Em etapas posteriores do desenvolvimento e ao longo da vida pós-natal, por sua vez, os cílios apicais primários são encontrados em epitélios de revestimento do néfron, trato biliar e ductos pancreáticos<sup>13</sup>, porém sua função ainda não é completamente compreendida.

Outro modelo de mutação espontânea bastante estudado é o camundongo *pcy*. Esse modelo apresenta

semelhanças à DRPAD em relação à localização dos cistos renais e à progressão lenta da doença<sup>14</sup>. A dilatação tubular inicia-se ainda no período fetal e os cistos renais espalham-se gradualmente pelo néfron. A progressão da doença é considerada moderada; com cerca de oito semanas, os animais *pcy/pcy* apresentam os rins significativamente aumentados e morrem por insuficiência renal entre 30 e 36 semanas de idade. É interessante notar que nos estágios avançados da doença alguns animais desenvolvem aneurismas cerebrais<sup>14</sup>. A mutação *pcy* gera um alelo hipomórfico e foi mapeada no gene *Nphp3*, ortólogo ao gene *NPHP3* humano, mutado na nefronoftise do tipo 3 (*NPHP3*) ou da adolescência<sup>15</sup>. As principais características que assemelham o camundongo *pcy* a pacientes com essa doença são a transmissão recessiva, cistos localizados principalmente na junção corticomedular, atrofia tubular e fibrose tubulointerstitial. O gene *NPHP3* codifica a proteína nefrocistina-3, expressa no cílio apical primário e capaz de se associar a outras proteínas ciliares. Um estudo recente mostrou que esta proteína parece atuar no controle canônico e não canônico da polaridade celular, por meio da via de sinalização *Wnt* (*wingless-int*)<sup>15</sup>.

O único modelo dominante de DRP em rato é o Han:SPRD-Cy, originado por uma mutação espontânea na linhagem Sprague-Dawley e que apresenta várias similaridades fenotípicas com a DRPAD humana. Nos animais heterozigotos, os cistos renais manifestam-se nas primeiras semanas de vida e envolvem primariamente os túbulos proximais, associando-se a uma progressão lenta da doença. Tal progressão, contudo, é mais acentuada em machos, mas não se observam manifestações extrarrenais<sup>16-18</sup>. O alelo *cy* apresenta um efeito dose-dependente e os animais *cy/cy* apresentam cistos em todos os segmentos do néfron. A progressão associada a esse genótipo, portanto, é rápida, culminando com o óbito na idade aproximada de três semanas<sup>16</sup>. A mutação *cy* foi recentemente mapeada ao gene *PKDRI*, o qual codifica a proteína SamCistina. Tal proteína é expressa em altos níveis no rim, mas não compartilha similaridades estruturais com outras proteínas envolvidas em doenças císticas renais descritas até o momento<sup>19</sup>. Essa molécula possui repetições anquirina em sua porção N-terminal e um domínio SAM (*sterile alpha motif*) em sua extremidade C-terminal<sup>19</sup>. Tanto os motivos anquirina quanto os domínios SAM são capazes de participar de interações proteína-proteína. No rato Han-SPRD, a mutação é do tipo *missense*, resultando na troca de um resíduo altamente conservado de arginina por um resíduo de triptofano no domínio SAM<sup>19</sup>. Diferentemente de outras proteínas associadas a doenças císticas, pouco se sabe sobre a função da SamCistina e o papel de sua perturbação na cistogênese. Um estudo recente com células IMCD mostrou que a SamCistina é capaz de se autoassociar e de se associar com a proteína Bicaudal-C (BicC), envolvida na patogênese do modelo *jcpc* (*juvenile congenital polycystic kidneys*), descrito a seguir. Propõe-se que a interação SamCistina-BicC possa ser indireta e dependente de moléculas de RNAm, formando um grande complexo



que possa atuar na regulação da tradução proteica<sup>20</sup>. A mutação *cy*, por sua vez, faz com que a proteína perca a capacidade de se autoassociar e talvez interfira na estabilidade do complexo BicC-RNA-SamCistina. Esse estudo sugere que a SamCistina atue como uma proteína de suporte e que essas proteínas atuem em uma via molecular comum<sup>20</sup>.

### Modelos gerados por modificações genéticas induzidas

O modelo *jcpk* foi descrito por Flaherty *et al* em 1995. Essa mutação foi gerada em camundongos por um programa de mutagênese induzida por clorambucil. Esse modelo apresenta transmissão recessiva, porém cerca de 30% dos heterozigotos desenvolvem cistos renais glomerulares<sup>21</sup>. Enquanto os cistos aparecem em todas as porções do néfron, o fenótipo extrarrenal caracteriza-se por dilatações nos ductos biliares intra-hepáticos e nos ductos pancreáticos, além de um aumento da vesícula biliar. A progressão da doença é rápida nos homozigotos mutantes, levando-os a óbito antes do décimo dia de vida. O gene mutado (*BicC1*) mapeia no cromossomo 10<sup>22</sup> e a mutação patológica consiste na troca de um nucleotídeo no sítio aceptor de *splicing* do éxon 3, gerando um produto mais curto e anormal<sup>23</sup>. Esse gene codifica Bicaudal-C (*BicC*), uma proteína expressa em alto nível no rim, com domínios KH (*K-Homology*) de interação com RNA em sua extremidade N-terminal e domínios SAM de interação com proteínas em sua extremidade C-terminal<sup>23</sup>. *BicC* está relacionada a diversos mecanismos que podem influenciar desde o desenvolvimento embrionário até a cistogênese. Estudos realizados em *Drosophila* mostraram que as interações proteína-RNA podem atuar como fatores de regulação da taxa de tradução proteica; esse mecanismo parece ser fundamental na oogênese, no desenvolvimento embrionário e na organização do citoesqueleto<sup>24,25</sup>. Um estudo *in vitro* mostrou que a mutação *jcpk* resulta na perda dessa capacidade de interação BicC-RNA e pode ser, ao menos parcialmente, responsável pela formação de cistos renais<sup>26</sup>. *BicC* parece ainda estar envolvida na diferenciação terminal das células renais em *Xenopus*<sup>27</sup> e sugere-se que possa ser alvo de caspases, podendo influenciar a taxa de apoptose e a sobrevivência celular<sup>28</sup>.

Nos anos 1980, pesquisadores descobriram que a enzima Cre recombinase (*Cre*) de bacteriófagos P1 reconhece e clivava sequências específicas de DNA de 34 pares de base (pb), denominadas sítios loxP. Por meio da inserção de sítios loxP via recombinação homóloga, flanqueando éxons essenciais dentro do gene de interesse e direcionando a expressão da *Cre* através de promotores de célula e/ou tecido-específicos, foi possível desenvolver modelos animais *knockout* condicionais. Dessa forma, iniciou-se a geração de modelos animais geneticamente modificados, que passaram a permitir o controle tempo-espaçial refinado da supressão/expressão do produto gênico de interesse.

Utilizando o sistema *Cre/loxP*, Lin *et al*<sup>29</sup> geraram animais *knockout* condicionais para o gene codificador

da subunidade *Kif3a* da proteína motora quinesina-II, localizada no cílio apical primário e responsável pelo transporte anterógrado de proteínas através do axonema. O transporte bidirecional – anterógrado e retrógrado – de proteínas pelo axonema é conhecido como transporte intraflagelar e responsável pela ciliogênese. Animais *knockout* convencionais para esse gene morrem na fase embrionária antes da organogênese renal e não podem, portanto, ser utilizados para o estudo da função do cílio apical primário no rim. Para desenvolver animais *knockout* condicionais, duas linhagens independentes de camundongo foram geradas: uma por meio da inserção de dois sítios loxP flanqueando o éxon 2 de *Kif3a* (alelo *Kif3a<sup>fl</sup>*) e outra, transgênica, por meio de uma construção contendo a região codificadora do gene *Cre* sob a regulação do promotor *Ksp-caderina* (*cre<sup>Ksp</sup>*), específico para o tecido renal. Animais com o alelo *Kif3a<sup>fl</sup>* foram cruzados com animais *cre<sup>Ksp</sup>*, gerando camundongos que expressam tanto o alelo condicional quanto *Cre*. Na presença da *Cre*, *Kif3a<sup>fl</sup>* funciona como um alelo nulo, pois a excisão do éxon 2 muda a fase de leitura do gene, o que resulta no término prematuro da tradução. A inativação tecido-específica de *Kif3a* nas células tubulares do epitélio renal resultou em prole viável, com rins de aparência normal ao nascimento. Esses animais, contudo, desenvolveram cistos renais a partir do quinto dia de vida e apresentaram insuficiência renal por volta do 21º dia de vida. Nos níveis celular e molecular, observou-se ausência de cílio apical primário nas células císticas, aumento na taxa de proliferação e apoptose, alteração do perfil de expressão do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) e aumento da expressão de  $\beta$ -catenina e *c-Myc*. Esses resultados sugerem que a ausência do cílio apical primário gere fenótipos clínicos e celulares consistentes com DRPs<sup>29</sup>.

A formação cística resultante da inativação de *Kif3a*, por sua vez, é dependente da fase em que o gene é inativado<sup>30</sup>. A linhagem carregando o alelo *Kif3a<sup>fl</sup>* foi cruzada com uma linhagem transgênica, esta contendo a região promotora do gene *Ksp-caderina* adjacente à região codificadora de *Cre* fundida ao domínio mutante ERT2, o que requer a presença de tamoxifeno para a indução da transcrição (*CreERT2*). A administração de tamoxifeno foi feita em diferentes tempos, ativando a expressão de *Cre* apenas no rim e induzindo à inativação do alelo *Kif3a<sup>fl</sup>*. A inativação em camundongos recém-nascidos resultou em perda do cílio apical primário e rápido aparecimento de cistos renais, principalmente na alça de Henle (AH). Já a inativação em camundongos adultos não resultou em rápida formação de cistos, apesar da perda do cílio apical primário. Tanto a localização quanto a dependência temporal da formação dos cistos sugeriram que esse processo pudesse requerer uma taxa de proliferação celular aumentada. Para testar essa hipótese, os autores induziram proliferação celular em rins de camundongos adultos por meio de lesão por isquemia/reperfusão (IR) e comprovaram que após tal lesão os camundongos mutantes *Kif3A* desenvolveram cistos renais. De forma interessante, esses investigadores mos-

traram, ainda, que a perda do cílio apical primário não induz aumento de proliferação, mas induz anormalidades na polaridade planar das células, manifestada por alterações de orientação das divisões celulares<sup>30</sup>.

## MODELOS ANIMAIS FENOTÍPICAMENTE RELACIONADOS MAS NÃO ORTÓLOGOS À DRPAR

### Modelos consequentes a mutações espontâneas

A mutação espontânea *cpk* (*congenital polycystic kidneys*) associa-se à transmissão recessiva e os camundongos afetados apresentam similaridades fenotípicas com a DRPAR. Esta mutação foi mapeada no cromossomo 12 e afeta *Cys1*, o gene que codifica a proteína cistina<sup>31</sup>. Essa proteína expressa-se no cílio apical primário e sua função não é completamente esclarecida, porém há indícios de que possa atuar como uma proteína de membrana de suporte, organizando complexos proteicos de sinalização em domínios específicos da membrana ciliar, o que poderia ativar certas vias de sinalização. O alelo *cpk* caracteriza-se por uma deleção em série que resulta na mudança na fase de leitura do gene e, consequentemente, em um produto truncado e não funcional. Animais *cpk* apresentam dilatações tubulares no período embrionário, com cistos primariamente localizados em túbulos proximais, enquanto após o nascimento se localizam preferencialmente nos ductos coletores. A progressão da doença é rápida e os animais morrem entre a terceira e a quarta semana de vida<sup>32,33</sup>. Com a transferência dessa mutação de C57BL/6J para outras linhagens de camundongos, anormalidades biliares e pancreáticas também passaram a ser observadas.

O modelo *bpk* (*BALB/c polycystic kidneys*), de transmissão recessiva, também apresenta similaridades com a DRPAR<sup>34</sup>. Interessantemente, estudos de complementaridade mostraram que esta mutação é alélica à mutação *jcpk* que, como vimos, apresenta fenótipo mais semelhante à DRPAD<sup>21</sup>. A mutação *bpk*, portanto, ocorre no gene *BicC1*, consistindo na inserção de 2pb no éxon 22, o que gera uma proteína anormal alongada<sup>23</sup>. Animais homocigotos *bpk* apresentam inicialmente dilatações e cistos nos túbulos proximais da porção cortical e preferencialmente nos ductos coletores depois do nascimento. A progressão da doença é rápida e os animais afetados não sobrevivem mais que quatro semanas<sup>34</sup>; disgenesia biliar também é observada. Esses achados ilustram que mutações diferentes em um mesmo gene podem determinar diferentes fenótipos de DRPs.

### Modelos gerados por modificações genéticas dirigidas

Em 1994, Moyer *et al* criaram uma linhagem de camundongos transgênicos com uma mutação inserida que gerou um fenótipo similar à DRPAR<sup>35</sup>. Essa mutação, *orpk*, associa-se à transmissão recessiva; animais homocigotos apresentaram inicialmente dilatação em túbulos proximais, mas já aos sete dias a dilatação de ductos coletores foi predominante. As manifestações extrarrenais

são graves, incluindo disgenesia biliar, atraso de crescimento, anormalidades craniofaciais e hipoplasia do ducto pancreático. A progressão da doença é rápida e os animais afetados morrem entre a primeira e a segunda semana de vida<sup>35</sup>. O gene mutado foi denominado *TgN737*, e o alelo hipomórfico gerado pela mutação *orpk*, *TgN737<sup>orpk</sup>*. Esse gene codifica a proteína Polaris, também expressa no cílio apical primário e com papel fundamental no desenvolvimento embrionário e na ciliogênese<sup>36</sup>.

A rede transcricional que regula a expressão dos genes associados às DRPs é pouco conhecida. Um passo importante, contudo, foi dado por meio de observações sobre o papel do HNF1 $\beta$  (*hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$* ), um fator de transcrição predominantemente expresso nos epitélios renal, pancreático e hepático. Mutações nesse gene associam-se à presença de cistos renais e diabetes em humanos, enquanto camundongos *knockout* para seu ortólogo apresentaram morte precoce no período embrionário. Camundongos *knockout* condicionais foram então gerados, por meio da inserção de sítios loxP flanqueando o éxon 1 (alelo HNF1 $\beta$ <sup>lox</sup>), e cruzados com uma linhagem de camundongo que expressa Cre sob o controle do promotor Ksp-caderina (KspCre)<sup>37</sup>. Animais KspCre: HNF1 $\beta$ <sup>lox/lox</sup> desenvolveram DRP grave, acompanhada por defeitos na ativação transcricional dos genes *Umod*, *PKHD1* e *PKD2*, cujas mutações estão envolvidas na patogênese da doença renal cística medular do tipo 2, da DRPAR e da DRPAD, respectivamente. Na molécula, mostrou-se que a porção C-terminal de HNF1 $\beta$  é necessária para a ativação do promotor de *PKHD1*<sup>38</sup>. Esses resultados demonstraram que o HNF1 $\beta$  constitui-se em fator regulador crítico de vias responsáveis pelo desenvolvimento do epitélio tubular renal, modulando a expressão de genes associados a DRPs.

## MODELOS ANIMAIS ORTÓLOGOS À DRPAD: CONTRIBUIÇÕES AO ENTENDIMENTO DO PROCESSO DE CISTOGÊNESE E DE MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

O gene *PKD1* foi identificado em 1994 e caracterizado completamente em 1995. No ano seguinte, Qian *et al* mostraram que os cistos são monoclonais em rins de pacientes com DRPAD1 e sugeriram que na molécula o mecanismo de cistogênese fosse recessivo<sup>39</sup>. De acordo com esse modelo, a formação cística segue um padrão knudsoniano de dois eventos, sendo o primeiro uma mutação de linhagem germinativa e o segundo representado por uma mutação somática que inativa ou reduz dramaticamente a atividade da cópia previamente normal. Este modelo explica a natureza focal da cistogênese e é consistente com a variabilidade clínica observada na DRPAD entre portadores de uma mesma mutação germinativa. A geração de modelos animais ortólogos à DRPAD humana, por sua vez, foram ferramentas fundamentais para a validação desta hipótese, assim como para outros avanços centrais na compreensão da patogênese dessa doença.



O primeiro modelo animal ortólogo à DRPAD foi criado em 1997, pela substituição do éxon 34 do gene PKD1 por um cassete contendo o gene de resistência à neomicina (cassete *neo*), por meio de recombinação homóloga (alelo PKD1<sup>del34</sup>) (Fig. 42.1)<sup>40</sup>. Essa mutação induziu ao truncamento da proteína e determinou a morte perinatal dos camundongos homocigotos PKD1<sup>del34/del34</sup>. Tais animais apresentaram rins císticos gravemente aumentados, cistos ductais pancreáticos e hipoplasia pulmonar. A formação cística renal iniciou-se no dia embrionário 15,5 (E15,5), sugerindo que a PC1 seja necessária para a morfogênese tardia das estruturas tubulares de rim e pâncreas<sup>40</sup>. Os animais PKD1<sup>del34/+</sup>, por seu lado, apresentaram apenas cistos renais e hepáticos tardios<sup>41</sup>. Tais achados, portanto, apoiaram o modelo proposto de dois golpes para a cistogênese.

Outro estudo importante baseou-se na inativação do gene PKD2, por meio da introdução de um éxon 1 mutado por um códon de terminação prematuro, em sequência ao éxon 1 selvagem (alelo WS25) (Fig. 42.1)<sup>42</sup>. Os animais heterocigotos (PKD2<sup>+/WS25</sup>) e homocigotos (PKD2<sup>WS25/WS25</sup>) apresentaram expressão reduzida de PC2, rins policísticos e lesões hepáticas, embora tais manifestações tenham sido altamente variáveis. Os cistos renais, por sua vez, originaram-se de células tubulares sem a capacidade de produzir PC2. Tais achados sugerem que, além de uma segunda mutação somática no alelo previamente normal dos animais PKD2<sup>+/WS25</sup>, a incorporação do éxon mutado gera um alelo instável que sofre recombinação homóloga intragênica, gerando um alelo que se comporta como nulo verdadeiro (alelo WS25). Estas observações demonstram de forma elegante a necessidade de dois golpes para a formação cística. Neste mesmo trabalho, os autores geraram camundongos com alelos nulos verdadeiros para PKD2 (PKD2<sup>-</sup>), por meio da substituição do éxon 1 selvagem por um éxon 1 mutado, sem rearranjo gênomico. Animais PKD2<sup>-/-</sup> não foram viáveis, enquanto os animais PKD2<sup>+/-</sup> desenvolveram um fenótipo intermediário entre PKD2<sup>WS25/WS25</sup> e PKD2<sup>+/WS25</sup>. Camundongos heterocigotos compostos para as duas mutações (PKD2<sup>WS25/-</sup>), por fim, apresentaram um fenótipo mais grave do que todos os demais, conforme previsto pelo modelo proposto<sup>42</sup>.

Um novo modelo *knockout* para PKD1 permitiu a obtenção de informações potencialmente valiosas sobre a patogênese das anormalidades vasculares associadas à DRPAD. Neste caso, um cassete *neo* foi inserido em orientação oposta à transcrição, substituindo partes dos éxons 43 e 45 e o éxon 44 inteiro; um códon de terminação prematuro foi inserido na porção restante do éxon 43. Os embriões homocigotos para esta mutação (PKD1<sup>L/L</sup>) apresentaram edema subcutâneo, extravasamento vascular e ruptura de vasos sanguíneos, que culminaram em letalidade embrionária por volta do dia E15,5. Tais animais também apresentaram cistos renais e pancreáticos. Esses achados suportam que a PC1 seja necessária para a manutenção da integridade estrutural dos vasos sanguíneos, assim como de epitélios, e sugerem que

a natureza da mutação em PKD1 possa contribuir para a alta variabilidade fenotípica encontrada na DRPAD<sup>43</sup>.

Resultados surpreendentes foram obtidas com a geração de um camundongo transgênico com várias cópias de um fragmento genômico humano de 108kb, contendo o gene PKD1 inteiro<sup>44</sup>. Esses animais apresentaram microcistos renais múltiplos, principalmente de origem glomerular, além de cistos hepáticos e proliferação de ductos biliares. Para testar a funcionalidade do produto transgênico e verificar se ele mesmo não apresentava efeito dominante negativo, as linhagens transgênicas foram cruzadas com camundongos PKD1<sup>del34</sup><sup>40</sup>. Camundongos transgênicos PKD1<sup>del34/del34</sup> mostraram-se viáveis até a idade adulta, demonstrando que a PC1 humana compensou a perda da proteína endógena nesses camundongos, embora cerca da metade deles tenha desenvolvido cistos hepáticos tardios. Este estudo é interessante, pois sugere que a superexpressão da PC1 também possa desencadear cistogênese<sup>44</sup>.

Um outro modelo, construído por meio da substituição dos éxons 17-21 por um cassete *neo* contendo também o gene repórter *lacZ* e um sítio aceptor de *splicing* (PKD1<sup>del17-21βgeo</sup>), permitiu a descrição tempoespacial do perfil de expressão de PKD1 (Fig. 42.1)<sup>45</sup>. O transcrito resultante contém os 16 primeiros éxons de PKD1 e a proteína codificada é truncada. A análise de expressão do produto foi feita de forma indireta, pela taxa de tradução da proteína β-galactosidase recombinante. A homocigose de PKD1<sup>del17-21βgeo</sup> resultou em letalidade pré-natal entre os dias E13,5 e 14,5, devido a anormalidades cardiovasculares graves. Esses embriões também apresentaram cistos renais e hepáticos e comprometimento da formação óssea, anomalias que se correlacionaram com os principais locais de expressão de PKD1. Durante a nefrogênese, PKD1 foi expresso por células epiteliais tubulares em maturação a partir do dia E15,5, em consistência com estudos anteriores que mostravam o início da formação cística em modelos com mutações dirigidas a PKD1 e PKD2 nesse período do desenvolvimento<sup>40,42,43</sup>. Animais heterocigotos para essa mutação também apresentaram cistos renais e hepáticos em idade avançada, em anuência com a teoria de dois eventos.

A hipótese de perda de função como base da formação cística também foi amparada por outro modelo, um camundongo com mutação nula em PKD1<sup>46</sup>. Um cassete *neo* foi inserido no éxon 4, de modo que o alelo gerado (denominado nulo) passou a codificar um pequeno peptídeo com ausência de cerca de 97% da sequência da PC1. Os animais portadores do alelo nulo em homocigose desenvolveram doença cística renal e hepática mais intensa e mais precoce do que camundongos homocigotos para o alelo *del34*<sup>40</sup>. Tais mutantes também apresentaram poli-hidrânio, hidropisia fetal, espinha bífida oculta e osteocondrodysplasia. Esse estudo demonstrou que a perda de PC1 resulta na formação de cistos e defeitos na formação do esqueleto<sup>46</sup>.

Outro modelo *knockout* de camundongo, gerado a partir da deleção dos éxons 2 a 6 do gene PKD1 (Fig. 42.1), mostrou que em homocigose tal mutação teve um

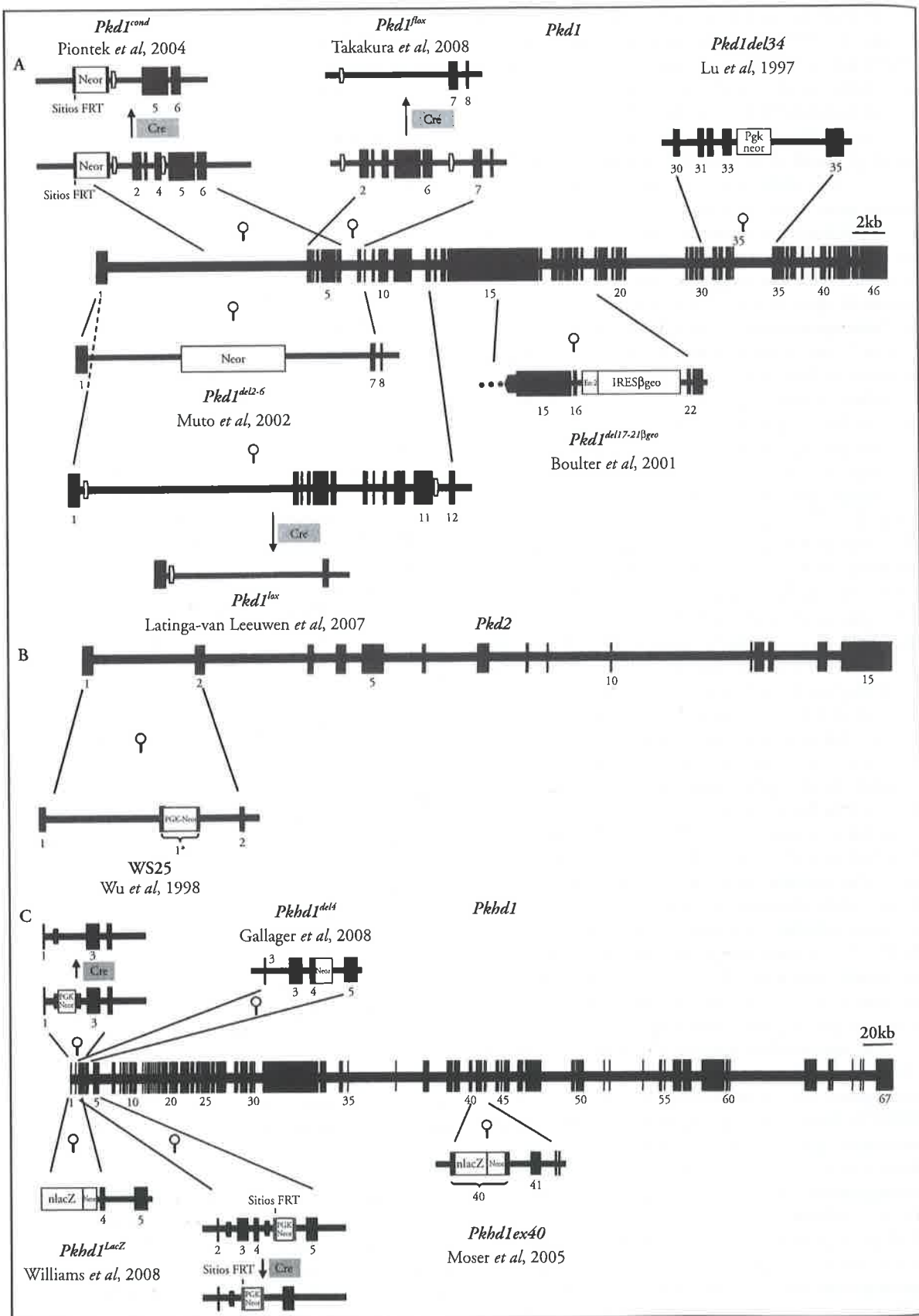


Figura 42.1 – Esquema estrutural dos genes PKD1 (A), PKD2 (B) e PKHD1 (C) e dos principais alelos criados por mutação dirigida. Os éxons estão numerados e representados em escala em relação ao segmento genômico. Setas largas = sítios loxP; Neor = cassete contendo o gene de resistência à neomicina; pgk = fosfoglicerato cinase; βgal = gene da β-galactosidase; Cre = Cre recombinase.



efeito letal entre os dias E15,5 e 16,5. Antes desse período, embriões PKD1<sup>del2-6/del2-6</sup> apresentaram hidropisia, malformações do complexo conotruncal e cistos renais. Os níveis de c-Myc mostraram-se diminuídos no coração e os de  $\beta$ -catenina diminuídos tanto no coração quanto no rim desses animais. Tais embriões apresentaram ainda, em tecido renal, diminuição nos níveis de expressão de caderina-E, PECAM (*platelet-endothelial cell adhesion molecule*), EGFR fosforilado e Gab1 (*GRB2-associated binding protein 1*). Esses achados sugeriram que PC1 possa interagir e controlar diferentes vias moleculares envolvidas na patogênese da DRPAD<sup>47</sup>.

A descoberta de mutações trans-heterozigóticas em PKD1 e PKD2 em uma pequena parcela de cistos renais humanos<sup>48</sup> sugeriu que o mecanismo de dois eventos também se aplicasse à combinação de mutações em trans-heterozigose. Para investigar esta hipótese, um novo modelo *knockout* de camundongo foi gerado, no qual heterozigotos para uma mutação nula em PKD1, gerada por uma inserção anômala no éxon 1 (PKD1<sup>-</sup>), foram cruzados com camundongos PKD2<sup>+WS25</sup>, de modo a gerar camundongos heterozigotos compostos<sup>49</sup> PKD1<sup>+/-</sup>:PKD2<sup>+/-</sup>. Os camundongos PKD1<sup>+/-</sup>, PKD2<sup>+/-</sup> e PKD1<sup>+/-</sup>:PKD2<sup>+/-</sup> apresentaram lesão cística leve, sem efeito adverso na sobrevivência até 12 meses de idade. Análises semiquantitativas, entretanto, mostraram que os animais trans-heterozigotos desenvolvem mais cistos do que o previsto pelo simples efeito da adição dos modelos. Esses dados sugerem, portanto, um efeito patogênico da heterozigose composta PKD1<sup>+/-</sup>:PKD2<sup>+/-</sup>.

Informações adicionais interessantes foram reportadas por Nishio *et al*<sup>50</sup>. Por meio da agregação de células-tronco embrionárias PKD1<sup>-</sup> a mórulas de camundongos PKD1<sup>+/-</sup> LacZ<sup>+</sup> Rosa26, gerou-se um animal quimérico que sobreviveu além de um mês de idade. Nesse modelo animal, os cistos mostraram-se inicialmente compostos por uma população mista de células PKD1<sup>-</sup> e PKD1<sup>+/-</sup>, porém estas foram progressivamente substituídas por células predominantemente PKD1<sup>-</sup>.

Um estudo conduzido por Yu *et al* mostrou que a PC1 pode sofrer clivagem proteolítica e que os produtos resultantes são biologicamente ativos. Este processo foi investigado *in vivo* por meio da geração de camundongos *knockin* PKD1<sup>VV</sup>, que expressam uma forma não clivável de PC1. Esse alelo mutante foi criado por meio da inserção de uma mutação *missense* no sítio GSP de clivagem de PC1. Camundongos PKD1<sup>VV</sup> apresentaram um fenótipo hipomórfico, com rápida expansão cística renal após o sétimo dia de vida, sendo que no 14<sup>o</sup> dia quase todo o parênquima renal havia sido substituído por cistos, com exceção da papila medular. Mostrou-se também que a dilatação tubular e a formação dos cistos envolveram primariamente segmentos distais do néfron. Vale mencionar que esses animais também apresentaram atraso de crescimento e dilatação nos ductos biliares. Esse estudo mostrou, de forma elegante, que a clivagem endógena de PC1 tem um papel crítico na sua função *in vivo* e que esse mecanismo de regulação pode ser segmento-específico<sup>51</sup>.

Embora o modelo de dois eventos tenha recebido apoio experimental sólido, uma série de modelos animais o tem aprimorado nos anos mais recentes. Dois estudos importantes mostraram que a redução dos níveis de expressão de PC1 pode causar a formação de cistos e outras características típicas da DRPAD. No primeiro deles, Latinga-van-Leeuwe *et al* desenvolveram um camundongo com um alelo hipomórfico para PKD1 (PKD1<sup>nl</sup>), obtido pela inserção de um cassette neor flanqueado por sítios loxP no íntron 1 e um sítio loxP adicional no íntron 11<sup>52</sup>. A inserção deste cassette no íntron 1 gerou um alelo com sítios aberrantes de *splicing* alternativo, o qual codifica um RNAm com mudança na fase de leitura e códon de terminação prematuro. A presença deste alelo hipomórfico em homozigose, contudo, resulta em 15 a 20% de transcritos com *splicing* normal. Camundongos PKD1<sup>nl/nl</sup> foram viáveis e apresentaram cistos renais numerosos e bilaterais, atraso do crescimento, anormalidades cardíacas e dilatações nos ductos pancreático e biliar, evoluindo para morte precoce em média aos 2 meses de idade. Os animais heterozigotos, por outro lado, não apresentaram anormalidades. No segundo estudo, realizado por Jiang *et al*, o alelo hipomórfico foi gerado pela inserção de um sítio loxP no íntron 30 e de um cassette neor flanqueado por sítios loxP no íntron 34 (PKD1<sup>L3</sup>)<sup>53</sup>. Essas inserções interferem no processo de transcrição e/ou no processo de *splicing*, resultando de forma similar na diminuição de cerca de 80% da expressão de PKD1. Animais PKD1<sup>L3/L3</sup> apresentam rápido aumento do volume renal nos 30 primeiros dias de vida, seguido por redução gradual de até 50%. A dilatação tubular inicia-se no estágio embrionário e os cistos ocupam quase todo o parênquima cortical e medular no 14<sup>o</sup> dia de vida. Metade desses animais morre entre o primeiro e o segundo mês de vida, enquanto a outra metade sobrevive até a idade adulta; estes, contudo, apresentam atraso de crescimento e morrem antes de completar o primeiro ano de vida. Assim como no primeiro estudo, os animais heterozigotos não apresentaram anormalidades. Estes estudos mostraram, portanto, que se a atividade de PC1 cair a um nível abaixo de um dado limiar (este supostamente já baixo), essa redução pode ser suficiente para deflagrar cistogênese. Este mecanismo parece, de fato, aplicar-se à DRPAD humana.

A partir de 2004, modelos ortólogos de animais *knockout* condicionais foram desenvolvidos para permitir o controle tempoespacial da inativação/expressão do gene PKD1. A criação de tais camundongos viabilizou a investigação do mecanismo de dois golpes em condições mais próximas às encontradas nos pacientes com DRPAD, de modo a esclarecer aspectos centrais da patogênese da doença.

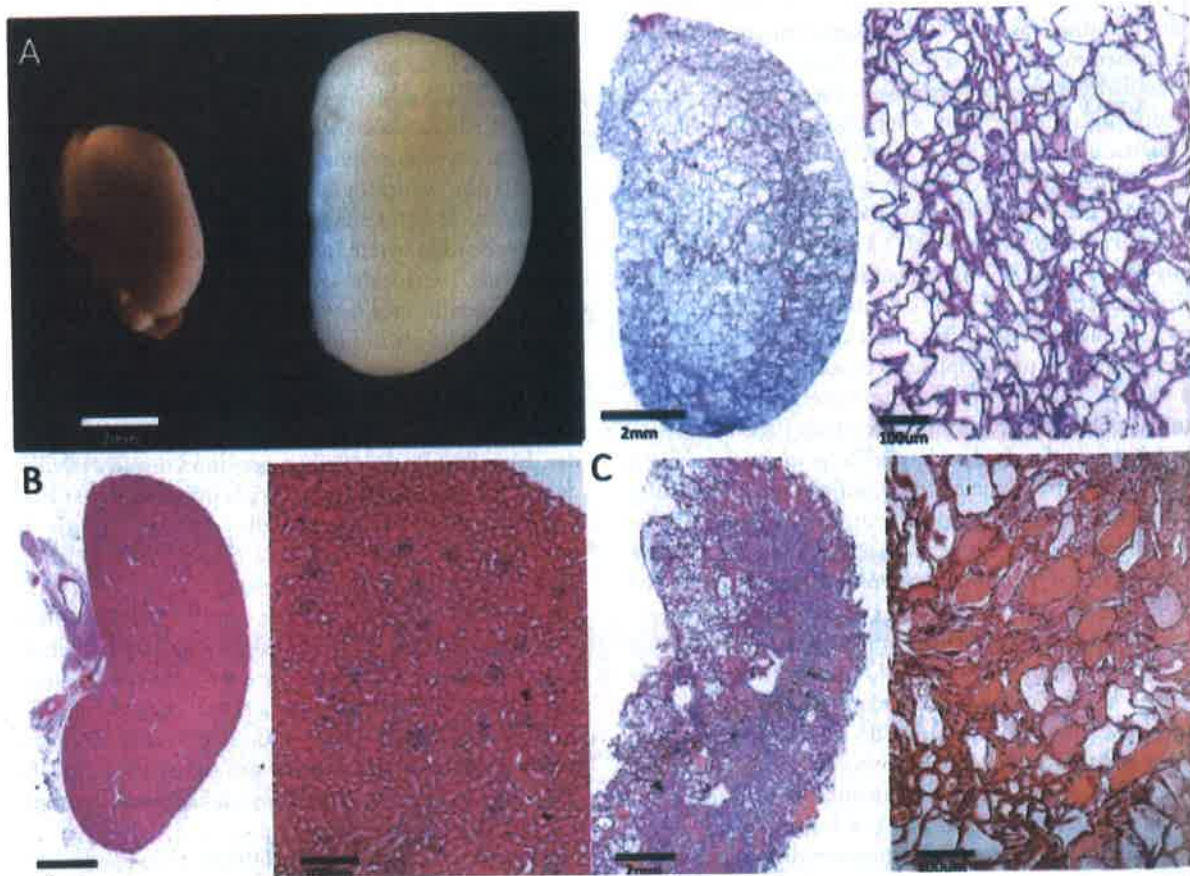
Piontek *et al* geraram em 2004 um alelo condicional de PKD1, o qual funciona normalmente em sua forma intata, mas como um alelo nulo na presença da enzima Cre. Este alelo foi construído por meio da inserção um cassette neor conjugado a um sítio loxP na extremidade 3' do íntron 1 e de outro sítio loxP de orientação similar no íntron 4; sua incorporação deu-se por recombinação

homóloga<sup>54</sup>. Neste caso, o cruzamento desses animais foi feito com uma linhagem de camundongos transgênicos para Cre sob a regulação do promotor MMTV (*mouse mammary tumor virus*). A presença de Cre, portanto, induz à conversão do alelo condicional, PKD1<sup>cond</sup>, em um alelo nulo, PKD1<sup>del2-4</sup> (Fig. 42.1). Como o promotor MMTV apresenta um perfil de ativação aleatório, em “mosaico”, apenas um pequeno percentual de células tubulares renais de animais homozigotos (PKD1<sup>cond/cond</sup>; MMTV<sup>Cre</sup>) sofre inativação de ambos os alelos. Os animais com esse genótipo são basicamente saudáveis, reproduzem-se normalmente e apresentam cistos renais e hepáticos em idade avançada.

Utilizando o sistema Cre/loxP, outros três modelos importantes foram criados, para controlar temporalmente a inativação somática de PKD1. O primeiro deles, desenvolvido pelo grupo acima, utilizou o mesmo alelo PKD1<sup>cond</sup>, porém neste caso o cruzamento foi feito com uma linhagem de camundongo transgênico que expressa Cre sob a regulação de um promotor ativado por tamoxifeno. A indução da deleção somática foi feita por meio da administração intraperitoneal de tamoxifeno em diferentes fases do desenvolvimento. Revelou-se que,

quando a inativação do gene PKD1 ocorreu antes do 13º dia de vida, os camundongos cursaram com formação cística intensa e rápida, ao passo que a inativação estabelecida após esta fase acompanhou-se de doença cística muito mais branda e bem mais tardia<sup>55</sup> (Fig. 42.2). Tais achados demonstram a existência de uma mudança abrupta de resposta à inativação gênica associada à fase de desenvolvimento renal.

No segundo modelo, desenvolvido por Latinga-van Leeuwen *et al*, a inativação somática do alelo condicional foi sítio-específica, ocorrendo apenas no epitélio renal<sup>56</sup>. Neste caso, camundongos<sup>52</sup> PKD1<sup>nl</sup>, descritos anteriormente, deram origem a duas linhagens: uma contendo um alelo com deleção dos éxons 2 a 11 (PKD1<sup>del2-11</sup>) e outra com dois sítios loxP flanqueando os éxons 2 e 11 (PKD1<sup>lox</sup>). Esses animais foram cruzados com a linhagem de camundongos CreER<sup>T2</sup>, em que a expressão de Cre é induzida por tamoxifeno (Fig. 42.1). Camundongos Cre; PKD1<sup>del2-11,lox</sup> tratados com tamoxifeno entre 3 e 6 meses de idade apresentaram fenótipo cístico brando um e três meses após a indução. Em contrapartida, animais com o mesmo genótipo, porém submetidos à administração de tamoxifeno no quarto dia de vida, apresentaram intensa



**Figura 42.2** – O fenótipo renal depende do momento da inativação de PKD1. A) Inativação precoce de PKD1 (dois dias de vida) resulta em formação cística intensa e rápida. Esquerda: comparação macroscópica de rins de camundongos PKD1<sup>cond/cond</sup>; tamoxifen-Cre<sup>+</sup> e PKD1<sup>cond/cond</sup>; tamoxifen-Cre<sup>+</sup> com 19 dias. Direita: análise histopatológica de rins de animais PKD1<sup>cond/cond</sup>; tamoxifen-Cre<sup>+</sup> com 19 dias. B e C) Inativação de Pkd1 em idade adulta (6 semanas) resulta em formação cística de início tardio. B) Análise histopatológica de rins de animais PKD1<sup>cond/cond</sup>; tamoxifen-Cre<sup>+</sup> com 3 meses. C) Com 6 meses de idade (adaptado de Piontek *et al* 2007; com autorização dos autores).



formação de cistos. Comparando a formação cística entre Cre; PKD1<sup>lox,lox</sup> e Cre; PKD1<sup>del2-11,lox</sup>, os animais com a mutação germinativa apresentaram formação cística mais grave. Este estudo propôs, portanto, que a inativação de PKD1 não seja suficiente para determinar a formação rápida de cistos no rim adulto, por ser incapaz de induzir o nível necessário de proliferação celular.<sup>56</sup>

O terceiro desses modelos, por fim, desenvolvido por Takakura *et al*, corroborou os achados de Latinga-van Leuwen<sup>57</sup>. Um alelo nulo foi gerado pela inserção de sítios loxP flanqueando os éxons 2-6 de PKD1 e da expressão de Cre sob o controle de um promotor induzido por interferon (INF) (Mx1Cre<sup>+</sup>PKD1<sup>lox/lox</sup>) (Fig. 42.1). A indução da expressão de Cre foi mediada pelas injeções intraperitoneais de ácido *polyinosinic-polycytidylic* (pI: pC), que ativa a produção de INF, na primeira e na quinta semanas de vida dos camundongos. A inativação de PKD1 na quinta semana resultou na formação de cistos focais seis a nove semanas após a indução, enquanto a inativação induzida na primeira semana de vida resultou no desenvolvimento massivo de cistos seis semanas após a injeção. Esses camundongos também foram cruzados com uma linhagem portadora de mutação germinativa nula, gerando animais Mx1Cre<sup>+</sup>PKD1<sup>null/lox</sup>. Interessantemente, a indução da inativação somática nesses animais, nas mesmas idades, levou a um fenótipo mais agressivo. Este estudo sugeriu, portanto, que na fase adulta a cistogênese difusa e rápida requeriria um terceiro evento, de origem genética ou não genética. Esses achados apoiaram, ainda, o conceito de que a formação rápida de cistos dependa dos níveis de proliferação celular.<sup>57</sup>

Em conjunto, esses estudos mostraram que a fase de desenvolvimento em que a inativação somática ocorre influencia marcadamente o processo de cistogênese, e que a inativação dos dois alelos PKD1 é necessária, porém não suficiente, para o aparecimento rápido de cistos no rim adulto. Seguindo esta linha conceitual, Takakura *et al* mostraram em um estudo subsequente que a lesão por isquemia/reperfusão induz à formação rápida e difusa de cistos renais em camundongos com *knockout* induzido para PKD1 na idade de 5 semanas, demonstrando que a lesão por isquemia/reperfusão pode funcionar com um terceiro golpe para a formação de cistos renais no rim maduro<sup>58</sup>. Vale notar que Bastos *et al* submeteram animais haploinsuficientes para PKD1 e selvagens a uma lesão por isquemia/reperfusão reversível e bilateral e observaram que os animais PKD1<sup>+/-</sup> apresentaram maior grau de lesão renal e maiores taxas de proliferação celular, apoptose e infiltração inflamatória após a agressão<sup>59</sup>. Os autores mostraram, ainda, que os camundongos haploinsuficientes apresentaram maior dilatação tubular e fibrose renal que seus controles seis semanas após a lesão, além da formação de microcistos renais. Essa maior suscetibilidade renal à isquemia/reperfusão dos animais PKD1<sup>+/-</sup> parece ser, ao menos em parte, secundária à incapacidade de esses animais super-regularem p21 após a lesão isquêmica. Nesse contexto, a lesão por isquemia/reperfusão induziria a um estado proliferativo, atuando como fator adicional para a cistogênese nos animais PKD1<sup>+/-</sup>.

## MODELOS ANIMAIS ORTÓLOGOS À DRPAR: CONTRIBUIÇÕES AO ENTENDIMENTO DA DILATAÇÃO TUBULAR, CISTOGÊNESE E DISGENESIA BILIAR

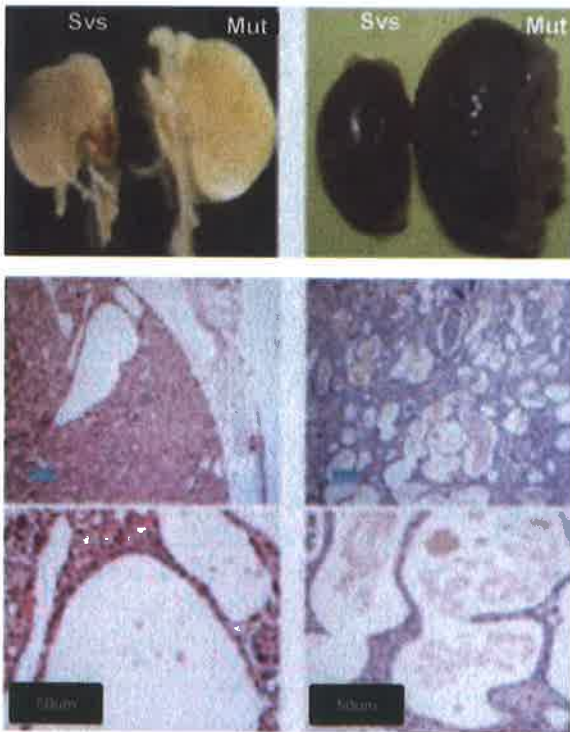
O gene PKHD1 foi identificado em 2002<sup>60,61</sup>. Vale notar que o primeiro modelo animal ortólogo à DRPAR humana, o rato *pck* (*polycystic kidney*), já era conhecido antes dessa descoberta, porém só veio a ser reconhecido como tal nesse ano. A mutação *pck* surgiu de forma espontânea em ratos da linhagem Crj:CD/SD, sendo naturalmente associada a transmissão recessiva<sup>62</sup>. A arquitetura renal é normal nos animais homocigotos mutantes recém-nascidos, uma vez que as primeiras lesões renais aparecem depois da primeira semana de vida, acometendo o ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulos distais e ductos coletores. Seu fenótipo também inclui dilatação dos ductos biliares, associando-se a um comprometimento grave do fígado. Chama a atenção o fato de a progressão da doença ser lenta, ao contrário da forma clássica humana. Como o primeiro modelo ortólogo à DRPAR, o rato *pck* foi e continua sendo amplamente estudado e empregado para testar medidas terapêuticas potenciais<sup>63-69</sup>.

O primeiro modelo de mutação dirigida a PKHD1 foi desenvolvido por Moser *et al*<sup>70</sup>. Este modelo caracteriza-se pela deleção do éxon 40 e inserção de um cassete neor LacZ-PGK por recombinação homóloga. O alelo mutante, PKHD1<sup>ex40</sup>, gera um transcrito anormal expresso em rim e fígado, que codifica uma proteína cujos resíduos 2160-2223 se encontram ausentes. Os animais homocigotos para essa mutação apresentaram fenótipo hepático anormal, incluindo disgenesia biliar e fibrose congênita. De forma surpreendente, nenhuma anormalidade morfológica ou funcional foi detectada no rim. Esses resultados sugerem que os diferentes produtos alternativos potenciais codificados pelo gene PKHD1 possam apresentar funções distintas em rim e fígado.

Garcia-Gonzalez *et al* geraram, posteriormente, um alelo PKHD1 condicional, com sítios loxP flanqueando os éxons 3 e 4. A deleção do fragmento contendo esses dois éxons foi obtida por meio do cruzamento da linhagem portadora do alelo condicional com uma linhagem Meox2-Cre, na qual a expressão de Cre é regulada pelo promotor nativo do gene Meox2, que induz a deleção com alta eficiência. A excisão do fragmento de DNA específico mediada pela Cre gerou um alelo hipomórfico, denominado PKHD1<sup>del3-4</sup> (Fig. 42.1). Os cruzamentos iniciais entre animais heterocigotos geraram apenas 29% do número esperado de homocigotos PKHD1<sup>del3-4/del3-4</sup>. Tal letalidade desapareceu com o cruzamento seletivo de animais homocigotos viáveis, sugerindo interação com genes modificadores ligados à morte precoce. A observação de que animais mutantes homocigotos desenvolveram insuficiência respiratória na ausência de insuficiência renal sugere que o produto gênico de PKHD1 possa ter uma função primária no desenvolvimento/função pulmonar. Entre os fenótipos apresentados por esses animais,

o fato que merece maior atenção é o de que a maior parte dos homozigotos com seis meses ou mais apresentou diferentes graus de doença renal policística (Fig. 42.3). Esse achado caracterizou este animal como o único modelo ortólogo em camundongo, até o momento, que desenvolve um fenótipo renal similar ao da DRPAR humana. Virtualmente, todos os animais  $PKHD1^{del3-4/del3-4}$  com nove meses de vida ou mais apresentaram anormalidades hepatobiliares e cerca da terça parte deles desenvolveu doença cística pancreática. Uma parcela substancial de animais mutantes apresentou ainda atraso de crescimento, por vezes associado a comprometimento renal leve<sup>71</sup>. Esta observação sugere que a alteração de crescimento presente na DRPAR humana possa ser causada diretamente por mutações em  $PKHD1$ .

Nesse mesmo ano, Woollard *et al* descreveram a criação de um outro modelo ortólogo à DRPAR, gerado por deleção do éxon 2 do gene  $PKHD1$  e substituição por um cassete neor flanqueado por sítios loxP, o qual pode ser removido pela ação da Cre recombinase (Fig. 42.1)<sup>72</sup>. Animais  $PKHD1^{del2/del2}$  apresentaram dilatação progressiva do ducto biliar, resultando em formação intensa de cistos e fibrose no fígado. Vale notar que o cílio apical primário dos ductos biliares desses animais



**Figura 42.3** – Camundongos  $PKHD1^{del3-4/del3-4}$  desenvolvem rins policísticos com gravidade variável: rins não císticos com túbulos não dilatados ou com túbulos dilatados. **A, esquerda)** Rins císticos (com menos que 10 cistos macroscópicos). **A, direita)** Rins gravemente císticos (com mais de 10 cistos macroscópicos). **B)** Análise histopatológica. Imagens representativas de animais císticos com 6 meses de idade e animais gravemente císticos com 9 meses de idade. Svs = camundongos selvagens; Mut = camundongos mutantes. (adaptado de Garcia-Gonzalez *et al*, 2007; com autorização dos autores).

apresentou anormalidades estruturais com redução significativa de tamanho. A maioria dos animais mutantes também apresentou alterações pancreáticas, porém o fenótipo renal restringiu-se a alterações focais em fêmeas com idade avançada.

Em outro modelo com mutação dirigida a  $PKHD1$ , Gallagher *et al* construíram um alelo com interrupção do éxon 4, gerando um alelo hipomórfico ( $PKHD1^{del4}$ ) associado a uma expressão do transcrito mutante de cerca de 30% da do transcrito selvagem (Fig. 42.1). Animais  $PKHD1^{del4/del4}$  apresentaram proliferação anormal dos ductos biliares intra-hepáticos, com formação cística progressiva, associada a fibrose periportal. Esses animais também apresentaram manifestações extra-hepáticas, como cistos pancreáticos e esplenomegalia. Os animais mutantes, no entanto, não apresentaram alterações renais, sugerindo que a redução no nível de atividade de PD1 e/ou a deficiência em transcritos específicos possa ter sido suficiente para a cystogênese e fibrose em fígado e pâncreas, porém não no rim<sup>73</sup>.

Por fim, Williams *et al* geraram um modelo ortólogo à DRPAR em 2008, por meio da substituição dos éxons 1-3 do gene  $PKHD1$  pelo gene repórter lacZ. O alelo resultante ( $PKHD1^{lacZ/lacZ}$ ) é funcionalmente nulo, ao menos para o produto mais longo, pois a sequência de lacZ inserida possui um códon de terminação (Fig. 42.1). Uma vez que a expressão da  $\beta$ -galactosidase reflete a atividade do promotor nativo de  $PKHD1$ , este modelo permite a visualização do perfil de expressão desse gene. Camundongos homozigotos  $PKHD1^{lacZ/lacZ}$  desenvolveram doença renal cística progressiva a partir de 45 dias de vida, com cistos localizados nos túbulos proximais, ductos coletores e glomérulos. No fígado, a inativação de  $PKHD1$  resultou invariavelmente em dilatação dos ductos biliares e fibrose periportal, enquanto alguns animais apresentaram cistos no pâncreas e na vesícula biliar<sup>74</sup>.

Nenhum dos modelos ortólogos recapitulam, contudo, o fenótipo neonatal grave da DRPAR humana, sugerindo que diferenças entre espécies possam interferir na expressão da doença. A possibilidade de divergência funcional de  $PKHD1$  entre órgãos, provavelmente baseada em um perfil diferente de transcritos expressos em cada um deles, também deve ser considerada. Além disso, a preservação da tubulogênese observada para a maior parte dos camundongos pertencentes aos modelos que apresentaram fenótipo renal, acompanhada de formação de cistos tardia, pode dever-se a particularidades da espécie, como a possível existência de redundância em relação ao gene  $PKHD1$ . PD1 mostrou-se necessária, de todo modo, para a manutenção da arquitetura renal normal.

Apesar de a DRPAD e da DRPAR constituírem-se em entidades monogênicas distintas, estudos recentes demonstram que a patogênese de ambas compartilha vias moleculares. O estudo de Garcia-Gonzalez revelou de forma elegante que  $PKD1$  e  $PKHD1$  apresentam interação genética, mostrando que a presença de mutação nula em um dos alelos do gene  $PKD1$  intensificou mar-



cadamente o fenótipo associado à DRPAR em camundongos<sup>71</sup> PKHD1<sup>del3-4/del3-4</sup>. Outros estudos revelaram, ainda, que PD1 modula a tubulogênese renal por meio da regulação da expressão e da função de PC2, aparentemente por interação física entre domínios presentes nas porções C-terminal de PD1 e N-terminal de PC2.

### VIAS ENVOLVIDAS NA CISTOGÊNESE E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Embora os genes mutados na DRPAD, na DRPAR e em outras alterações renais císticas monogênicas tenham sido identificados e caracterizados, a função precisa das cistoproteínas continua desconhecida. Dados recentes sugerem que complexos multiméricos formados por essas cistoproteínas iniciem cascatas de sinalização que são perturbadas nas DRPs, e que componentes comuns dessas vias de sinalização possam configurar-se em alvos terapêuticos. As principais vias alteradas nas DRPs estão esquematizadas na figura 42.4.

Em consistência com as propriedades do complexo PC1-PC2, a doença renal policística caracteriza-se por uma homeostase defeituosa do Ca<sup>2+</sup> intracelular, caracterizada por níveis citosólicos reduzidos desse cátion. Paralelamente, células DRPAD apresentam resposta proliferativa anormal ao AMP cíclico (AMPc), efeito não observado em células tubulares renais normais. Estudos recentes, por sua vez, sugerem fortemente que a redução

da concentração intracelular de Ca<sup>2+</sup> seja responsável por esta resposta proliferativa anormal ao AMPc observada na DRP. De fato, estudos *in vitro* mostraram que a redução dos níveis intracelulares de Ca<sup>2+</sup>, por meio de diferentes estratégias, predispõe células principais M1 a desenvolverem um fenótipo proliferativo em resposta ao AMPc<sup>75</sup>, enquanto a elevação da concentração intracelular de Ca<sup>2+</sup> restaurou o fenótipo proliferativo normal em células DRPAD e DRPAR<sup>76</sup>. A redução do Ca<sup>2+</sup> citosólico pode ainda estimular a adenilciclase 6 e inibir a fosfodiesterase 1, favorecendo o acúmulo intracelular de AMPc. Em conjunto, essas alterações ativam a via EPK (*extracellular signal-regulated protein kinase*), promovendo proliferação celular e secreção transepitelial de fluido, características fundamentais da DRPAD.

Para investigar o efeito da redução potencial de Ca<sup>2+</sup> citosólico *in vivo*, ratos Hans:SPRD Cy<sup>+/-</sup> foram tratados com verapamil. Tais animais apresentaram aceleração do processo de crescimento cístico e aumento na atividade da via Raf/MEK/ERK, na taxa de proliferação celular e na taxa de apoptose<sup>77</sup>. O uso de R-568, uma droga calcimimética tipo 2, por outro lado, inibiu o crescimento cístico em estágio avançado nesses animais, abrindo a possibilidade de intervenção terapêutica potencial em fases tardias da DRPAD<sup>78</sup>. Tratamento com a mesma droga, contudo, não se acompanhou de efeito detectável na cistogênese em modelos ortólogos à DRPAR, o rato pck, e à DRPAD, o camundongo PKD2<sup>-WS25</sup><sup>68</sup>. Merece

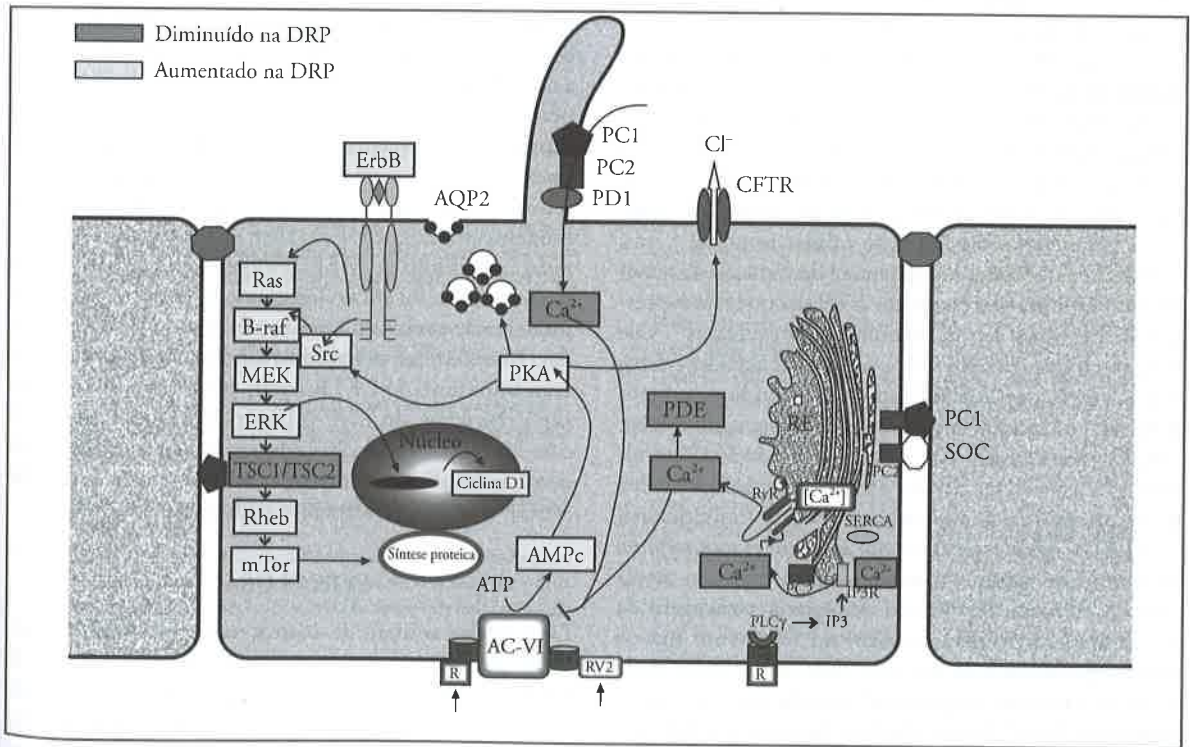


Figura 42.4 – Esquema representando componentes e vias alteradas (supra e infrarreguladas) na doença renal policística. AC-VI = adenilciclase 6; AQP2 = aquaporina-2; CFTR = constituiu-se em um canal de cloreto regulado por AMPc; ErbB = membro da família de receptores do fator de crescimento epidérmico; IP3 = inositol trifosfato; IP3R = receptor de inositol trifosfato; PC1 = policistina-1; PC2 = policistina-2; PD1 = poliductina; PDE = fosfodiesterase 1; PKA = proteína cinase dependente de AMPc; PLCγ = fosfolipase γ; RE = retículo endoplasmático; RV2 = receptor de vasopressina V2; RyR = receptor de rianodina; SERCA = bomba de cálcio do retículo endoplasmático dependente de ATP; SMT = somatostatina; VP = vasopressina.

atenção, também, a observação que triptolida, uma droga capaz de induzir à liberação de  $Ca^{2+}$  por um processo dependente de PC2, inibiu o desenvolvimento de cistos e protegeu a função renal em camundongos PKD1<sup>flac</sup>; Ksp-Cre quando administrada precocemente por lactação, mas não foi eficaz quando o tratamento foi iniciado no dia P4.

Agindo via receptor V2 (RV2VP), a vasopressina eleva os níveis de AMPc no néfron distal e nos ductos coletores, local importante de desenvolvimento de cistos na DRPAD humana. Nesse contexto, estudos pautados na administração de antagonistas do RV2VP foram conduzidos em modelos animais ortólogos à DRPAD, à DRPAR e à NPHP3, demonstrando inibição do desenvolvimento ou da progressão da doença cística renal<sup>79,80</sup>. Essas observações ampararam a realização de um grande estudo clínico com tolvaptano, um inibidor do RV2VP, em pacientes com DRPAD, o qual se encontra em curso. A supressão da liberação de arginina-vasopressina, obtida por uma elevada ingestão de água, por sua vez, também se acompanhou de efeito protetor sobre a doença renal policística no rato *pck*<sup>64</sup>. Uma outra forma de modular os níveis celulares de AMPc é por meio da ação da somatostatina sobre receptores SST2, presentes nos rins e no fígado. De fato, a octreotídeo, um análogo estável da somatostatina, limitou a progressão da doença cística renal e hepática no rato *pck*<sup>63</sup>. Um estudo preliminar em pacientes com DRPAD também sugere que a octreotídeo reduza o crescimento cístico<sup>81</sup>. Um ensaio clínico mais extenso encontra-se em andamento.

Um estudo clássico mostrou que as propriedades biológicas da PC1 são essenciais ao processo de tubulogênese renal. De fato, a expressão estável de PKD1 em células MDCK (*Madin-Darby canine kidney*) cultivadas em meio gel de três dimensões mostrou que PC1 reduz a taxa de crescimento celular, induz à resistência à apoptose e promove a diferenciação celular terminal<sup>82</sup>. Tais respostas celulares acompanham-se de indução de tubulogênese espontânea, enquanto as células que não expressam PC1 formam estruturas multicelulares císticas<sup>82</sup>. Vale mencionar que, em consistência com tais achados, cistos de pacientes com DRPAD apresentam índices aumentados de proliferação, apoptose e desdiferenciação celular. Estudos recentes sugerem, ainda, que a porção C-terminal da PC1 possa ser clivada e translocada para o núcleo da célula, na qual aumentaria a atividade transcricional via STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*). Em outro estudo, mostrou-se que o estímulo mecânico do cílio apical primário deflagraria a clivagem da sua cauda C-terminal, gerando um fragmento que se ligaria a  $\beta$ -catenina no núcleo e inibiria sua capacidade de ativar a transcrição gênica através da via canônica de sinalização Wnt. Outros trabalhos sugerem, por fim, que PC1 possa funcionar como um receptor acoplado à proteína G, ativando  $G\alpha$  e liberando  $G\beta$ . Além disso, a ativação de PC1, por meio de um processo dependente de PC2, ativa a via JAK2-STAT1 (*Janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 1*), promovendo aumento da transcrição de p21, inibição da atividade de

Cdk2 (*cyclin-dependent kinase 2*) e inibição do ciclo celular<sup>83</sup>. Esta via parece contribuir, ao menos parcialmente, para o efeito de redução da taxa de proliferação celular determinada pela PC1.

A proteína mTOR (*mammalian target for rapamycin*) tem papel importante em funções biológicas como crescimento celular, proliferação e síntese proteica, encontrando-se aumentada em diversos tipos de tumores. Um estudo-chave mostrou interação entre PC1 e tuberina, produto do gene TSC2 (*Tuberous Sclerosis 2*), um dos genes mutados na esclerose tuberosa. Tuberina, por sua vez, inibe Rheb, um ativador de mTOR<sup>84</sup>. É interessante notar que a via mTOR se encontra ativada em rins com DRPAD e em vários modelos animais de DRPs. Além disso, alguns estudos mostram que a inibição de mTOR diminuiu a progressão da DRP nesses modelos animais, sugerindo um papel importante desta via na cistogênese<sup>85,86</sup>. Pacientes com DRPAD transplantados renais que receberam inibidor de mTOR como terapia imunossupressora, por fim, apresentaram diminuição do tamanho do fígado policístico quando comparados com pacientes submetidos a outros regimes de imunossupressão, além de uma tendência de maior redução do rim nativo<sup>87</sup>. Estudos clínicos com inibidores de mTOR em pacientes com DRPAD também se encontram em andamento.

O epitélio cístico de camundongos e de seres humanos com DRPs exibe altas taxas de proliferação, que sugerem regulação anormal do ciclo celular. Com base nessa observação, utilizou-se roscovitina, um inibidor de Cdk, em dois modelos não ortólogos às DRPs humanas, os camundongos *jdk* e *cpk*. Essa droga, de fato, reduziu a taxa de progressão cística nesses animais, abrindo novas perspectivas terapêuticas<sup>88</sup>. Outros compostos têm-se mostrado efetivos em diferentes modelos animais. Inibidores de ErbB tirosina cinase e de c-Src inibiram o desenvolvimento de cistos renais e hepáticos em diferentes modelos animais de DRPs, além de protegerem a função renal. A inibição de MEK (*mitogen-activated protein kinase*) também foi eficaz, limitando o fenótipo cístico em modelos de camundongo não ortólogos às DRPs humanas. Merecem ser destacados, ainda, os achados obtidos com inibidores de CFTR (*cystic transmembrane conductance regulator*), do TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) e do 20-HETE (ácido 20-hidroxicosetetraenoico), bem como com ribozimas dirigidas aos receptores 1 ou 2 do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular).

## CONCLUSÃO

Os modelos animais de doença renal policística assumiram, portanto, uma importância central nas várias frentes de investigação sobre as DRPs humanas. Além de terem contribuído sobremaneira ao entendimento progressivo da sua patogênese, vêm desempenhando um papel essencial nos estudos pré-clínicos. É indubitável, por fim, que a sofisticação genética progressiva desses modelos continuará a desenhar o progresso científico dessa área, além de abrir e definir rumos terapêuticos aos estudos clínicos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 1072-1080.
- Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 321-337.
- Delmas P. Polycystins: from mechanosensation to gene regulation. *Cell* 2004; 118: 145-148.
- Davenport JR, Yoder BK. An incredible decade for the primary cilium: a look at a once-forgotten organelle. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1159-F1169.
- Praetorius HA, Spring KR. The renal cell primary cilium functions as a flow sensor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 517-520.
- Menezes LF, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1537-1548.
- Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y *et al.* Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 2004; 66: 1345-1355.
- Atala A, Freeman MR, Mandell J *et al.* Juvenile cystic kidneys (jck): a new mouse mutation which causes polycystic kidneys. *Kidney Int* 1993; 43: 1081-1085.
- Smith LA, Bukanov NO, Husson H *et al.* Development of polycystic kidney disease in juvenile cystic kidney mice: insights into pathogenesis, ciliary abnormalities, and common features with human disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2821-2831.
- Liu S, Lu W, Obara T *et al.* A defect in a novel Nek-family kinase causes cystic kidney disease in the mouse and in zebrafish. *Development* 2002; 129: 5839-5846.
- Mahjoub MR, Trapp ML, Quarmby LM. NIMA-related kinases defective in murine models of polycystic kidney diseases localize to primary cilia and centrosomes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3485-3489.
- Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y *et al.* Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998; 95: 829-837.
- Wheatley DN, Wang AM, Strugnell GE. Expression of primary cilia in mammalian cells. *Cell Biol Int* 1996; 20: 73-81.
- Takahashi H, Calvet JP, Dittmore-Hoover D *et al.* A hereditary model of slowly progressive polycystic kidney disease in the mouse. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 980-989.
- Bergmann C, Fliegau M, Bruchle NO *et al.* Loss of nephrocystin-3 function cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 959-970.
- Cowley BD Jr, Guadapaty S, Kraybill AL *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. *Kidney Int* 1993; 43: 522-534.
- Cowley BD Jr, Rupp JC, Muessel MJ *et al.* Gender and the effect of gonadal hormones on the progression of inherited polycystic kidney disease in rats. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 265-272.
- Gretz N, Ceccherini I, Kranzlin B *et al.* Gender-dependent disease severity in autosomal polycystic kidney disease of rats. *Kidney Int* 1995; 48: 496-500.
- Brown JH, Bihoreau MT, Hoffmann S *et al.* Missense mutation in sterile alpha motif of novel protein SamCystin is associated with polycystic kidney disease in (cyl+) rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3517-3526.
- Stagner EE, Bouvette DJ, Cheng J *et al.* The polycystic kidney disease-related proteins Bic1 and SamCystin interact. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383: 16-21.
- Flaherty L, Bryda EC, Collins D *et al.* New mouse model for polycystic kidney disease with both recessive and dominant gene effects. *Kidney Int* 1995; 47: 552-558.
- Guay-Woodford LM, Bryda EC, Christine B *et al.* Evidence that two phenotypically distinct mouse PKD mutations, bpk and jcpk, are allelic. *Kidney Int* 1996; 50: 1158-1165.
- Cogswell C, Price SJ, Hou X *et al.* Positional cloning of jcpk/bpk locus of the mouse. *Mamm Genome* 2003; 14: 242-249.
- Mahone M, Saffman EE, Lasko PF. Localized Bicaudal-C RNA encodes a protein containing a KH domain, the RNA binding motif of FMR1. *Embo J* 1995; 14: 2043-2055.
- Chicoine J, Benoit P, Gamberi C *et al.* Bicaudal-C recruits CCR4-NOT deadenylase to target mRNAs and regulates oogenesis, cytoskeletal organization, and its own expression. *Dev Cell* 2007; 13: 691-704.
- Bouvette DJ, Price SJ, Bryda EC. K homology domains of the mouse polycystic kidney disease-related protein, Bicaudal-C (Bicc1), mediate RNA binding in vitro. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 108: e27-e34.
- Tran U, Pickney LM, Ozpolat BD *et al.* Xenopus Bicaudal-C is required for the differentiation of the amphibian pronephros. *Dev Biol* 2007; 307: 152-164.
- Creagh EM, Brumatti G, Sheridan C *et al.* Bicaudal is a conserved substrate for Drosophila and mammalian caspases and is essential for cell survival. *PLoS One* 2009; 4: e5055.
- Lin F, Hiesberger T, Cordes K *et al.* Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5286-5291.
- Patel V, Li L, Cobo-Stark P *et al.* Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1578-1590.
- Hou X, Mrug M, Yoder BK *et al.* Cystin, a novel cilia-associated protein, is disrupted in the cpk mouse model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2002; 109: 533-540.
- Mandell J, Koch WK, Nidess R *et al.* Congenital polycystic kidney disease. Genetically transmitted infantile polycystic kidney disease in C57BL/6J mice. *Am J Pathol* 1983; 113: 112-114.
- Guay-Woodford LM. Murine models of polycystic kidney disease: molecular and therapeutic insights. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1034-F1049.
- Nauta J, Ozawa Y, Sweeney WE Jr *et al.* Renal and biliary abnormalities in a new murine model of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 163-172.
- Moyer JH, Lee-Tischler MJ, Kwon HY *et al.* Candidate gene associated with a mutation causing recessive polycystic kidney disease in mice. *Science* 1994; 264: 1329-1333.
- Taulman PD, Haycraft CJ, Balkovetz DF *et al.* Polaris, a protein involved in left-right axis patterning, localizes to basal bodies and cilia. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 589-599.
- Gresh L, Fischer E, Reimann A *et al.* A transcriptional network in polycystic kidney disease. *Embo J* 2004; 23: 1657-1668.
- Hiesberger T, Shao X, Goutley E *et al.* Role of the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) C-terminal domain in PKHD1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis. *J Biol Chem* 2005; 280: 10578-10586.
- Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF *et al.* The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996; 87: 979-987.
- Lu W, Peissel B, Babakhanlou H *et al.* Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted PKD1 mutation. *Nat Genet* 1997; 17: 179-181.
- Lu W, Fan X, Basora N *et al.* Late onset of renal and hepatic cysts in PKD1-targeted heterozygotes. *Nat Genet* 1999; 21: 160-161.
- Wu G, D'Agati V, Cai Y *et al.* Somatic inactivation of PKD2 results in polycystic kidney disease. *Cell* 1998; 93: 177-188.
- Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Besdrovnaya O *et al.* Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1731-1736.
- Pritchard L, Sloane-Stanley JA, Sharpe JA *et al.* A human PKD1 transgene generates functional polycystin-1 in mice and is associated with a cystic phenotype. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2617-2627.
- Boulter C, Mulroy S, Webb S *et al.* Cardiovascular, skeletal, and renal defects in mice with a targeted disruption of the Pkd1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12174-12179.
- Lu W, Shen X, Pavlova A *et al.* Comparison of Pkd1-targeted mutants reveals that loss of polycystin-1 causes cystogenesis and bone defects. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2385-2396.

47. Muto S, Aiba A, Saito Y *et al.* Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1731-1742.
48. Wainick T, He N, Wang K *et al.* Mutations of PKD1 in ADPKD2 cysts suggest a pathogenic effect of trans-heterozygous mutations. *Nat Genet* 2000; 25: 143-144.
49. Wu G, Tian X, Nishimura S *et al.* Trans-heterozygous Pkd1 and PKD2 mutations modify expression of polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1845-1854.
50. Nishio S, Hatano M, Nagata M *et al.* Pkd1 regulates immortalized proliferation of renal tubular epithelial cells through p53 induction and JNK activation. *J Clin Invest* 2005; 115: 910-918.
51. Yu S, Hackmann K, Gao J *et al.* Essential role of cleavage of Polycystin-1 at G protein-coupled receptor proteolytic site for kidney tubular structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 18688-18693.
52. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ *et al.* Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 3069-3077.
53. Jiang ST, Chiou YY, Wang E *et al.* Defining a link with autosomal-dominant polycystic kidney disease in mice with congenitally low expression of Pkd1. *Am J Pathol* 2006; 168: 205-220.
54. Piontek KB, Huso DL, Grinberg A *et al.* A functional floxed allele of Pkd1 that can be conditionally inactivated in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3035-3043.
55. Piontek K, Menezes LF, Garcia-Gonzalez MA *et al.* A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat Med* 2007; 13: 1490-1495.
56. Lantinga-van Leeuwen IS, Leonhard WN, van der Wal A *et al.* Kidney-specific inactivation of the Pkd1 gene induces rapid cyst formation in developing kidneys and a slow onset of disease in adult mice. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 3188-3196.
57. Takakura A, Contrino L, Beck AW *et al.* Pkd1 inactivation induced in adulthood produces focal cystic disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2351-2363.
58. Takakura A, Contrino L, Zhou X *et al.* Renal injury is a third hit promoting rapid development of adult polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2523-2531.
59. Bastos AP, Piontek K, Silva AM *et al.* Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2389-2402.
60. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y *et al.* PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1305-1317.
61. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S *et al.* The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30: 259-269.
62. Lager DJ, Qian Q, Bengal RJ *et al.* The pck rat: a new model that resembles human autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *Kidney Int* 2001; 59: 126-136.
63. Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE *et al.* Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 2007; 132: 1104-1116.
64. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M *et al.* Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2220-2227.
65. Wang X, Gatone V 2nd, Harris PC *et al.* Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 846-851.
66. Sato Y, Harada K, Furubo S *et al.* Inhibition of intrahepatic bile duct dilation of the polycystic kidney rat with a novel tyrosine kinase inhibitor gefitinib. *Am J Pathol* 2006; 169: 1238-1250.
67. Sweeney WE Jr, von Vigier RO, Frost P *et al.* Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1331-1341.
68. Wang X, Harris PC, Somlo S *et al.* Effect of calcium-sensing receptor activation in models of autosomal recessive or dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 526-534.
69. Park F, Sweeney WE Jr, Jia G *et al.* Chronic blockade of 20-HETE synthesis reduces polycystic kidney disease in an orthologous rat model of ARPKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F575-F582.
70. Moser M, Matthies S, Kirfel J *et al.* A mouse model for cystic biliary dysgenesis in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hepatology* 2005; 41: 1113-1121.
71. Garcia-Gonzalez MA, Menezes LF, Piontek KB *et al.* Genetic interaction studies link autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease in a common pathway. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1940-1950.
72. Woollard JR, Punyashit R, Richardson S *et al.* A mouse model of autosomal recessive polycystic kidney disease with biliary duct and proximal tubule dilatation. *Kidney Int* 2007; 72: 328-336.
73. Gallagher AR, Esquivel EL, Briere TS *et al.* Biliary and pancreatic dysgenesis in mice harboring a mutation in PKHD1. *Am J Pathol* 2008; 172: 417-429.
74. Williams SS, Cobo-Stark P, James LR *et al.* Kidney cysts, pancreatic cysts, and biliary disease in a mouse model of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 733-741.
75. Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS *et al.* Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem* 2004; 279: 40419-40430.
76. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA *et al.* Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 178-187.
77. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D *et al.* Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cyl+ rat. *Kidney Int* 2008; 73: 269-277.
78. Gattone VH 2nd, Chen NX, Sindors RM *et al.* Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1527-1532.
79. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC *et al.* Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-1326.
80. Torres VE, Wang X, Qian Q *et al.* Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10: 363-364.
81. Ruggenenti P, Remuzzi A, Onodi P *et al.* Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 206-216.
82. Boletta A, Qian F, Onuchic LF *et al.* Polycystin-1, the gene product of PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. *Mol Cell* 2000; 6: 1267-1273.
83. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A *et al.* PKD1 induces p21 (waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002; 109: 157-168.
84. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH *et al.* The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5466-5471.
85. Tao Y, Kim J, Schrier RW *et al.* Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 46-51.
86. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M *et al.* Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 598-604.
87. Qian Q, Du H, King BF *et al.* Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 631-638.
88. Bukanov NO, Smith LA, Klinger RW *et al.* Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006; 444: 949-952.



**Doença Renal Crônica**



## EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO AO DOENTE RENAL CRÔNICO

João Paulo Lian Branco Martins

Carmen Tzanno Branco Martins



### INTRODUÇÃO

Na última década, a doença renal crônica caracterizou-se como importante problema de saúde pública. No estágio mais avançado da doença, verificamos alterações em vários órgãos e sistemas. No entanto, além das complicações clínicas, é elevado o risco para o desenvolvimento de alterações psíquicas, dificuldades de adaptação, comprometimento nutricional, problemas sociais e redução de atividades físicas. Mesmo com a maior sobrevida e a melhor qualidade no dia a dia dos pacientes, decorrentes de avanços no tratamento, a doença renal crônica continua a ser experimentada com muito receio e representa um impacto emocional e social para o paciente e sua família<sup>1,2</sup>. Trata-se, portanto, de uma doença silenciosa cujo diagnóstico provoca, em grande parte dos seus portadores, surpresa e indignação e cujo tratamento está constantemente ameaçado pela não adesão.

### ADESÃO AO TRATAMENTO, O DESAFIO

O conceito tradicional de adesão envolve o comportamento do paciente diante das recomendações médicas, sendo avaliado pelo comparecimento às consultas marcadas, pela obediência às prescrições ou pelas mudanças de estilo de vida<sup>3</sup>. Trata-se de um processo influenciado por vários fatores<sup>4</sup>, tais como percepção, formas de enfrentamento das adversidades (*coping*) e uma variada gama de fatores externos<sup>5</sup>, que engloba confiança depositada na equipe de saúde<sup>6</sup>, redes de apoio<sup>7</sup>, nível de escolaridade<sup>8-10</sup>, aceitação da doença<sup>11,12</sup>, efeitos colaterais da terapêutica<sup>13</sup>, acesso aos medicamentos, duração habitualmente longa do tratamento<sup>14</sup>, esquemas terapêuticos complexos<sup>15</sup> e ausência de sintomas<sup>16,17</sup>.

São bastante consagradas as estratégias para favorecer a adesão empregada por médicos. No entanto, estas são medidas tímidas diante da complexa constelação de fa-

tores envolvidos nas doenças crônicas. Para garantir o cumprimento regular das propostas terapêuticas, combinações de abordagens facilitam a adesão do paciente ao tratamento. As ações, portanto, não devem limitar-se apenas às de um profissional de saúde. Outros agentes devem ser envolvidos. A adesão dependerá do grau de integração dessas abordagens particulares.

### RAZÕES DA ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL

O regime de tratamento na doença renal crônica, seja ele qual for, resulta em uma série de restrições dietéticas e de calendário, mudanças no âmbito familiar, ocupacional e social, bem como acarreta outras preocupações com a doença e a terapêutica. Daí, advêm prejuízos evidentes na qualidade de vida. Família e pacientes estão propensos a desenvolver quadros de ansiedade ou depressão que, por sua vez, resultam em percepção negativa da doença e do tratamento<sup>18</sup>. Uma vez que esses transtornos mentais influenciam a ideia de cura ou de melhora que se forma na mente do doente, a tomada de decisões relacionadas à doença torna-se enviesada, principalmente quando relativas à interrupção ou à continuidade do tratamento<sup>19</sup>.

Outros enfoques não exclusivamente médicos, como a assistência psicológica, representam, então, ferramentas necessárias e, por vezes, indispensáveis para a adesão terapêutica e melhor prognóstico<sup>20</sup>. Ajustes na dieta, além de favorecer o equilíbrio metabólico, influenciam positivamente no estado clínico e psíquico, assim como reduzem os fatores de risco cardiovasculares<sup>2</sup>. Intervenções sociais no dia a dia implicam a facilitação das terapias e influem na percepção da doença e do tratamento. Estudos recentes têm demonstrado o benefício da atividade física na redução da morbidade dos pacientes com doença renal crônica<sup>21,22</sup>.

O atendimento ao renal crônico requer, então, a participação multifacetada de outros profissionais, além do binômio médicos/enfermeiros. Como corolário dessa necessária abordagem multiprofissional, um enfoque capaz de levar em conta todas as dimensões humanas do paciente impõe-se como condição básica de um atendimento integral.

Por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 154 de 15 de junho de 2004, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>23</sup> redefiniu os critérios mínimos para o funcionamento e avaliação dos serviços públicos e privados que realizam diálise em pacientes ambulatoriais, portadores de insuficiência renal crônica. Esta nova resolução determinou ajustes na composição dos recursos humanos, incluindo a contratação de assistente social, nutricionista e psicólogo clínico. A nosso ver, a lista não termina aí, uma vez que o atendimento das necessidades cobertas por esses profissionais torna evidentes demandas reprimidas em áreas outrora não priorizadas.

Em suas normatizações, a ANVISA explicita a crença de que grandes problemas não podem ser resolvidos por uma única disciplina ou área de saber e que o paciente renal crônico deve ter atendimento integral e não fragmentado. A intenção é impedir que as facetas de seu ser sejam estudadas como compartimentos estanques por especialistas, atuando isoladamente dos demais.

No entanto, mesmo com a exigência de novos profissionais, ainda não se tornou generalizado o atendimento integral ao paciente, o que não é de se estranhar. Afinal, além de não ser um processo que se faz da noite para o dia, a RDC 154 não especifica normas para a atuação desses profissionais nem prevê seu entrosamento na equipe de cuidadores. Estes são pontos críticos da implantação de qualquer proposta de atendimento, sem os quais a intenção não se transforma em realidade. Daí a importância de se estabelecerem procedimentos técnicos que também incluam uma perspectiva de integração de disciplinas.

## INTEGRAÇÃO DAS DISCIPLINAS

No Brasil, debates acerca do grau de integração de disciplinas tiveram início na década de 1970, primeiramente na atenção pedagógica. Embora sejam mais estudados na saúde e na educação, termos em que a raiz “disciplinaridade” se faz acompanhar dos mais variados sufixos se tornaram objetos de consideração em vários campos da atuação humana<sup>24</sup>. Louvam-se tais conceitos não só no Brasil, como também no mundo inteiro. Entretanto, na maioria das vezes, eles são empregados apenas no discurso, sem que os profissionais envolvidos realmente saibam o que fazer com eles. Encantam-se com a possibilidade de sua implantação, mas mostram-se perplexos diante das dificuldades que impõem. Portanto, de nada vale dizer que o paciente é um ser complexo, que adoece como um todo, se isso não se traduz em prática integral verdadeira.

O primeiro passo na direção de um atendimento multifacetado é definir seus conceitos e reconhecer que a integração entre disciplinas apresenta vários níveis de complexidade<sup>25</sup>. Desde o início, porém, Stephen Rowland<sup>26</sup> propõe cautela diante da infinidade de termos empregados para descrever a intersecção das fronteiras disciplinares. Como a conceituação de muitos deles ainda deixa a desejar, torna-se espinhoso o esforço para estabelecer suas diferenças. Não raro, em discussões e artigos científicos, são empregados displicentemente como se fossem sinônimos.

## CONTINUUM DA DISCIPLINARIDADE

Antes de prosseguirmos, porém, uma delimitação se faz necessária. Embora vocábulos como “pluridisciplinaridade”, “hiperdisciplinaridade”, “intradisciplinaridade” e “metadisciplinaridade” sejam ocasionalmente encontrados em artigos e pesquisas, vamos concentrar nossos esforços em definir apenas alguns termos como “interdisciplinaridade”, “multidisciplinaridade” e “transdisciplinaridade”.

Japiassu entende por disciplina um domínio do conhecimento humano, sistematizado de acordo com os critérios e limites próprios. Este autor sugere que, entre os termos interdisciplinaridade, multidisciplinaridade e transdisciplinaridade, há gradação determinada por níveis de cooperação e coordenação<sup>25</sup>.

Neste capítulo, optamos por recorrer à proposta de Stephen Rowland, de que a multidisciplinaridade e a interdisciplinaridade sejam vistas como os dois extremos de um mesmo *continuum*, uma vez que a noção de gradiente implicada permite a ideia de situações mistas, muito próximas das realidades a serem estudadas.

Em uma ponta, temos o enfoque mais comum a profissionais que exercem trabalho social e de saúde, entre os quais podemos citar enfermeiros, assistentes sociais, clínicos gerais e psicoterapeutas<sup>27</sup>. Trata-se da multidisciplinaridade, talvez a cooperação de conceituação e viabilização mais simples. Envolve diferentes disciplinas, que operam lado a lado diante de um problema comum. As incumbências ao se abordar uma dada situação são divididas entre os envolvidos. Embora alguma coordenação entre eles se faça necessária, supõe-se que cada setor contribua, com base em seu próprio enfoque, naquele aspecto do problema que lhe é particular.

De acordo com Almeida Filho<sup>28</sup>, na multidisciplinaridade, os profissionais atuam próximos, mas não unidos, havendo apenas uma justaposição de conhecimentos. Aqueles que trabalham em equipes multidisciplinares chegam a aprender com as demais disciplinas envolvidas, mas suas ferramentas e técnicas não são transformadas por elas. Em outras palavras, conceitos fundamentais de cada disciplina, suas práticas e métodos não são objetos de contestação. Pode-se afirmar que o respeito pelo conhecimento disciplinar é a marca registrada das equipes multidisciplinares. Mais do que contrastar suposições disciplinares, as dificuldades envolvidas neste tipo de



colaboração são propriamente as da coordenação de tarefas. Gerenciam-se as diferenças por meio da separação das responsabilidades nas quais os limites profissionais são, na medida do possível, poupados de questionamento<sup>26</sup>.

No outro extremo do *continuum*, a interdisciplinaridade ocorre quando o alvo da abordagem é um problema que não aceita divisão de incumbências. Ele requer que seja investigado, como um todo, ainda que de pontos de vista muito diferentes. Uma área questiona os conceitos e os métodos da outra no que diz respeito ao tema estudado. Contraste e questionamento passam a ser as palavras de ordem. Essa forma de cooperação é ainda mais necessária quando a situação abordada não se presta a uma demarcação simples de funções. As suposições subjacentes de cada setor são desafiadas e negociadas. Dessa dialética, surge uma síntese de conhecimentos. A produção de novos paradigmas resulta no que Kroker chamou de "interdisciplinaridade crítica"<sup>29</sup>.

Não é de surpreender que, com pressupostos tão complexos e natureza dialética de difícil execução, esta forma de disciplinaridade seja mais rara do que a primeira.

Já a transdisciplinaridade é um conceito ainda mais ousado. Criado por Piaget<sup>30</sup>, o termo vem sendo retomado por vários pensadores nas últimas décadas. Nele, a cooperação vai além da integração das diferentes disciplinas, eliminando as fronteiras entre áreas do conhecimento. O objetivo é tornar impossível a distinção entre onde começa e termina cada disciplina.

Lembrando que transdisciplinaridade é uma palavra comprida, que soa bem e impressiona audiências incautas, que se deixam seduzir por novidades, Almeida Filho<sup>28</sup> acredita que a única certeza que temos sobre ela é que se refere a um conceito em busca de sistematização. Ele a considera um abuso conceitual, dado que o emprego do termo no âmbito da saúde, no mais das vezes, em intervenções orais, raramente vem acompanhado de algum esforço de definição. Então, quando se usa atualmente este termo, nos vários campos da medicina, para definir o trabalho multiprofissional, corre-se o risco de superestimar uma integração que ainda se encontra em seus primórdios.

Se nos fiarmos pelo exposto acima, podemos dizer, sem demérito algum, que estamos dando os primeiros passos da multidisciplinaridade. Já representa um significativo avanço para os pacientes o reconhecimento da importância, na terapêutica, de outros profissionais de saúde, além do médico e do enfermeiro, e sua inserção no fluxo de atendimento de uma clínica de nefrologia.

## OBSTÁCULOS E PERCALÇOS

Diferente do que desejamos, ações em conjunto, realizadas por profissionais de diferentes áreas e especialidades, não são empreendimentos de fácil execução. Sua implantação é lenta e raramente ocorre sem percalços. Quanto maior o grau de interação que se espera de uma equipe de saúde, mais frequentes e intensos os obstáculos para o entrosamento.

Os profissionais, devido à longa formação em suas respectivas áreas, encontram dificuldade para compreender perspectivas teóricas, diagnósticos e procedimentos de outros setores do conhecimento. Afinal, são anos de estudo em que mergulham nos paradigmas de suas disciplinas, desenvolvendo o arsenal próprio de suas especialidades. E não podemos subestimar os conflitos oriundos do que cada categoria considera sua jurisdição.

Como fator agravante, a formação que tiveram esses profissionais e os currículos a que foram submetidos desde os bancos escolares não contemplam a integração de disciplinas. Docentes encarregados de ensinar os futuros profissionais atuam de maneira tradicional, operando como se o conhecimento pudesse ser dividido em compartimentos estanques e, na maioria das vezes, sem nenhuma integração com os demais professores.

O valor das equipes multiprofissionais reside justamente em concepções diferentes e em metodologias oriundas das mais diversas áreas de atuação. Cada integrante vale-se de seus enfoques particulares e procedimentos diagnósticos exclusivos. Um psicólogo há de encarar o paciente de modo distinto do que faz um médico. Ele tem instrumentos diagnósticos particulares e não trabalha com o mesmo conceito de doença tão fundamental à prática médica. E nem o médico o faz como um nutricionista. O mesmo pode-se dizer da atuação do assistente social. Este profissional também tem concepções próprias do sofrimento da pessoa que adoce, que se distinguem das do médico, do psicólogo e do nutricionista.

Entretanto, a mesma pluralidade, que é o veio mais rico do trabalho em equipe, também se configura em fonte de desentendimentos e conflitos. E estes, deixados sem controle, descambam para a falta de entrosamento e distanciamento.

Rowland<sup>26</sup>, assim como outros estudiosos, acredita que, à medida que se percorre o *continuum* rumo à interdisciplinaridade, o risco de desentendimento torna-se mais significativo.

Dito isto, estamos, a todo momento, diante do risco de vermos profissionais isolados, cada qual em seu canto, sem fazer caso dos colegas, tentando inutilmente pôr em prática procedimentos que não guardam vínculo entre si. Perde-se, dessa forma, a oportunidade de os grupos de profissionais de saúde se valerem de métodos diversificados de avaliação, de enfoques diagnósticos diferentes e de soluções plurais. Esfacelados e destituídos de sentido, transformam-se em um arremedo de atuação multiprofissional.

Em geral, essa "doença" das equipes multiprofissionais ocorre quando se reúnem agentes de diferentes áreas na vã esperança de que interajam e se entendam espontaneamente, sem lhes oferecer condições de trabalho e ferramentas eficazes de comunicação e organização. Dessa forma, subestimam-se as dificuldades, ignora-se o que há de específico em cada enfoque e se sobrecarregam os participantes com tarefas de pouco ou nenhum valor.

Nos grupos em que impera a alienação das especialidades, o que vemos são concepções de uma ou mais

delas serem impostas à equipe, impedindo seus membros de preservar a própria identidade profissional. Como consequência, deixa de haver especificidade na maneira de encarar o paciente, avaliar seus problemas, fazer diagnósticos próprios de cada categoria e propor soluções.

## FIO DA NAVALHA

O paciente renal crônico, devido às características de sua doença, apresenta repercussões em vários aspectos de sua vida. Mesmo assim, as clínicas de diálise tardaram em iniciar uma abordagem multiprofissional mais ampla. Até poucos anos, na prática, apenas médicos e enfermeiros tinham acesso ao paciente e a necessidade de outros profissionais não era reconhecida.

A RDC 154 oficializou uma nova fase de atendimento integral, determinando a inclusão de outros profissionais, além de médicos e enfermeiros – no caso, psicólogo, assistente social e nutricionista –, entretanto, não detalhou o papel que devem desempenhar nas clínicas. Portanto, a fim de se prevenir a degeneração do trabalho em equipe, algumas medidas preliminares e *sine qua non* devem ser postas em prática.

O primeiro destes cuidados é que todos tenham bem claras suas atribuições e ferramentas e que um profissional não nutra expectativas sobre a atuação de outro com base em seus próprios paradigmas teóricos.

Em avaliação superficial, há quem diga que tais proposições são autoevidentes. No entanto, a triste frequência com que se dá justamente o contrário contesta essa transparência. Equipes multiprofissionais caminham sobre o fio da navalha, equilibrando-se para conciliar a integração de seus membros com a necessidade de hierarquia, sem a qual o grupo erra como um animal acéfalo.

## MEIOS DE INTEGRAÇÃO

Antes da RDC 154, a necessidade para os novos profissionais arrolados em seu 6º parágrafo, em clínicas de diálise, era subestimada ou nem mesmo percebida. Demandas que poderiam ser abordadas com excelentes resultados por psicólogos, nutricionistas ou assistentes sociais acabavam sobrecarregando a equipe médica e de enfermagem sem alcançar a mesma resolutividade. Afinal, muitas vezes, o médico, o enfermeiro e os demais funcionários da clínica não tinham instrumentos apropriados para reconhecer ou abordar tais necessidades.

No setor de saúde, além das óbvias repercussões negativas para o paciente, demandas não atendidas representam fatores de estresse para todos os envolvidos<sup>31</sup>. O paciente, por sua vez, não perdia tempo manifestando tais solicitações, pois intuía ou sabia que só realmente seriam acolhidas em outros locais.

Com a vinda de novos profissionais para os serviços de nefrologia, o primeiro passo foi dado, mas muito resta a ser feito. A princípio, devem ser identificadas as demandas que não se fazem ouvir ou, como tristemente se constata, nem se manifestam. É preciso que elas sejam

redirecionadas para o interior das clínicas. Afinal, que melhor local para um renal crônico exprimir todas as suas queixas se não o que ele frequenta três vezes por semana, não raro por anos ou décadas? Não temos por que aceitar de bom grado que um paciente, apresentando problemas psicológicos, reserve suas queixas apenas para outros locais – ambulatórios de saúde mental e instituições correlatas – sem considerar a clínica em que comparece tantas vezes. O mesmo pode-se dizer de suas dúvidas dietéticas ou das necessidades decorrentes da esfera social. Indo mais além, podemos incluir nesse rol o condicionamento físico, suas pretensões artísticas e até questionamentos espirituais.

Tomemos o exemplo da depressão e da ansiedade, os transtornos mentais que apresentam as mais elevadas taxas de comorbidade com doenças renais crônicas<sup>32-37</sup>. Os sintomas depressivos são algumas das perturbações psicopatológicas mais comuns em doenças clínicas, mas frequentemente não são detectados<sup>38,39</sup>. Na literatura, as taxas de prevalência desse transtorno entre renais crônicos variam de 20%<sup>40</sup> a 44%<sup>41</sup>. Quadros ansiosos e sintomas de ansiedade somática não são infrequentes em pacientes renais crônicos. Algumas vezes, sintomas como sensações de asfixia, palpitações, dores torácicas, sudorese e medo de morrer não se associam a nenhum gatilho e podem ocorrer de maneira inesperada. No entanto, não são poucas as razões que suscitam a ansiedade. O processo de diálise e uma infinidade de complicações clínicas dão ao paciente muito com que se preocupar<sup>42</sup>.

Quando presentes, a depressão e os transtornos ansiosos têm efeito adverso sobre o curso da doença e seu tratamento. A comorbidade entre esses quadros e qualquer doença crônica acarreta maior número de consultas, o que aumenta os custos do tratamento; resulta em dificuldade ou incapacidade para realizar atividades de vida diária; e reduz significativamente a qualidade de vida. Os pacientes apresentam mais queixas, aderem menos ao tratamento prescrito e têm risco aumentado de mortalidade<sup>43</sup>.

O psicólogo, em serviço de nefrologia, em um primeiro momento, pode identificar sintomas de ambas as entidades psicopatológicas, iniciar acompanhamento psicoterápico e, se necessário, precipitar o encaminhamento para um serviço de psiquiatria. Dessa forma, sua atuação torna-se um meio valioso de reduzir o impacto da subrepresentação desses transtornos nas clínicas em que atua.

Em uma segunda etapa, o profissional de psicologia pode suscitar estratégias de enfrentamento (*coping*) por meio de intervenções como psicoterapia comportamental cognitiva, psicoterapia interpessoal, atos terapêuticos, aconselhamento, dinâmicas em enfermaria ou sala de diálise e estratégias de psicoeducação.

Os três últimos exemplos são medidas que se prestam particularmente à integração profissional, uma vez que se mostram mais eficientes quando combinados os esforços de disciplinas diferentes como nutrição, enfermagem, serviço social, terapia ocupacional e educação física.

As estratégias de psicoeducação e enfrentamento (*coping*) são muito vantajosas para se lidar com demandas específicas, internas ou externas, que surgem em situações de estresse e podem ser avaliadas como sobrecarregando ou excedendo os recursos pessoais do paciente<sup>44</sup>.

A psicoeducação pode ser resumida em um conjunto de conhecimentos e práticas que têm como objetivo a construção de conhecimentos entre os pacientes, baseados em uma didática estruturada. Seu objetivo é capacitar portadores da doença e familiares para lidarem com aspectos vivenciais da doença, considerando particularidades e contextos sociais. Destina-se a informar o paciente e/ou seus familiares sobre sintomas e sinais característicos de sua condição e transtornos mentais associados à doença renal crônica. A intenção é capacitar o paciente a procurar mecanismos adaptativos novos e úteis dentro de seu grupo social.

Podemos oferecer a psicoeducação na forma de palestras, grupos psicoeducativos, acolhimentos individuais e material de aconselhamento (panfletos, livros, vídeos, websites e outras mídias). O diálogo, a escuta, a reflexão, o acolhimento e as trocas de experiências devem nortear esse grupo de ações<sup>45</sup>, melhorar o *insight* sobre a doença, lidar com a estigmatização, aprimorar a adesão ao tratamento, ensinar o paciente e a família a identificar os sinais precoces de complicações, promover hábitos saudáveis e adequação de um novo estilo de vida<sup>46</sup>.

Estudos revelam que intervenções psicoeducacionais predialíticas retardaram o início da diálise em pacientes com doença renal crônica progressiva<sup>47</sup>. Infelizmente, a realidade nacional está longe de atender aos requisitos básicos da psicoeducação, principalmente no período pré-dialítico. Com frequência, pacientes de grupos de risco para doença renal crônica ou com déficit progressivo da função renal são pouco ou nada esclarecidos, ao longo da evolução de sua doença, sobre o desfecho que os espera. Não raro, são informados de sua insuficiência renal literalmente às vésperas de iniciarem terapia renal substitutiva. Na maioria das vezes, desperdiçam-se meses, anos ou décadas valiosas para a psicoeducação, o que torna fundamental que sejam postas em prática essas estratégias quando iniciada a terapia renal substitutiva. No entanto, neste momento, esbarramos nas dificuldades inerentes à interação de profissionais de diversas áreas.

## NÃO É UM PASSE DE MÁGICA

Em nossa experiência, a primeira tática na estratégia para promover um atendimento integral ao paciente é apresentá-lo aos novos profissionais e fazer com que ele interaja com todos. Simultaneamente, buscamos instruir tanto o paciente quanto seus cuidadores sobre as funções que estes profissionais desempenham na clínica. Não raro, tanto o paciente quanto os familiares jamais tiveram atenção despendida por outro agente que não o médico ou o enfermeiro.

A primeira reação, muitas vezes, é de estranhamento e uma das tarefas da equipe é familiarizar o paciente

com suas competências. Trata-se de uma empreitada ilusoriamente fácil, que se revela um árduo aprendizado para todos. O paciente está sendo ensinado a contar com os novos profissionais e estes a descobrirem como se encaixam nas engrenagens da clínica.

Com certeza, não é algo que se dá ao acaso. Não se pode esperar que, por conta própria, os pacientes empreendam um esforço tão direcionado. A recepção do paciente não será mais apenas atribuição do médico e da enfermagem. Uma sequência de abordagens tem de ser estabelecida e jamais negligenciada. O prontuário passa a conter também as evoluções dos novos integrantes. Com o mesmo rigor daqueles que o antecederam, cada profissional começa a dispor seu próprio tempo para atender aos pacientes, que será respeitado e garantido pelos demais.

Tais medidas, porém, ainda estão longe de sanar o problema apresentado inicialmente. Serviços de nefrologia como centros de diálise ou enfermarias de transplante renal são ambientes médicos que, ao longo de boa parte de sua existência, funcionaram como os de muitas outras especialidades. Nelas, priorizavam-se apenas o trabalho do médico e do enfermeiro. Novos profissionais, portanto, não conquistam seu espaço em um passe de mágica.

Nas clínicas em que atuamos, desenvolvemos alguns métodos para fomentar a interação, que vemos como condição imprescindível.

Programamos reuniões de equipe multiprofissional com periodicidade quinzenal. Nelas, analisam-se aspectos amplos da clínica ou questões particulares, discutem-se casos e integram-se práticas. Durante os encontros, cada profissional tem a oportunidade de tornar claras as peculiaridades de sua área de conhecimento, apresentar as barreiras com que tem se deparado, propor soluções e até mesmo solicitar a opinião de seus colegas sobre o enfoque aos pacientes.

Além de aspectos óbvios que se esperam de uma reunião de equipe, como a possibilidade de partilhar dificuldades e conceber soluções, tais encontros servem para que os demais integrantes do grupo se familiarizem com os métodos, os conceitos e as soluções próprias das outras especialidades. Como consequência dessa dialética, as reuniões, em pouco tempo, tornaram-se também fóruns onde se propõem as atividades científicas das clínicas. Para tanto, bastou que as pretensões individuais fossem estimuladas e não sofressem restrições. Os protocolos de pesquisa de cada área passaram, então, a ser apresentados nas reuniões e discutidos por todos os seus membros.

## DINÂMICAS E PALESTRAS

Como, na maioria das vezes, os pacientes chegam aos serviços de diálise virgens de qualquer ação psicoeducativa, iniciamos uma corrida contra o tempo para recuperar as oportunidades perdidas.

Com o duplo objetivo de estimular a interação profissional e, ao mesmo tempo, atender às necessidades



psicoeducacionais, promovemos atividades em que mais de um ou todos os integrantes da equipe de cuidadores participam. É o caso de palestras informativas em sala de espera para pacientes e acompanhantes e de dinâmicas em sala de diálise. Obviamente, o alvo primário dessas iniciativas é o bem-estar do paciente e suas necessidades. No entanto, revelam-se excelentes oportunidades para que os membros da equipe multiprofissional assistam a seus colegas empregando suas ferramentas, como no caso das dinâmicas realizadas em salas de hemodiálise em conjunto com o nutricionista e o psicólogo. As mudanças de hábitos alimentares propostas nestas situações suscitam, em geral, anseios e questões emocionais que são abordados em estado nascente pelo psicólogo.

Mais do que estimuladas, acreditamos que as ações conjuntas devem ser cobradas. Campanhas são desenvolvidas e executadas pelo grupo dentro e fora das clínicas, enquanto palestras são ministradas aos pacientes preferencialmente pelos não médicos e não enfermeiros da equipe.

Tais ações (envolvendo mais de um profissional de áreas diferentes ou não) devem ser encaradas como formas de educação continuada. A justificativa para tanto é a chegada constante de novos pacientes em serviços de nefrologia como centros de diálise ou unidades de transplante renal. Devido à grande demanda, em alguns serviços, o quadro de pacientes renova-se constantemente. Por outro lado, como estamos diante de mudanças de hábitos de vida arraigados e desinformação crônica, o reforço de conceitos é fundamental.

### ATIVIDADE FÍSICA

Em nossa experiência, a busca por novas demandas gera bons frutos, o que cobra abordagens diferentes e mais categorias profissionais. Desde 2008, temos contado com educadores físicos, desenvolvendo condicionamento físico regular em nossas clínicas.

Embora o objetivo inicial tenha sido estimular a atividade para a redução da morbidade cardiovascular, observamos um benefício no humor e na disposição destes pacientes. Verificamos um número menor de queixas dolorosas, diminuição de uso de medicação e maior adesão ao tratamento<sup>48</sup>.

A melhora da qualidade de vida como resultado da atenção integral pode resultar em redução de uso de medicamentos, menores taxas de internação, redução de morbidade cardiovascular, musculoesquelética e neuropsicológica, além de menores limitações impostas aos pacientes e seus cuidadores. No momento atual, em que a prevalência de doença renal crônica aumenta de forma alarmante, esta pode representar uma das ferramentas de controle de sua progressão, minimizando o impacto na saúde pública.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acreditamos que o atendimento multiprofissional não deve ser considerado uma meta perseguida por força da lei. Pelo contrário, pressupõe uma articulação voluntária

e coordenada das ações disciplinares orientadas por um interesse comum. Sob este ponto de vista, o trabalho multiprofissional traduz-se em um meio eficaz de identificação de demandas, garantia de adesão ao tratamento e estabelecimento de objetivos compartilhados pelos membros de uma clínica de nefrologia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Ribeiro Junior E, Uezima CBB, Biavo BMM *et al.* Aplicação de um programa de educação nutricional em pacientes em hemodiálise com níveis elevados de fósforo e potássio (*abstract*). *VIII Congresso Mineiro de Nefrologia*, Ouro Preto (MG), 2009.
3. Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens* 2006; 13: 30-34.
4. Silveira LMC, Ribeiro VMB. Grupo de adesão ao tratamento: espaço de "ensinagem" para profissionais de saúde e pacientes. *Interface: Comunicação, Saúde, Educação* 2005; 9: 91-104.
5. Faé AB, Oliveira EA, Silva LT *et al.* Facilitadores e dificultadores da adesão ao tratamento da hipertensão arterial. *Rev Enferm UERJ* 2006; 14: 32-36.
6. Leite SN, Vasconcelos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cienc Saude Col* 2003; 8: 775-782.
7. Thomas CV, Alchieri JC. Qualidade de vida, depressão e características de personalidade em pacientes submetidos à hemodiálise. *Avul Psicol* 2005; 4: 57-64.
8. Barbosa JC, Aguiilar OM, Boemer MR. O significado de conviver com insuficiência renal crônica. *Rev Bras Enferm* 1999; 52: 293-302.
9. Bergel FS, Gouveia N. Retornos frequentes como nova estratégia para adesão ao tratamento de tuberculose. *Rev Saude Pública* 2005; 39: 898-905.
10. Cazarini RP, Zanetti ML, Ribeiro KP *et al.* Adesão a um grupo educativo de pessoas portadoras de diabetes mellitus: porcentagem e causas. *Medicina* 2002; 35: 142-150.
11. Lima AF, Gualda DMR. História oral de vida: buscando o significado da hemodiálise para o paciente renal crônico. *Rev Esc Enferm USP* 2001; 35: 235-241.
12. Silva DMGV, Vieira RM, Koschnik Z *et al.* Qualidade de vida de pessoas com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Bras Enferm* 2002; 55: 562-567.
13. Cardoso GP, Arruda A. As representações sociais da soropositividade e sua relação com a observância terapêutica. *Cienc Saude Col* 2004; 13: 151-162.
14. Bagatrolí RM, Vaisman M, Lima JS, Ward LS. Estudo de adesão ao tratamento do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44: 483-487.
15. Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil (1998-2000): distribuição espacial. *Epidemiol Serv Saude* 2004; 13: 175-184.
16. Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá, MT-Brasil. *J Bras Pneumol* 2005; 31: 427-435.
17. Maldaner CR, Beuter M, Brondani CM *et al.* Fatores que influenciam a adesão ao tratamento na doença crônica: o doente em terapia hemodialítica. *Rev Gaucha Enferm* 2008; 29: 647-653.
18. Kimmel PL, Peterson R. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes and needs. *Semin Dialysis* 2005; 18: 91-97.
19. Santos JQ. Adesão a tratamentos médicos. *Psiquiatr Méd* 2000; 33: 14-16.
20. Barbosa LMM, Andrade Junior MP, Bastos KA. Preditores de qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 222-229.

21. Mansur HN, Lima JRP, Novaes JS. Nível de atividade física e risco cardiovascular de pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 209-214.
22. Guaraldo SA, Ramos GSM, Teodoro EA *et al.* Satisfação e eficácia de um programa de atividade física realizado por pacientes em clínicas de hemodiálise (*abstract*). VIII Congresso Mineiro de Nefrologia, Ouro Preto (MG), 2009.
23. <http://www.anvisa.gov.br>
24. Fazenda I. *Práticas Interdisciplinares na Escola*, 3ª ed. Cortez: São Paulo, 1996.
25. Japiassu H. *Interdisciplinaridade e patologia do saber*. Imago: Rio de Janeiro, 1976, pp 1-220.
26. Rowland S. *The Enquiring University: Compliance and Contestation in Higher Education*. Open University Press: Berkshire, Inglaterra, 2006.
27. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/64/index.html>
28. Almeida Filho N. Transdisciplinaridade e saúde coletiva. *Cienc Saúde Col* 1997; 2: 5-23.
29. Kroker A. Migration from the disciplines. *J Can Studies* 1980; 15: 3-10.
30. Piaget J. L'épistémologie des relations interdisciplinaires. In *L'interdisciplinarité – Problèmes D'Enseignement et de Recherche dans les Universités*. Atas do Colóquio, OCDE: Nice, 1970 – Paris, 1972.
31. Micheline C, Machado DJB, Fares JÁ *et al.* Stress is extremely high on employees from Brazilian hemodialysis satellite center (*abstract*). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 237-A.
32. Finkelstein FO, Finkelstein SH. Psychological adaptation and quality of life of the patient with end-stage renal disease. In Brown E, Parfrey P (eds). *Complications of Long term Dialysis*. Oxford University Press: London, 1999, pp 168-187.
33. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL *et al.* Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093-2098.
34. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1599-1613.
35. Kimmel PL. Depression in patients with chronic renal disease: what we know and what we need to know. *J Psychosom Res* 2002; 53: 951-956.
36. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 678-687.
37. Cukor D, Cohen SD, Peterson RA, Kimmel PL. Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3042-3055.
38. Rodin G, Craven J, Littlefield C (ed). In *Depression in the Medically Ill*. Brunner: New York, 1991.
39. Hotopf M, Wessely S. The management of depression in physical illness. In Checkley S (ed). *The Management of Depression*. Blackwell Science: Cambridge, 1998, pp 410-429.
40. Lopes A, Bragg J, Young E *et al.* Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
41. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *AJKD* 2003; 41: 105-110.
42. Cukor D, Coplan J, Brown C *et al.* Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1752-1758.
43. Kraus MR, Schaefer A, Csef H *et al.* Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41: 377-384.
44. Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *J Health Soc Beh* 1980; 21: 219-239.
45. <http://proeq.institucional.ws/Psicoeeducacao/tabid/146/Default.aspx>
46. Colom F, Vieta E. Melhorando o desfecho do transtorno bipolar usando estratégias não farmacológicas: o papel da psicoeducação. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 47-50.
47. Devins GM, Mendelsohn DC, Barre PE, Binik YM. Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease. *AJKD* 2003; 42: 693-703.
48. Corrêa LB, Oliveira RN, Cantareli F, Cunha LS. Efeito do treinamento muscular periférico na capacidade funcional e qualidade de vida nos pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2009; 31: 18-24.

# MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Caroline Perozini  
 Debora Pallos  
 Gilson Fernandes Ruivo



## INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma condição inflamatória crônica dos tecidos de suporte dentário que resulta da infecção e interação de micro-organismos específicos com componentes da resposta imunológica do hospedeiro. Sua progressão implica a formação de bolsas periodontais, destruição das estruturas colágenas do periodonto e osso alveolar. No seu estágio mais avançado, a doença periodontal pode causar mobilidade do dente e perda prematura deste. A periodontite pode estar associada com o aumento da inflamação sistêmica mediado, talvez, pela fase aguda do processo inflamatório, ou seja, elevação dos níveis de proteína C-reativa e outros marcadores sistêmicos da inflamação.

A insuficiência renal crônica é definida como diminuição progressiva da função renal associada à redução da taxa de filtração glomerular. As causas mais comuns da insuficiência renal crônica são: *diabetes mellitus*, glomerulonefrites e hipertensão crônica. Os sinais e sintomas clínicos da insuficiência renal crônica são dependentes do estágio da doença, afetam a maioria dos sistemas corporais e são coletivamente chamados de uremia. O tratamento desta doença inclui mudanças da dieta e restrição de fluidos para acomodar a redução da capacidade de excreção dos rins. Apesar desses tratamentos, a grande parte dos pacientes progride para o estágio final da doença, necessitando de diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e transplantes renais.

Pacientes no estágio final da doença renal apresentam complicações como doenças inflamatórias crônicas. Isso se dá por um defeito funcional do sistema imune e por estimulação não específica contínua de células imunes pelos equipamentos dialíticos.

A alteração inflamatória é um achado significativo para a população em hemodiálise, pois a elevação de marcadores séricos da inflamação como a proteína C-reativa tem sido relatada como preditora de mortalidade cardiovascular. Indiscutivelmente, existem muitas fontes de inflamação para pacientes renais em hemodiálise, porém, levando em conta a incidência da periodontite na população em geral e a possibilidade do aumento de incidência e gravidade na população em hemodiálise, a periodontite pode ser uma fonte de produtos do processo inflamatório nas doenças sistêmicas que podem ser controlados com tratamento periodontal efetivo.

Em relação à cavidade bucal de pacientes com doença renal crônica, é comum a presença de alterações associadas à doença, destacando-se entre as mais frequentes: hálito urêmico, estomatite urêmica, maior índice de sangramento gengival, diminuição da sensibilidade gustativa, dor na mucosa bucal, palidez e ressecamento da mucosa com sintomas de xerostomia e ardência bucal, erosão dentária, perda prematura dos dentes, hipoplasia do esmalte, alterações ósseas em consequência do hiperparatireoidismo secundário, baixa incidência de cárie e maior predisposição à formação de cálculo dental.

O objetivo deste capítulo é de explorar os diversos estudos relacionando a condição periodontal com a doença renal crônica em diferentes estágios.

## ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica corresponde à redução da função renal, decorrente do declínio da taxa de filtração glomerular, sendo uma doença de caráter progressivo, caracterizada por uma crescente incapacidade do rim em



manter níveis normais dos produtos do metabolismo das proteínas, pressão arterial e do hematócrito, assim como o equilíbrio do sódio, da água, do potássio e acidobásico. Portanto, qualquer indivíduo com idade acima de 17 anos que, por um período maior que três meses, apresentar taxa de filtração glomerular menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou acima de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> mas com alguma evidência de lesão da estrutura renal (imagem ou exame de urina) é considerado portador de insuficiência renal crônica. Entre as principais etiologias geradoras de insuficiência renal crônica, descrevem-se: hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, glomerulonefrite crônica, doença renal policística, nefrite intersticial, doenças vasculares do colágeno, neoplasias, doenças metabólicas, doenças congênitas/hereditárias, anemia de células falciformes e Aids<sup>2,3</sup>.

A insuficiência renal crônica tem início silencioso, com evolução insidiosa; e com a diminuição da função renal ocorre aumento da pressão sanguínea e acúmulo de escórias nitrogenadas, como ureia e creatinina. Portanto, clinicamente é monitorizada pela determinação dos níveis séricos de creatinina e ureia, bem como pelo exame de sedimento urinário e quantificação seriada da excreção urinária de proteínas<sup>4,5</sup>.

Para efeitos clínicos, epidemiológicos, didáticos e conceituais, a doença renal crônica é dividida em seis estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do paciente<sup>2</sup>.

Pacientes com insuficiência renal crônica, em tratamento ambulatorial conservador, apresentam fases evolutivas de desenvolvimento que, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, varia conforme a taxa de depuração da creatinina (Fig. 44.1).

O termo insuficiência renal crônica deve ser reservado para pacientes com taxa de depuração da creatinina menor que 70mL/min, abaixo de 30mL/min considera-se falência renal crônica e estágio final da doença renal se estes valores são inferiores a 10mL/min, com a presença de sinais e sintomas de uremia<sup>6</sup>.

A uremia crônica é considerada um estado pró ou pré-inflamatório e provoca imunodeficiência devido ao aumento de substâncias tóxicas na corrente sanguínea. Os pacientes com insuficiência renal crônica apresentam as respostas imunes celular e humoral suprimidas e concentrações séricas de IgA, IgM e IgG subnormais em um terço dessa população<sup>7</sup>. A inflamação crônica é o maior determinante da "síndrome da diálise", caracterizada por má nutrição, caquexia e vasculopatia, sendo responsável pela alta taxa de morbidade e mortalidade em pacientes que fazem hemodiálise<sup>8</sup>. E ainda é postulado que a inflamação possa desempenhar papel-chave na aterosclerose

da população geral e ser um importante colaborador tanto para a desnutrição como para a morbimortalidade cardiovascular elevada nos pacientes com insuficiência renal crônica<sup>9</sup>.

A baixa concentração sérica de albumina em pacientes com insuficiência renal crônica é considerada fator preditivo de mortalidade. Uma explicação para este dado é que, em situações como inflamação, as taxas de albumina e de outras proteínas utilizadas como precursores de desnutrição, tais como pré-albumina e a proteína fixadora do retinol, encontram-se com seus valores diminuídos, e que a atividade da resposta da fase aguda é um importante preditor dos baixos níveis séricos de albumina em pacientes em hemodiálise, independentemente dos fatores nutricionais<sup>10</sup>.

O processo inflamatório crônico tem sido considerado um fator de risco não convencional que pode explicar a mortalidade em pacientes com insuficiência renal crônica. A inflamação crônica é comum nestes pacientes e pode ser observada em mais da metade dos pacientes em terapia dialítica. A causa do processo inflamatório ainda não é bem descrita, porém alguns fatores, como a diminuição da taxa de filtração glomerular e fatores relacionados ao procedimento dialítico, podem contribuir para o início e a manutenção do estado inflamatório<sup>11</sup>.

A doença renal crônica é considerada um problema mundial de saúde pública, com prevalência de até 10,8% para os Estados Unidos da América. Além disso, há correlação entre o *clearance* ou taxa de depuração da creatinina dos pacientes portadores de insuficiência renal crônica com morbimortalidade, com relação inversamente proporcional, ou seja, quanto menor a taxa de depuração da creatinina, maior a morbimortalidade<sup>12</sup>.

O censo realizado pela SBN em janeiro de 2007 estimou que mais de 73.000 pacientes se encontravam em tratamento dialítico, sendo que mais da metade destes se concentram na Região Sudeste. O número de pacientes em tratamento dialítico tem crescido anualmente, e o aumento anual foi de 8,1% entre 2004 e 2007, com taxas de prevalência de 391 pacientes por milhão da população (pmp), incidência de 181pmp e taxa de mortalidade bruta de 14,3% em relação aos pacientes em risco durante o ano<sup>13</sup>.

## INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E OS MARCADORES DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

A reação inflamatória consiste em uma cascata complexa de eventos que envolvem grande número de mediadores e afetam diferentes tipos celulares. As citocinas e suas rea-

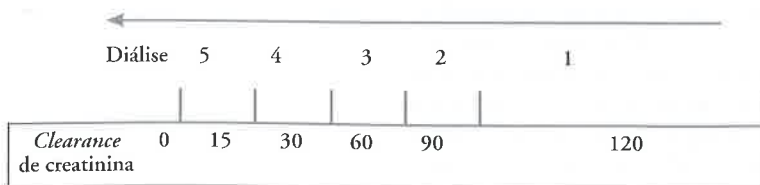


Figura 44.1 – Esquema das fases evolutivas do normal até a fase de diálise.

ções biológicas são mediadores essenciais da resposta imunológica e de reações inflamatórias; elas são liberadas por células imunológicas em resposta a diferentes antígenos como lipopolissacarídeos e lactinas bacterianas. A presença da inflamação pode ser diagnosticada pela mensuração de um ou mais componentes envolvidos neste processo, sendo a proteína C-reativa e a interleucina-6 os marcadores plasmáticos mais específicos da inflamação<sup>11</sup>.

Pacientes com insuficiência renal crônica comumente apresentam anormalidades na função imunológica causadas pela perda das funções excretoras dos rins e acúmulo de toxinas urêmicas associadas à biocompatibilidade da membrana do aparelho de diálise<sup>14</sup>.

Muitos aspectos, incluindo morbidade e mortalidade de pacientes dialíticos, estão relacionados à produção de citocinas por células sanguíneas periféricas mononucleares. Interleucina- $\beta_1$ , interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) são as citocinas mais envolvidas nas reações de biocompatibilidade durante a hemodiálise. A produção das citocinas durante o processo de diálise resulta basicamente do contato das células mononucleares produtoras com as membranas da máquina dialítica, da ativação do sistema complemento durante a circulação sanguínea extracorporeal e pelo transporte de possíveis produtos bacterianos (por exemplo, lipopolissacarídeo) do equipamento dialítico para o compartimento sanguíneo<sup>8</sup>.

A interleucina-6 possui potente efeito sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios, está relacionada ao aumento do risco de doenças coronarianas em pacientes com função renal normal e juntamente com a interleucina- $\beta_1$  são as principais citocinas reguladoras da síntese de proteínas da fase aguda, como a proteína C-reativa. Os níveis séricos da proteína C-reativa em condições saudáveis são baixos, mas tendem a aumentar na presença de um processo inflamatório<sup>7,8</sup>.

Em condições normais, a resposta da fase aguda dura alguns dias, enquanto nos casos crônicos ou inflamações recorrentes periodicamente. Como nos casos de repetidas reações de biocompatibilidade, a resposta da fase aguda pode participar no desenvolvimento de destruição tecidual relacionada a futuras complicações, como doenças cardiovasculares. O mecanismo que relaciona o nível de proteína C-reativa com problema cardiovascular ainda não foi esclarecido, entretanto a proteína C-reativa e o sistema complemento estão localizados em tecidos inflamados, incluindo vasos arterioscleróticos e infarto do miocárdio, sugerindo o papel patogênico desses fatores<sup>8</sup>.

Estudos demonstram que níveis séricos de proteína C-reativa, interleucina-6 e TNF- $\alpha$  se encontram aumentados em pacientes com insuficiência renal crônica, particularmente nos pacientes em tratamento de hemodiálise<sup>8,14,15</sup>. A síntese de interleucina- $\beta_1$  também se mostrou maior em pacientes renais crônicos quando comparados a controles, não havendo diferença em relação aos níveis de ureia e creatinina nos grupos urêmicos (pré-diálise e diálise), concluindo que as substâncias tóxicas urêmicas encontradas no sangue podem não participar da produção da interleucina- $\beta_1$  nos pacientes urêmicos<sup>14</sup>.

## DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal corresponde a um processo destrutivo e progressivo que se manifesta por alterações na integridade dos tecidos periodontais. É causada por uma interação entre a colonização microbiana das áreas dentogengivais na forma de biofilme dental e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. A gengivite é uma forma de doença periodontal na qual o tecido gengival apresenta-se inflamado, mas a destruição tecidual é leve e reversível. Essa forma de doença periodontal afeta mais de 90% da população. A periodontite envolve a destruição irreversível das estruturas periodontais de sustentação (osso, cemento e ligamento periodontal), e sua consequência mais significativa é a perda dentária<sup>16</sup>.

A etiologia da doença periodontal como infecção bacteriana é bem estabelecida. Algumas bactérias Gram-negativas anaeróbias, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, estão consistentemente associadas à periodontite. Essas bactérias ativam vários processos imunoinflamatórios do hospedeiro. A resposta imunológica e inflamatória a esta infecção é um determinante crítico da suscetibilidade do hospedeiro em desenvolver a doença destrutiva, sob influências comportamentais, ambientais e genéticas<sup>17,18</sup>.

Em locais periodontalmente saudáveis, o biofilme existente é composto principalmente por micro-organismos gram-positivos. A gengivite é caracterizada por uma mudança na composição do biofilme dentário, no qual ocorre aumento da presença de bactérias gram-negativas. Essa alteração ativa uma resposta local do hospedeiro que produz eritema, edema, perda do contorno, aprofundamento do sulco gengival e sangramento à sondagem. Histologicamente, ocorrem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e migração de exudato de neutrófilos polimorfonucleares. Os neutrófilos formam a primeira linha de defesa e quando ativados por bactérias produzem mediadores quimiotáticos e vasoativos que perpetuam a resposta inflamatória do hospedeiro. A gengivite compreende uma resposta predominantemente neutrofílica, pois estudos comprovam o aumento de mediadores de neutrófilos no fluido *gingival crevicular*, sendo o aumento da interleucina-8 uma das primeiras mudanças associadas com a transição da saúde para a gengivite<sup>19</sup>.

No curso para a periodontite, ocorre maturação do biofilme, tornando-se mais patogênico, e a resposta inflamatória modifica de uma forma aguda para crônica. Produtos liberados por patógenos periodontais, especialmente os lipopolissacarídeos, atravessam o epitélio junctional da bolsa e penetram nos tecidos. Esse antígeno pode interagir com monócitos e macrófagos ativando-os a sintetizar grandes quantidades de interleucinas-1 e 6, TNF- $\alpha$ , prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), metaloproteinases da matriz extracelular e colagenase. A PGE<sub>2</sub>, interleucina-1 e TNF- $\alpha$  são mediadores da reabsorção óssea, enquanto as metaloproteinases da matriz extracelular degradam o colágeno do tecido conjuntivo. Essa destruição do tecido conjuntivo e a reabsorção do osso alveolar conduzem aos

sinais clínicos da doença, com a perda óssea e da inserção periodontal<sup>17</sup>. Com perpetuação da produção de mediadores inflamatórios por monócitos, inicia-se uma resposta imunológica adaptativa, inicialmente predominada por linfócitos T *helper* tipo 1, e posteriormente dominada por linfócitos T *helper* tipo 2. Essa alteração caracteriza a transição imunológica da gengivite para a periodontite<sup>20</sup>. Entretanto, outros estudos sugerem que, durante os períodos ativos de progressão da doença periodontal, predomina-se a resposta imunológica dos linfócitos T *helper* 1, e a resposta dos linfócitos T *helper* 2 são mais consistentes na estabilidade da doença periodontal (sem progressão).

Alguns estudos têm evidenciado o aumento da quantidade total de interleucina- $\beta_1$  no fluido gengival *crevicular* durante o processo gengival inflamatório e sua correlação com o índice gengival e com a profundidade de sondagem. Observou-se também redução significativa dos níveis de interleucina- $\beta_1$  no fluido gengival *crevicular* após a primeira fase do tratamento periodontal. Gonzáles *et al*<sup>21</sup> demonstraram aumento dos níveis de interleucina- $\beta_1$  durante o período de gengivite experimental; Figueredo *et al*<sup>22</sup> observaram que a quantidade total de interleucina- $\beta_1$  em amostras de fluido gengival *crevicular* de pacientes com periodontite eram maiores do que a quantidade em amostras de pacientes com gengivite.

Aparentemente, estudos têm indicado o papel da doença periodontal como causa de respostas inflamatórias sistêmicas<sup>23,24</sup>.

O nível de albumina sérica é um marcador prático do estado geral de saúde<sup>25</sup>. Além do mais, a desnutrição também pode ser monitorada por meio das concentrações séricas dessa proteína<sup>26</sup>. A inflamação e a desnutrição reduzem a síntese de albumina, diminuindo assim sua concentração sérica. As doenças crônicas associadas à inflamação e à liberação de citocinas inflamatórias, como interleucinas-1 e 6 e TNF- $\alpha$ , são as que estão associadas à diminuição da concentração da albumina<sup>27</sup>.

A infecção periodontal restringe-se aos tecidos periodontais, porém nos últimos anos a associação da periodontite com o aumento da inflamação sistêmica mediados por marcadores da fase aguda da inflamação têm sido relatada por alguns estudos<sup>23,24</sup>. A associação entre anticorpos séricos contra bactérias periodontopatógenas (*Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) e a concentração sérica de fibrinogênio e proteína C-reativa foi avaliada por Dye *et al*<sup>28</sup> em uma população representativa (dados da segunda fase da *National Health and Nutrition Examination Survey*). Eles observaram que os anticorpos para *P. gingivalis* se associaram com altos níveis de proteína C-reativa, porém o mesmo não ocorreu com os altos níveis de fibrinogênio.

Decréscimo de interleucina-6 e proteína C-reativa séricas seis meses após o início da terapia periodontal isolada foi demonstrado recentemente<sup>24,29</sup>. Estes estudos sugerem que não apenas a periodontite pode elevar a proteína C-reativa e outros marcadores sistêmicos da

inflamação, mas a efetividade do tratamento periodontal pode diminuir os valores de proteína C-reativa. Ainda, segundo estes autores, várias fontes de inflamação existem para pacientes com doença renal em estágio terminal em terapia com hemodiálise, mas, em vista da incidência de periodontite na população geral e do possível aumento da incidência e gravidade em pessoas com doença renal em estágio terminal, a doença periodontal pode ser uma fonte de inflamação sistêmica que pode ser prontamente reduzida por meio de uma terapia periodontal efetiva<sup>29,30</sup>.

## DOENÇA PERIODONTAL VERSUS DOENÇA RENAL

Estudos sugerem que a higiene bucal nos pacientes em hemodiálise é pior do que na população geral. Locsey *et al*<sup>31</sup> descreveram maior formação de cálculo, gengivite, cárie, perda óssea alveolar e perda dental, mobilidade patológica, formação de bolsa periodontal. Nagle *et al*<sup>32</sup> verificaram que, em 45 pacientes hemodialíticos, todos tinham alguma forma de doença periodontal, sendo 64% gengivite avançada e 28% com periodontite; alto índice de dentes cariados, perdidos, obturados e destruídos e xerostomia.

Atassi<sup>33</sup> avaliou em um estudo seccional a condição bucal e a prática de higiene bucal em 90 indivíduos renais crônicos divididos em três grupos, de acordo com o tempo de hemodiálise (menos de um ano; entre um ano e três anos; e mais que três anos). A análise mostrou que o primeiro grupo apresentou valores dos índices gengivais e de placa significativamente menores do que os demais grupos, sem diferença entre os demais grupos. Entretanto, todos os grupos apresentavam prática de higiene bucal inadequada. Em um estudo semelhante, Klassen e Krasco<sup>34</sup> avaliaram a condição bucal de 147 pacientes em diálise renal. Foram analisados o número de dentes naturais remanescentes, restaurações e lesões cariosas, mobilidade, defeitos no esmalte, fraturas, erosões, atrições, recessões, presença de gengivite e lesões na mucosa. Do total dos pacientes 117 encontrava-se em hemodiálise e 30 em diálise peritoneal, 61 eram diabéticos, 133 eram hipertensos e 53 eram desdentados. Na avaliação bucal dos 94 pacientes dentados, foi observado que 99% apresentavam gengivite; 49%, recessões gengivais em mais de cinco locais; 77%, mais de 50% de índice de placa; e 60%, algum tipo de lesão na mucosa, sendo nódulos, placas brancas e eritematosas as lesões mais prevalentes, aumento da mobilidade dentária (1,5 dente com mobilidade por paciente), dentes fraturados, com erosão e com atrição (7,4 dentes por paciente).

De acordo com Rahmati *et al*<sup>35</sup>, a taxa anual de mortalidade de pacientes em hemodiálise é de 25%, sendo que em 50% destes a morte é atribuída a doenças cardiovasculares. As causas e a mortalidade cardiovascular são correlacionadas a proteínas da fase aguda como a proteína C-reativa. Os autores questionaram o papel da doença periodontal no aumento dos níveis de proteína C-reativa em pacientes em hemodiálise. Foram analisados



os níveis de imunoglobulinas G (IgG) para seis tipos de patógenos periodontais em amostras sanguíneas de 86 pacientes em hemodiálise dentados. A comparação entre os indivíduos com e sem níveis elevados de proteína C-reativa, mostrou que os níveis de IgG para *P. gingivalis* se encontravam maiores nos grupos com altos valores de proteína C-reativa, e essa significância permaneceu após o controle das fontes não periodontais que elevam os valores da proteína, como hemoglobina, saturação da transferrina e triglicédeos. Assim sendo, os resultados sugerem que os níveis elevados de IgG para espécies bacterianas associadas a doenças periodontais destrutivas são associados aos elevados valores de proteína C-reativa em uma população em hemodiálise.

A associação entre doença periodontal e insuficiência renal crônica foi analisada por Kshisagar *et al*<sup>6</sup>. Dos 5.537 pacientes abordados, constataram que 41% apresentavam periodontite inicial, e 17%, periodontite avançada. Já a distribuição da função renal mostrou que 26% da população apresentava taxa de filtração glomerular entre 60 e 90mL/min/1,73m<sup>2</sup>, e 2% (110 pacientes), menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Observaram que os pacientes com doença periodontal apresentavam maior prevalência dos fatores de risco para insuficiência renal crônica, e maior susceptibilidade a reduzidas taxas de filtração glomerular, mesmo após terem sido ajustados os fatores de risco demográficos e tradicionais. Uma análise sensitiva mostrou que a periodontite inicial e a avançada se associaram com elevados níveis séricos de creatinina.

Investigando o possível efeito adverso da periodontite em pacientes em tratamento de hemodiálise, Chen *et al*<sup>7</sup> compararam a gravidade da doença periodontal com os estados de inflamação e desnutrição. Para tal, avaliaram a condição clínica periodontal de 253 pacientes em hemodiálise e os dividiram em quatro grupos, de acordo com o índice de doença periodontal (gingivite, periodontite leve, moderada e avançada). Valores nutricionais e marcadores inflamatórios como albumina, ureia nitrogenada sanguínea, creatinina, transferrina, quantidade absoluta de linfócitos, proteína C-reativa de alta sensibilidade e ferritina também foram analisados. Foi observado que 80,6% dos pacientes em hemodiálise apresentavam alguma forma de doença periodontal, e a análise de regressão múltipla mostrou que idade, diabetes, tabagismo, níveis de albumina e duração da diálise se associavam independentemente com a gravidade da doença periodontal nos pacientes em hemodiálise. Ainda observaram que 35% dos pacientes com periodontite apresentavam estado de desnutrição (níveis de albumina menor que 3,6g/dL), e 70%, estado de inflamação sistêmica (níveis de proteína C-reativa maiores que 3mg/dL). Notaram ainda que os índices periodontais se correlacionavam negativamente aos parâmetros nutricionais, e positivamente aos parâmetros inflamatórios, o que mostra uma associação significativa entre a gravidade da doença periodontal e a alteração dos níveis de reagentes da fase aguda, indicando um estado de inflamação crônica nos pacientes com insuficiência renal.

Kadiroglu *et al*<sup>38</sup> avaliaram a associação entre os níveis de proteína C-reativa e o estado periodontal de 41 pacientes submetidos à hemodiálise. Os pacientes foram divididos de acordo com os níveis de proteína C-reativa, sendo o grupo 1 com valores elevados (maior que 8mg/L) e o grupo 2 com valores normais (entre 0 e 8mg/L). Obtiveram queda dos níveis de proteína C-reativa, e diferença significativa dos marcadores inflamatórios do grupo 1 após o tratamento. Notaram correlação positiva entre os níveis de proteína C-reativa e índices periodontais (índices de placa e gengival).

Gonçalves *et al*<sup>9</sup> avaliaram a condição periodontal em 30 pacientes com doença renal crônica e em hemodiálise. Os autores observaram que, nos 73% de pacientes que apresentaram alguma forma de doença periodontal, 64% eram de forma generalizada e, de acordo com a gravidade, 60% apresentavam a doença de forma moderada/avançada. Também verificaram que, apesar do *diabetes mellitus* constituir fator de risco tanto para a doença renal crônica como para a doença periodontal, a prevalência da doença bucal foi semelhante nos grupos com ou sem diabetes.

Dias *et al*<sup>40</sup> compararam a condição periodontal de 30 pacientes submetidos à hemodiálise e 30 pacientes saudáveis. Observaram maior índice de placa e de cálculos dentais nos pacientes com alteração renal e, ao contrário do que era esperado, o índice de sangramento apresentou-se maior no grupo saudável, talvez pelo fato de que a anemia acomete grande parte destes pacientes e pode mascarar a inflamação do tecido gengival.

Em estudo similar, a condição bucal de 50 pacientes com doença renal crônica moderada a avançada (22 em hemodiálise e 28 realizando tratamento ambulatorial conservador) foi comparada com a de 64 pacientes saudáveis. Foram observadas diferenças em relação ao número de dentes perdidos, superfícies dentárias recobertas por biofilme dental e cálculo dental, sendo maiores no grupo com alteração renal. Posteriormente, o grupo-teste foi analisado de acordo com a forma de tratamento renal (diálise e pré-diálise). Não foi observada diferença nas características clínicas (profundidade de sondagem, perda de inserção clínica, índice de placa e de cálculo), porém observou-se maior índice de dentes cariados, perdidos, obturados e destruídos nos pacientes em hemodiálise<sup>41</sup>.

Castilho *et al*<sup>42</sup> avaliaram a condição periodontal e microbiológica de 52 pacientes no estágio final da doença renal, sendo que os pacientes em hemodiálise apresentavam maior número de periodontopatógenos e, diversamente dos estudos anteriores, não houve diferença estatística nos parâmetros clínicos periodontais (índice gengival, perda de inserção clínica e número de dentes perdidos).

A condição bucal e o fluxo salivar de 43 pacientes submetidos à hemodiálise foram analisados em pesquisa longitudinal por Bots *et al*<sup>43</sup>. Dos pacientes que iniciaram a pesquisa, 20 receberam transplantes renais durante o período do estudo. Não houve diferença do número de

superfícies cobertas por placa bacteriana e, em relação à profundidade de sondagem, apenas o sangramento à sondagem que diminuiu significativamente após os dois anos de acompanhamento. Já o fluxo salivar estimulado e não estimulado sofreu leve redução significativa nos pacientes em contínuo tratamento de hemodiálise após o período, já os pacientes que receberam transplantes, foram observados aumento do fluxo e diminuição do pH salivar.

Bayaktar *et al*<sup>44</sup>, analisando a saúde periodontal de 76 pacientes em hemodiálise, não observaram diferença na profundidade de sondagem entre o grupo de hemodiálise e o controle (n = 61). Entretanto, notaram que os valores de profundidade de sondagem e índice gengival eram maiores nos pacientes que realizavam hemodiálise há mais de três anos, e o tempo da diálise foi correlacionado positivamente com os parâmetros de índice gengival, número de dentes perdidos e profundidade de sondagem. Concluíram que a doença periodontal não é um fator decorrente da hemodiálise, entretanto o estado periodontal pode piorar com o tempo em suporte de hemodiálise.

Kshirsagar *et al*<sup>44</sup> estudaram a associação entre os anticorpos para micro-organismos periodontais e a insuficiência renal. Observaram elevação dos níveis de imunoglobulinas G (IgG) específicas para *P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans* e *V. parvula* em pacientes com a taxa de filtração glomerular menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Concluíram que a IgG elevada para periodontopatógenos estava associada com a diminuição da função renal, independentemente dos fatores de risco tradicionais<sup>44,45</sup>.

Em um segundo estudo, Kshirsagar *et al*<sup>46</sup> analisaram a relação entre periodontite e insuficiência renal crônica por meio de dois marcadores da inflamação sistêmica (níveis séricos de albumina e proteína C-reativa). Foram analisados periodontalmente 154 pacientes hemodialíticos. Uma regressão logística multivariável demonstrou a associação da periodontite com os baixos níveis séricos de albumina (menos que 3,5mg/dL) e com altos níveis de proteína C-reativa (maior que 3mg/dL). A periodontite avançada (23% dos pacientes) foi associada com baixos níveis de albumina, sendo que após ajuste da idade, etnia, sexo, diabetes, hipertensão, índice de massa corporal, tabagismo, colesterol total, níveis séricos de cálcio e fósforo esses pacientes eram quatro vezes mais suscetíveis aos baixos níveis de albumina do que pacientes sem doença periodontal. Não foi observada associação entre periodontite avançada e proteína C-reativa.

Sakallioğlu *et al*<sup>47</sup> observaram que os fluidos dinâmicos gengivais, fluido gengival *crevicular* e pressão osmótica dos tecidos gengivais podem ser afetados pelas condições fisiopatológicas da insuficiência renal crônica em crianças em estágio final da doença renal em tratamento hemodialítico. Notaram ainda que influências sistêmicas como a diminuição da taxa e do fluxo salivar, aumento de potássio, albumina e ureia na saliva, possíveis efeitos causados por medicamentos usados durante a terapia podem influenciar a formação e o acúmulo de

biofilme dental, e que o maior índice de placa e índice gengival se correlacionam positivamente com os fluidos dinâmicos gengivais e com a saúde gengival em pacientes em estágio final da doença renal.

A relação entre doença periodontal e insuficiência renal crônica foi investigada em uma comunidade idosa, formada por 145 indivíduos, todos com 77 anos de idade. Analisaram marcadores séricos e urinários da função renal, além de parâmetros bioquímicos da remodelação óssea (*turnover*), como os níveis urinários de desoxipiridinolina (U-DPD) como marcador da reabsorção óssea e níveis séricos de osteocalcina (S-OC) como marcador da formação óssea. Os resultados mostraram que a porcentagem de fumantes, o valor médio do nível de inserção clínica e a porcentagem de sítios por pessoa com mais de 6mm de nível de inserção clínica eram significativamente maiores nos homens quando comparados às mulheres. Utilizando a correlação de Pearson, os autores observaram que os sítios com mais de 6mm de nível de inserção clínica se correlacionaram positivamente com o *clearance* de creatinina durante 24 horas e negativamente com o volume de urina por 24 horas, com os níveis de S-OC e U-DPD. Também foi observada correlação negativa entre os níveis de S-OC e o *clearance* de creatinina, entretanto os níveis de U-DPD não se correlacionaram com os marcadores da função renal. A regressão múltipla mostrou que a depuração da creatinina e S-OC se associou com a porcentagem de sítios por pessoa com mais de 6mm de nível de inserção clínica. Assim, a porcentagem de nível de inserção clínica associou-se significativamente com a função renal e com os marcadores do metabolismo ósseo, sugerindo que o aumento da incidência de insuficiência renal crônica que ocorre com a idade pode causar aumento na probabilidade de doença periodontal em idosos<sup>48</sup>.

O estado periodontal de 160 indivíduos com insuficiência renal crônica divididos em três grupos, de acordo com o tratamento renal, sendo pacientes em hemodiálise, pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e pacientes pré-dialíticos, foi comparado a 56 pacientes saudáveis sistemicamente subdivididos em dois grupos, de acordo com a condição periodontal. Foram analisados índice gengival, índice de placa, sangramento a sondagem, perda de inserção clínica e índice periodontal. Concluíram que a periodontite era mais prevalente em adultos com insuficiência renal crônica quando comparados à população geral, sendo mais grave nos pacientes em hemodiálise, menos grave nos pacientes em diálise peritoneal e moderado no grupo pré-dialítico<sup>49</sup>.

Bayraktar *et al*<sup>50</sup> analisaram e compararam os parâmetros periodontais de 75 pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento de diálise peritoneal, 41 pacientes em hemodiálise e 61 pacientes saudáveis. Os três grupos eram estatisticamente semelhantes em relação à idade e ao gênero. O índice gengival apresentou-se significativamente maior no grupo de hemodiálise quando comparado ao grupo de diálise peritoneal, e ambos

os grupos com insuficiência renal crônica não apresentaram diferença do grupo controle. A profundidade de sondagem foi semelhante nos três grupos, e o índice de placas e o acúmulo de cálculo foram estatisticamente maiores no grupo com insuficiência renal crônica, quando comparado ao grupo controle. Os autores sugerem que esses achados podem ser resultado das alterações dos níveis séricos de fósforo e cálcio nos pacientes com insuficiência renal crônica e nos altos níveis de ureia salivar que proporcionam um ambiente apropriado à formação do cálculo dental. Desse modo, concluíram que os pacientes em tratamento de diálise peritoneal são tão suscetíveis a doença periodontal como os em tratamento de hemodiálise.

Fisher *et al*<sup>1</sup> analisaram 12.947 pacientes do NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) que apresentavam pelo menos um fator de risco para insuficiência renal crônica. Considerando o estado periodontal como o único fator de risco para insuficiência renal crônica, observaram que o risco de desenvolvê-la era 10 vezes maior em adultos edêntulos e quatro vezes maior em adultos com periodontite. E quando a doença periodontal foi considerada simultaneamente a outros fatores de risco tradicionais, observaram que o risco de desenvolver insuficiência renal crônica era duas vezes maior em pacientes edêntulos e 1,5 maior em pacientes com periodontite. Conclui-se assim, que a doença periodontal e sua consequência mais avançada, o edentulismo, são fatores de risco não tradicionais independentemente associadas à insuficiência renal crônica.

Em outro estudo, Fisher *et al*<sup>2</sup> avaliaram e quantificaram a associação independente entre marcadores clínicos e sorológicos da doença periodontal e insuficiência renal crônica em 4.053 pacientes norte-americanos com mais de 40 anos de idade do NHANES III. A inflamação clínica periodontal foi definida em três categorias: ausência de doença periodontal, presença de doença periodontal (no mínimo um dente com 4mm ou mais de perda de inserção clínica e sangramento à sondagem como indicador de inflamação) ou edentulismo; e os níveis de anticorpos para patógenos periodontais foram mensurados como marcadores sorológicos da doença periodontal. O modelo de regressão logística múltipla quantificou a associação entre insuficiência renal crônica e o grau de inflamação crônica e outros fatores de risco. Nove por cento da população estudada apresentava insuficiência renal crônica; 22%, altos níveis de anticorpos para *A. actinomycetemcomitans*; 24%, altos níveis de anticorpos para *P. gingivalis*; 9%, doença periodontal; e 17% eram edêntulos. Após ajuste simultâneo para o reconhecimento dos fatores de risco, adultos com alta concentração de *A. actinomycetemcomitans* eram menos suscetíveis à insuficiência renal crônica, e adultos com edentulismo, mais suscetíveis à insuficiência renal crônica. Assim sendo, os resultados suportam a conclusão de que edentulismo e os baixos níveis de anticorpos séricos para patógenos periodontais (*A. actinomycetemcomitans*) são indicadores de risco para insuficiência renal crônica.

Diferentemente dos estudos anteriores, Garcez *et al*<sup>3</sup> analisaram o estado de saúde bucal de pacientes no estágio inicial da insuficiência renal crônica e 80 pacientes com taxa de filtração glomerular igual ou maior que 90mL/min. Ao exame bucal, foram analisados o número de dentes cariados, perdidos ou restaurados, acúmulo de placa supragengival, depósito de cálculo, inflamação gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e mobilidade dental, e amostras sanguíneas foram coletadas para determinar a concentração sérica de ureia e creatinina. Os níveis de creatinina sérica eram maiores no grupo-teste, sem diferenças nos parâmetros orais analisados entre os grupos. Por conseguinte, não ocorrem alterações no estado de saúde bucal dos pacientes no estágio inicial da insuficiência renal crônica.

Thorman *et al*<sup>4</sup> analisaram as condições bucais em 93 pacientes renais crônicos em diferentes estágios e compararam-os a um grupo controle. Análise multivariável com ajuste para tabagismo, diabetes e estado urêmico (pré-diálise, diálise peritoneal e hemodiálise) averiguou que os pacientes urêmicos apresentam pior estado de saúde bucal quando comparados aos controles, em relação ao número de dentes cariados, perdidos e obturados, perda de inserção clínica e lesões periapicais. Os pacientes em hemodiálise também apresentaram piores condições bucais quando comparados aos controles. A diferença entre os pacientes urêmicos permaneceu mesmo após o ajuste para idade, gênero, tabagismo e diabetes. Portanto, os pacientes urêmicos apresentam mais problemas bucais do que os controles e esses problemas parecem desenvolver antes de a insuficiência renal crônica progredir para diálise.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam diminuição da função renal que pode levar ao desenvolvimento da síndrome urêmica, ou seja, um estado pré ou pró-inflamatório que provoca imunodeficiência devido ao aumento de substâncias tóxicas na corrente sanguínea. Esses pacientes são mais suscetíveis ao desenvolvimento de inflamação crônica, a qual tem sido considerada um fator de risco não tradicional preditor da morbimortalidade cardiovascular, principalmente nos pacientes que se encontram em fase terminal da insuficiência renal crônica<sup>7-9,11,37</sup>.

As doenças periodontais constituem um processo inflamatório crônico que se inicia com a infecção microbiana acompanhada da destruição dos tecidos periodontais mediada pelo hospedeiro. O acúmulo bacteriano sobre a superfície dental é essencial para o início e a progressão da doença periodontal. Células responsáveis pelo processo imunológico, como os neutrófilos, iniciam a resposta do hospedeiro contra a invasão de micro-organismos periodontopatógenos. Apesar de os pacientes com insuficiência renal crônica apresentarem alterações bucais, como aumento gengival, xerostomia, maior formação de cálculo dentário e alterações no metaboli-



mo ósseo, não se sabe ao certo quais os efeitos dessa condição sistêmica na saúde periodontal. Vários estudos têm tentado demonstrar uma relação entre a doença periodontal e a doença renal, mas os resultados encontrados ainda são inconsistentes.

Uma explicação para essa diversidade de resultados está na classificação da doença periodontal utilizada em cada estudo. Hoje existe grande polêmica em como classificar a doença periodontal e podemos citar uma revisão sistêmica sobre as diferentes classificações na qual os autores não encontraram um consenso final de qual seria a mais indicada. Segundo os autores, os estudos com a doença periodontal são complicados pela diversidade das metodologias e definições utilizadas<sup>55</sup>. O mesmo não ocorre com a doença renal; para classificar o paciente é utilizado o valor estimado da depuração da creatinina, obtido pela equação de Cockcroft e Gault<sup>56</sup>. A depuração acima de 90 é considerada saudável; entre 90 e 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> representa o início da insuficiência renal crônica, sem alterações aparentes; entre 15 e 60 é considerada moderada/avançada; e abaixo de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o indivíduo já se encontra em estágio terminal, quando os rins já perderam o controle do meio interno, tornando-se incompatível com a vida, necessitando da filtragem artificial até a indicação de transplante renal.

Os estudos na sua maioria comparam os pacientes em tratamento de diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) a um grupo controle<sup>40,42-43,45,47,50,58</sup>, e em alguns casos incluem um grupo pré-dialítico<sup>41,49</sup>. Apenas Garcez *et al*<sup>53</sup> avaliaram as condições de saúde bucal em um grupo com insuficiência renal crônica no seu estágio inicial (fase 2) comparando-o a um grupo controle. Os autores notaram que, apesar de o grupo-teste apresentar níveis de creatinina sérica estatisticamente maiores que o grupo contro-

le, os níveis eram considerados normais de acordo com os valores de referência, e não foram observadas diferenças nas condições bucais dos pacientes.

A albumina sérica é considerada um marcador nutricional, e relacionado com os processos inflamatórios. Chen *et al*<sup>67</sup> observaram menores níveis de albumina nos pacientes com doença periodontal moderada e avançada, e Kshirsagar *et al*<sup>46</sup>, apesar de inicialmente não terem notado diferenças entre os níveis deste marcador, após análise multivariável, constataram que o grupo com doença periodontal tinha três vezes mais probabilidade de apresentar baixos níveis de albumina.

Quando se fala na proteína C-reativa, apesar de este marcador ser considerado um dos principais relacionados com o processo inflamatório, em que elevados níveis de proteína C-reativa estão associados com a mortalidade e doenças cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica, os resultados encontrados na literatura são contraditórios. Os estudos de Rahmati *et al*<sup>35</sup>, Chen *et al*<sup>37</sup>, Kadiroglu *et al*<sup>38</sup> e Fisher *et al*<sup>51</sup>, notaram relação deste marcador com o processo inflamatório periodontal; no entanto, o estudo de Kshirsagar *et al*<sup>46</sup> não encontrou essa associação (Quadro 44.1).

Diante desta revisão da literatura, podemos observar que este campo de estudo está progredindo, para tentar determinar se existe correlação entre o processo inflamatório da doença periodontal com o da doença renal crônica. Verificamos que os pacientes renais crônicos apresentam um quadro de doença bucal avançada. Os resultados dos diversos estudos sugerem, portanto, a necessidade da promoção da saúde bucal e de programas de prevenção nos pacientes com doença renal crônica e em hemodiálise para melhorar a condição de saúde geral destes indivíduos.

Quadro 44.1 – Descrição de artigos relacionados com a doença periodontal e doença renal crônica.

Tipo de estudo	Pacientes	N	Controle	Local	Variáveis periodontais	Variáveis médicas	Resultados	Referência
S	HD	36	36	Turquia	IP, IG, PS	-	Sem diferença entre os grupos	Marakoglu <i>et al</i> , 2003 <sup>58</sup>
S	HD	30	-	Brasil	IP, IG, IC, PSR, IgA salivar	-	PSR2 = 93,3% IPe IG ↑	Souza <i>et al</i> , 2005 <sup>59</sup>
S	HD	42	42	Holanda	CPOD, DP	-	Sem diferença entre os grupos	Bots <i>et al</i> , 2006 <sup>63</sup>
S	HD	253	-	Taiwan	IP, IG	Albumina, PCR, ferritina, creatinina	Má nutrição e inflamação associada à DP	Chen <i>et al</i> , 2006 <sup>67</sup>
S	HD	44	-	Polónia	PS, NIC, IP, ISS	PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , PTH, Ca, P, espessura da carótida	PCR e espessura da carótida aumentadas em DP	Franek <i>et al</i> , 2006 <sup>67</sup>
L	HD	41	-	Turquia	IP, IG, OS	PCR, ESR, HB, hematócrito	Diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios após tratamento periodontal	Kadiroglu <i>et al</i> , 2006 <sup>68</sup>
S	HD	76	61	Turquia	IP, IG, PS, IC, DA	-	IP, IG, IC pior em HD	Bayraktar <i>et al</i> , 2007 <sup>65</sup>
S	HD	30	-	Brasil	OS	Diabéticos e não diabéticos	73,3% periodontite 26,7% normal	Gonçalves <i>et al</i> , 2007 <sup>69</sup>
S	HD	30	30	Brasil	IP, IG, IC, PSR, IgA (salivar)	-	IP, IC, PSR2 > HD; IgA = nos dois grupos	Dias <i>et al</i> , 2007 <sup>60</sup>
S	DRC, HD	22-DRC (4) 28-HD	64	Portugal	CPOD, IP, IC, PS, PIC	-	POD = nos dois grupos IP, PIC > HD e DRC IC, PS = nos dois grupos Cárie > HD	Marinho <i>et al</i> , 2007 <sup>41</sup>
S	HD	52	52 (pareado)	Espanha	PIC; placa: Pg, Tf, Pi, Aa, <i>Candida</i> , <i>enterobacteriaceae</i>	-	Sem diferenças em PIC, dentes presentes HD > número de micro-organismos	Castillo <i>et al</i> , 2007 <sup>42</sup>
L	Diabéticos	107 – periodontite leve, 200 – periodontite moderada, 117 – periodontite avançada 105 – edêntulos	-	USA	-	HbA1c, clearance, macroalbumina	Incidência > de HD com periodontite moderada 2,3; periodontite avançada 3,5; edêntulo 4,9	Shultis <i>et al</i> , 2007 <sup>60</sup>

Tipo de estudo	Pacientes	N	Controle	Local	Variáveis periodontais	Variáveis médicas	Resultados	Referência
S	Indivíduos idosos	145 (77 anos de idade)	-	Japão	PS, NIC	Creatinina sérica e urinária clearance U-DPD, S-OC	Associação clearance e S-OC com NIC > 6mm	Yoshihara <i>et al.</i> , 2007 <sup>48</sup>
S	HD	154	-	EUA	Caso: ≥ 60% de sítios com PIC > 4mm	Albumina, PCR	Periodontite avançada associada com albumina, sem associação com PCR	Kshirsagar <i>et al.</i> , 2007 <sup>41</sup>
S	HD, HPP, DRC	35 - HD, 33 - HPP, 38 - DRC	26 (com DP), 30 saudáveis	Polônia	IG, IP, NIC, ISS, CPINT	Só avaliadas no grupo-teste	DP mais prevalente no grupo renal	Borawski <i>et al.</i> , 2007 <sup>49</sup>
S	NHANES III	12,947	-	USA	Prevalência de DP	Estágios 3 e 4 da DRC	3,6% com DRC 6,0% com DP 10,5% edêntulos PD e edentulismo associados com DRC	Fisher <i>et al.</i> , 2008 <sup>32</sup>
S	NHANES III	4,053	-		DP; edentulismo, IgG (Aa, Pg)	-	Edêntulos e baixos níveis de IgG (Aa) > associados com DRC	Fisher <i>et al.</i> , 2008b <sup>51</sup>
L	HD	168	-	EUA	2 ou + dentes com 6mm de PIC	Mortalidade	Pacientes com DP avançada, maior risco de mortalidade	Kshirsagar <i>et al.</i> , 2009 <sup>61</sup>
S	DRC leve	80	80	Espanha	CPOD, IP, IC, IG, PD, PIC, MD	-	CPOD, IP, IC, IG, PD, PIC, MD = nos dois grupos	Garcez <i>et al.</i> 2009 <sup>53</sup>

S = seccional; L = longitudinal; HD = hemodíalise; HPP = hemodíalise peritoneal; DRC = doença renal crônica; DP = doença periodontal; PSR = registro periodontal simplificado; IP = índice de placa; IG = índice gengival; IC = índice de cálculo; PD = profundidade de sondagem; PIC = perda de inserção clínica; MD = mobilidade dental; PCR = proteína C-reativa; IgA = imunoglobulina A; IgG = imunoglobulina G; CPOD = índice de dentes cariados, perdidos e obturados; Pg = *Porphyromonas gingivalis*; Tf = *Tannerella forsythia*; Pi = *Prevotella intermedia*; Aa = *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; U-DPD = desoxipiridinolína; S-OC = osteocalcina; NIC = nível de inserção clínica.



## Agradecimentos

Agradecemos a colaboração da Dra. Christiane Peres Caldas Barony pela grande ajuda na realização deste trabalho

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-S266.
2. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 1-3.
3. Weiner DE. Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(3 Suppl): S1-S9.
4. Luke RG. Insuficiência renal crônica. In: Goldman L, Ausiello DC (eds). *Tratado de Medicina Interna*, 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, pp 818-826.
5. Proctor R, Kumar N, Stein A *et al.* Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 2005; 84: 199-208.
6. Zatz R. Insuficiência renal crônica. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, pp 649-660.
7. Borazan A, Ustun H, Ustundag Y *et al.* The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 201-204.
8. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 8): 16-24.
9. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
10. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F *et al.* Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
11. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Novel targets and new potential: developments in the treatment of inflammation in chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 451-457.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
13. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Resultados do Censo de Diálise da SBN 2007. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 197-202.
14. Rysz R, Banach M, Cialkowska-Rysz A *et al.* Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in patients on maintain an hemodialysis. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 151-154.
15. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B *et al.* Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684-1688.
16. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003; 82: 82-90.
17. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS *et al.* Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2003; 31: 167-180.
18. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD *et al.* The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 59-68.
19. Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J Periodontol* 1998; 69: 1139-1147.
20. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 167-173.
21. Gonzáles JR, Herrmann JM, Boedeker RH *et al.* Concentration of interleukin-1 $\beta$  and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 544-549.
22. Figueredo CMS, Ribeiro MSM, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1 $\beta$  concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 1457-1463.
23. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ *et al.* Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000; 71: 28-34.
24. Craig RG, Kotanko P, Kamer AR, Levin NW. Periodontal diseases – a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 312-315.
25. Baumgartner RN, Koehler KM, Romero L, Garry PJ. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 552-558.
26. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004; 17: 432-437.
27. Schalk BW, Visser M, Deeg DJ, Bouter LM. Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: the longitudinal aging study Amsterdam. *Age and Ageing* 2004; 33: 266-272.
28. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papananou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1189-1199.
29. D'Aiuto FD, Nibali L, Parkar M *et al.* Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84: 269-273.
30. D'Aiuto FD, Parkar M, Andreou G *et al.* Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83: 156-160.
31. Locsey L, Alberth M, Mauks G. Dental management of chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1986; 18: 211-213.
32. Nagle K, Darby ML, Bauman DB *et al.* The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 197-205.
33. Atassi F. Oral home care and the reasons for seeking dental care by individuals on renal dialysis. *J Contemp Dent Pract* 2002; 3: 1-8.
34. Klassen JT, Krasco BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 34-38.
35. Rahmati MA, Craig RG, Homel P *et al.* Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 983-989.
36. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR *et al.* Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 650-657.
37. Chen LP, Chiang CK, Chan CP *et al.* Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 815-822.
38. Kadiroglu AK, Kadiroglu ET, Sit D *et al.* Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24: 400-404.
39. Gonçalves EM, Karam LALL, Milfont TS *et al.* Prevalência de periodontite em pacientes submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 115-119.
40. Dias CRS, Libério LA, Guerra RNM *et al.* Análise comparativa da condição periodontal em pacientes renais crônicos e pacientes sistemicamente saudáveis. *R Periodontia* 2007; 17: 70-76.
41. Marinho JSS, Carmona IT, Loureiro A *et al.* Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E305-E310.
42. Castilho A, Mesa F, Liebana J *et al.* Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study. *Oral Dis* 2007; 13: 198-205.
43. Bots CP, Brand HS, Poorterman JHG *et al.* Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study. *Br Dent J* 2007; 202: E3.
44. Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL *et al.* Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. *Blood Purif* 2007a; 25: 125-132.

45. Bayraktar G, Kurtulus I, Duraduryan A *et al.* Dental and periodontal findings in hemodialysis patients. *Oral Dis* 2007; 13: 393-397.
46. Kshirsagar AV, Craig RG, Beck JD *et al.* Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007b; 2: 239-244.
47. Sakallioğlu EE, Lutfioğlu M, Özkaya Ö *et al.* Fluid dynamics of gingiva and gingival health in children with end stage renal failure. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 1194-1199.
48. Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *J Periodontol* 2007; 78: 1241-1248.
49. Borawski J, Borawska MW, Stokowska W, Mysliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 457-464.
50. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R *et al.* Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. *Oral Dis* 2008; 14: 185-189.
51. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN *et al.* Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008b; 79: 1670-1678.
52. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ *et al.* Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 2008a; 51: 45-52.
53. Garcez J, Posse JL. Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 224-228.
54. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 154-159.
55. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-34.
56. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 458-467.
57. Franek E, Blaschke R, Kolonko A *et al.* Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J Nephrol* 2006; 19: 346-351.
58. Marakoglu I, Gursoy UK, Demirel S, Sezer H. Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 648-652.
59. Souza CR, Libério SA, Guerra RN *et al.* Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51: 285-289.
60. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC *et al.* Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 306-311.
61. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL *et al.* Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2009; 75: 746-751.

## MICROALBUMINÚRIA: FATOR DE RISCO DE DOENÇA RENAL E CARDIOVASCULAR

Roberto Jorge da Silva Franco

Francisco Habermann

Luis Cuadrado Martin



### INTRODUÇÃO

As proteínas presentes na urina de indivíduos normais incluem albumina e outras de baixo peso molecular que são filtradas pelos rins e reabsorvidas pelos túbulos renais de forma incompleta: proteínas derivadas do epitélio tubular (proteína de Tamm-Horsfall); proteína derivada do trato urinário inferior. Pessoas normais geralmente eliminam apenas entre 50 e 100mg/dia de proteínas na urina. Entretanto, uma variação normal ampla é utilizada e o limite superior é elevado para 200-300mg/dia para evitar avaliações falso-positivas.

O tipo mais comum de proteína observada em paciente com doença renal é a albumina e está associada à lesão renal. É o sinal mais precoce de doença renal causada pelo diabetes, doença glomerular e hipertensão. Excreção de albumina acima do normal é sinal específico de lesão renal.

A prevalência de microalbuminúria no diabetes tipo 2 é de 20%, com intervalo de variação entre 12 e 36%, mais comum em indivíduos com mais de 55 anos de idade com 30% de frequência<sup>1,2</sup>. Nos indivíduos não diabéticos hipertensos, a prevalência está entre 5 e 40%<sup>3</sup>.

A relação concentração de albumina ou proteínas totais corrigida pela creatinina na amostra isolada de urina tem substituído as taxas de excreção em urina de 24 horas, como métodos preferenciais<sup>4</sup>. O uso de tais relações corrige as variações da concentração de proteínas devido à hidratação, além de ser mais conveniente do que a coleta de urina nas 24 horas (Quadro 45.1).

A variação da excreção urinária de albumina é 25% menor durante o sono e de 40 a 100% maior durante a vigília. Altera-se com o estado inflamatório, dieta com excesso de sal, ingestão de proteína. Desse modo, deve ser avaliada em amostra de urina coletada pela manhã.

Quadro 45.1 – Definição de proteinúria e albuminúria<sup>4</sup>.

Método de coleta	Valor normal	Microalbuminúria	Macroalbuminúria ou proteinúria
<b>Proteínas totais</b>			
Urina de 24 horas (varia com o método)	< 300mg/dia	NA	> 300mg/dia
Amostra isolada de fita	< 30mg/dL	NA	> 30mg/dL
Amostra isolada da relação P/C (varia com o método)	< 200mg/dia	NA	> 200mg/dia
<b>Albumina</b>			
Urina de 24 horas (varia com o método)	< 30mg/dia	30-300mg/d	> 300mg/dia
Amostra isolada de albumina específica (fita)	< 3mg/dL	> 3mg/dL	NA
Amostra isolada relação A/C (varia com o sexo)	< 17mg/g (homens); < 25mg/g (mulheres)	17-250mg/g (homens); 25-355mg/g (mulheres)	> 250mg/g (homens); > 355mg/g (mulheres)

A/C = relação albumina/creatinina; NA = não aplicável; P/C = relação proteína/creatinina.



Devido à variabilidade, requer pelo menos três medidas no período de dois a três meses para confirmar o diagnóstico. Deve ser avaliada no *diabetes mellitus* tipo 1, 5 anos após o diagnóstico e depois anualmente. No tipo 2, começar no diagnóstico e durante a gravidez e depois anualmente. A microalbuminúria marca o início da nefropatia diabética, é preditora de complicações do *diabetes mellitus*, marcador de eventos cardiovasculares isquêmicos e desenvolvimento de aterosclerose. Entre os pacientes não diabéticos com hipertensão primária, microalbuminúria está associada com níveis elevados de pressão arterial, aumento do colesterol total e redução de HDL-colesterol. Na população geral, o risco cardiovascular aumenta no menor nível de albuminúria, ainda abaixo dos padrões de microalbuminúria<sup>5</sup>.

### PATOGENIA DA MICROALBUMINÚRIA

O mecanismo de lesão vascular causado por microalbuminúria é diferente entre não diabéticos e diabéticos<sup>6,7</sup>. Na hipertensão primária<sup>8,9</sup>, são reconhecidas duas causas maiores de microalbuminúria. Alterações hemodinâmicas levando ao aumento da pressão intraglomerular e angiopatia generalizada, talvez relacionada à disfunção endotelial, caracterizada pelo vazamento renal e sistêmico transvascular. Assim, no não diabético com microalbuminúria o aumento da pressão na microvasculatura causa lesão endotelial e como resposta há depósito de excesso de proteínas na matriz extracelular e na membrana basal do capilar glomerular que se torna esclerosada. O defeito de permeabilidade endotelial permite influxo de lipídios dentro da parede do vaso causando alterações ateroscleróticas. Essa resposta é comum a uma série de doenças crônicas, mediada por meio de vários estímulos com ativação do complemento, macrófagos, neutrófilos e estimulação do endotélio por diversos agentes inflamatórios envolvendo uma série de citocinas.

O *diabetes mellitus* acelera o processo da mesma forma de se adicionar gasolina a um incêndio. A glicação da albumina que ocorre no *diabetes mellitus* transforma a proteína em molécula antigênica que irá gerar espécies reativas de oxigênio. Esses radicais livres causam lesão direta do epitélio celular da camada basal da membrana glomerular, células da musculatura lisa vascular e células mesangiais quelando as proteínas da membrana glomerular. Isto altera a capacidade do glomérulo em filtrar proteínas e a excreção de albumina aumenta. O elo entre microalbuminúria de não diabéticos e diabéticos seria a resistência à insulina, que aumenta a quantidade de albumina glicada. O *diabetes mellitus* também aumenta a microalbuminúria por outros mecanismos, inclusive por meio da ativação do sistema renina-angiotensina. A lesão direta da membrana glomerular por produtos finais da glicação avançada resulta na perda da capacidade de seletividade para o tamanho da molécula de proteína pela membrana glomerular. Este fato tem efeito direto no aumento da albuminúria, mas também permite a entrada de mais lipídios na parede do vaso. O ciclo piora com o aumento da produção de albumina pelo organismo, em resposta à perda renal.

### ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

A presença isolada de microalbuminúria tem valor diagnóstico limitado porque representa um marcador sensível de aumento da permeabilidade vascular e inflamação, porém não específico para doença. Sua aplicação inclui definição de risco, implicação prognóstica, avaliação da gravidade da doença e marcador de lesão de órgão-alvo (vascular) que estão associados ao aumento do risco de doença cardiovascular.

Microalbuminúria está associada a inúmeras variáveis<sup>8</sup> clínicas, tais como idade, raça, hiperglicemia, hiperlipemia, hiperinsulinemia, hipertensão, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, tabagismo etc. Praticamente todos os riscos cardiovasculares conhecidos estão associados à microalbuminúria.

A microalbuminúria é definitivamente mais prevalente em hipertensos do que em normotensos na população geral<sup>10,11</sup> e evidência convincente da relação independente entre sua presença e níveis diastólicos da pressão arterial, pressão de pulso e hipertensão sistólica isolada. A relação torna-se ainda mais próxima se os níveis de pressão arterial são avaliados pela MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial)<sup>12</sup> que fornece uma estimativa mais precisa do estado real da pressão arterial.

Microalbuminúria assim como outros fatores de risco maiores podem simplesmente refletir aumento do risco para aterosclerose, associando-se a fatores patogênicos comuns, no caso, disfunção endotelial. A relação entre microalbuminúria e aterosclerose parece ser muito próxima e o aumento da microalbuminúria é considerado marca de aterosclerose subclínica<sup>13</sup>. Estudos clínicos mostraram claramente que entre pacientes hipertensos com microalbuminúria existe risco cardiovascular aumentado, comparado a pacientes normoalbuminúricos com pressão arterial semelhante<sup>14</sup>. A correlação é particularmente evidente para doença arterial coronariana: foi demonstrado que microalbuminúria é forte determinante independente de doença coronariana isquêmica por aumentar o risco em quatro vezes dessa doença entre hipertensos limítrofes ou estabelecidos<sup>15</sup>.

### ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA RENAL

Entre hipertensos primários, a relação entre aumento da microalbuminúria com função renal alterada permanece incerta. Microalbuminúria pode ser a expressão de lesão renal induzida pela hipertensão, mas também sinal de alteração vascular generalizada. O papel da microalbuminúria como indicador prognóstico de futuro dano renal foi somente demonstrado em diabéticos<sup>16</sup>, enquanto em hipertensos primários tais dados ainda não foram confirmados.

Na hipertensão primária, é certo que a microalbuminúria está associada a outras condições caracterizadas por elevado perfil de risco e prognóstico renal ruim. De fato, o aumento da excreção urinária de albumina é mais prevalente e hipertensos sal-sensíveis, com renina elevada,

obesos e afrodescendentes<sup>8</sup>, condições conhecidas como relacionadas à alta frequência de insuficiência renal em relação ao restante da população de hipertensos. Além disso, hipertensos com microalbuminúria podem não apresentar queda noturna da pressão arterial<sup>17</sup> e ocorre em hipertensos primários com nível de gravidade maior da pressão arterial e hipertensos com doença renal. Questiona-se se a microalbuminúria indica doença renal prévia ou lesão renal precoce devido à hipertensão, elementos que necessitam de elucidação.

Enfim, existem evidências inequívocas de que a microalbuminúria é a marca de desenvolvimento de insuficiência renal e uma lista muito categórica da suporte a essa suspeita. Aumento da excreção urinária de albumina parece identificar subgrupo de hipertensos com alto risco de desenvolvimento de complicações renais e cardiovasculares. Foi constatado que a macroalbuminúria está relacionada a declínio progressivo da função renal, sendo difícil afirmar que a doença renal com proteinúria estabelecida não tenha passado pelo estágio de microalbuminúria. Pode ser difícil admitir que a microalbuminúria seja o fator prognóstico para a monitoração da progressão da alteração renal hipertensiva em razão de a insuficiência renal terminal demorar muito tempo para chegar ao estágio final<sup>18</sup>. Entretanto, considerando-se que a taxa de declínio da função renal ou proteinúria não são bons indicadores de doença renal no seu estágio intermediário (principalmente relacionado à hipertensão primária), conclui-se que a microalbuminúria pode ser considerada melhor desfecho representante para avaliar pacientes hipertensos com risco de desenvolverem insuficiência renal<sup>19</sup>.

Na figura 45.1, sugerimos o algoritmo<sup>4</sup> para avaliar a excreção urinária aumentada na forma de microalbuminúria ou proteinúria.

O mérito da normalização ou redução da microalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* é inquestionável, mas para os não diabéticos persiste uma série de dúvidas. Controle da pressão arterial com medicação anti-hipertensiva é seguido de redução da excreção urinária de albumina, embora não haja normalização. Revisão da literatura entre 1990 e 1998, se os anti-hipertensivos diferem na sua ação sobre a microalbuminúria<sup>1</sup>, mostrou que a redução da pressão arterial com inibidores da enzima conversora de angiotensina, alguns antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, alfa-1-bloqueadores e bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II também reduzem a microalbuminúria. A maioria dos estudos refere melhor desempenho com os agentes bloqueadores do sistema renina-angiotensina. Enquanto os agentes de outras classes exercem sua ação sobre a microalbuminúria proporcional à redução da pressão arterial, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II mostraram benefícios adicionais independentes da redução da pressão arterial.

Apesar de não ser tão eficiente quanto à terapêutica anti-hipertensiva, mudança do estilo de vida, como suspender o hábito de fumar, pode retardar a progressão da doença renal diabética. Dieta com baixo teor de proteína (0,8g/kg de peso) e controle estrito da glicemia (hemoglobina glicada < 6,5mg/dia) podem preservar a função renal e prevenir doença renal diabética nos estágios iniciais da doença renal, mas essas condutas são menos

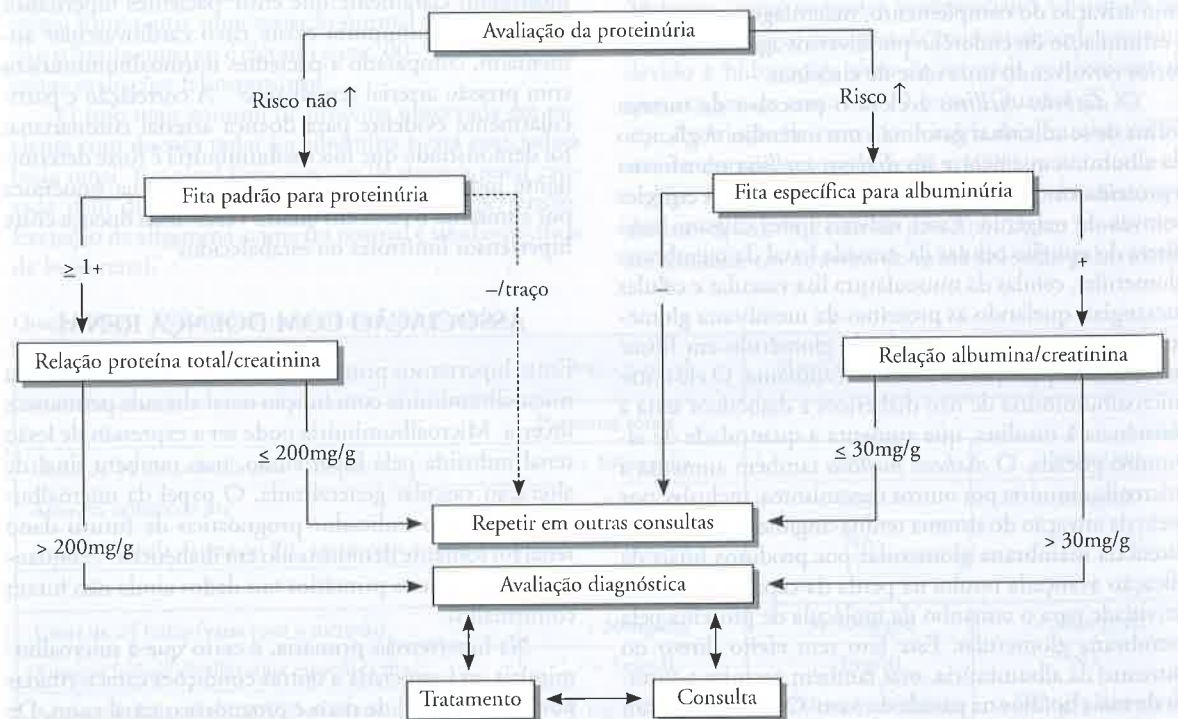


Figura 45.1 – Tratamento para redução ou normalização da microalbuminúria.

eficazes quando a disfunção renal estiver presente (creatinina sérica > 1,3mg/dL). Embora as condutas acima sejam parcialmente independentes da pressão arterial, seu controle, com a obtenção do alvo preconizado (< 130/80mmHg), é crítico na preservação da função renal no *diabetes mellitus*. Nesse ponto, existe um diferencial entre os anti-hipertensivos, com vantagens para os bloqueadores do sistema renina-angiotensina, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina comprovados no *diabetes mellitus* tipo 1 e bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II no tipo 2, segundo a recomendação da Associação Americana e Brasileira de Diabetes. Mais recentemente, foi comprovada proteção renal com inibidor de renina e bloqueador específico da aldosterona<sup>20</sup>. Em razão da relação estabelecida entre redução da microalbuminúria e do risco de progressão da doença renal e eventos cardiovasculares em pacientes com *diabetes mellitus*, o uso desses agentes, especialmente os dois primeiros, é obrigatório no esquema anti-hipertensivo do paciente com essa doença. Esses agentes reduzem a pressão intraglomerular e atenuam a expansão da matriz mesangial em modelos de animais e previnem o desenvolvimento da aterosclerose em coelhos alimentados com dieta rica em lipídios. Esses efeitos são independentes do controle da pressão arterial e da glicemia.

Nesse sentido, exemplos em humanos foram obtidos no estudo EUCLID<sup>21</sup> (*EURODIAB Controlled trial of Lisinoprilin Insulin-dependent Diabetes*), que comparou o efeito do lisinopril ao placebo na progressão da microalbuminúria em normotensos com diabetes tipo 1, com excreção urinária de albumina normal, durante dois anos. Embora houvesse tendência de melhor desempenho do grupo tratado com lisinopril, sem que a diferença pudesse ser atribuída à pressão arterial, não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Semelhante a esse estudo, mas em diabéticos tipo 2, o enalapril<sup>22</sup> contra placebo ofereceu proteção renal por atenuar o declínio da função renal e impedir a progressão da nefropatia, com redução do risco absoluto de desenvolvimento de microalbuminúria em 12,5% dos pacientes. Outro estudo<sup>2</sup>, MICRO-HOPE (*Microalbuminúria, Cardiovascular, and Renal Outcomes*), com quase 4 mil pacientes comparando ramipril contra placebo por 4,5 anos, em diabéticos tipo 2 de alto risco, mostrou que o inibidor da enzima conversora de angiotensina reduziu significativamente o risco combinado de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou morte cardiovascular em 25% dos casos, sem diferença importante na pressão arterial.

O primeiro estudo<sup>23</sup> com a classe dos bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II dirigido para a prevenção secundária da nefropatia diabética foi o IRMA II (*Irbesartan Microalbuminúria in Type 2 Diabetes*). Comparou-se duas doses da irbesartana (150 e 300mg/dia) contra placebo em 590 diabéticos tipo 2, hipertensos com microalbuminúria. Após dois anos de estudo, houve redução da progressão da nefropatia em 15%, 10% e 5%, respectivamente, nos grupos placebo, irbesartana 150 e 300mg. Outro benefício foi da normalização da

microalbuminúria, ou seja, passar de micro para normoalbuminúria, em 21% no placebo, 24% com irbesartana 150mg e 34% com a dose de 300mg, estatisticamente significativa deste último contra o placebo. No estudo *MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL)*<sup>24</sup>, 332 pacientes com *diabetes mellitus* e microalbuminúria, hipertensos ou não, foram randomizados para receberem 80mg/dia de valsartana ou 5mg/dia de anlodipina. Caso o alvo da pressão arterial não fosse obtido (< 135/85mmHg), a medicação era duplicada e, a seguir, se necessário, adicionado diurético ou doxazosina. Como desfecho, esperava-se alteração percentual da microalbuminúria após 24 semanas de duração do estudo. Valsartana reduziu a microalbuminúria tanto em hipertensos como em normotensos. Com o mesmo controle da pressão arterial, a valsartana reverteu a microalbuminúria duas vezes mais do que anlodipina (30 vs. 14,5%). Além da maior eficácia da valsartana na redução da microalbuminúria, o efeito anti-proteinúrico foi independente do controle da pressão arterial. Outro estudo<sup>25</sup>, com a mesma comparação, avaliou a melhora da rigidez arterial da valsartana contra a anlodipina. Apesar do mesmo controle da pressão arterial braquial, houve maior redução da pressão central com valsartana, resultando na melhora da rigidez arterial. Este fato e a grande redução da albuminúria com valsartana podem explicar os efeitos específicos de proteção cardiorrenal observados com os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II.

Outro estudo, *Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)*<sup>26</sup>, avaliou se doses elevadas de valsartana são superiores às convencionais na redução da microalbuminúria em *diabetes mellitus* tipo 2. O total de 391 pacientes com *diabetes mellitus* e microalbuminúria recebeu entre 20 e 700mg/min de valsartana. Randomizou-se, inicialmente, a dose de 160mg em todos os grupos e após 4 semanas era aumentada em dois grupos para 320 ou 640mg/dia e os pacientes seguidos durante 30 semanas. Houve redução significativa da microalbuminúria em todos os grupos mais intensos nas doses maiores comparadas às menores. Após 30 semanas, duas vezes mais pacientes normalizaram a taxa de albuminúria com 640mg (24%) versus 160mg (12%). No *diabetes mellitus* tipo 2, altas doses de valsartana são mais importantes para otimizar a proteção renal do que o controle da pressão arterial. Outro estudo<sup>27</sup>, avaliando a combinação de valsartana com lisinopril, mostrou ser melhor na redução da microalbuminúria, com o dobro de pacientes com normalização dessa, comparado ao lisinopril isolado.

O alisquireno 150 e 300mg/dia, primeiro inibidor de renina disponível para humanos, adicionado à losartana 100mg/dia, foi avaliado em 599 pacientes com doença renal diabética com proteinúria, ou seja, doença renal diabética mais avançada<sup>28</sup>. A combinação de alisquireno a losartana foi capaz de reduzir a proteinúria em 20% a mais do que losartana e o placebo. A redução da proteinúria de 50% foi de 25% no grupo alisquireno e losartana, comparado a 12,5% no losartana placebo.



Desse modo, o alisquireno tem efeito de nefroproteção adicional independente da pressão arterial em hipertensos com *diabetes mellitus* e nefropatia que recebem tratamento recomendado para a proteção renal.

Finalmente, atingir a pressão arterial-alvo é prioridade no paciente com microalbuminúria. Na escolha do agente anti-hipertensivo, dar preferência aos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: result of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
3. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G *et al.* Albuminuria in normals and essential hypertension. *J Diabetes Complications* 1994; 8: 150-156.
4. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for CKD: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 4. Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease. Guideline 1. Definition and Stages of Chronic Kidney Diseases. Table 15. Definition of [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/Gif/File/kck\\_t15.gif](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/Gif/File/kck_t15.gif)
5. Khosla N, Safaridis PA, Bakris GL *et al.* Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26: 635-653.
6. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium. *Diabetologia* 2008; 41: 714-725.
7. Soldatos G, Cooper ME. Diabetic nephropathy: important pathophysiologic mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(Suppl 1): S75-S79.
8. Crippa G. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 2002; 16(Suppl 1): S74-S77.
9. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T *et al.* Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1909-1919.
10. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens* 1996; 14(Suppl 2): S89-S93.
11. Hömer D, Fliser D, Klimm HP, Ritz E. Albuminuria in normotensive and hypertensive attending office of general practitioners. *J Hypertens* 1996; 14: 655-660.
12. Cuspiditi C, Lonari L, Sampieri L *et al.* Prevalence of target organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. *J Hypertens* 2000; 18: 803-809.
13. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K *et al.* Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 727-732.
14. Redon J, Liao Y, Lozano JV *et al.* Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(9 Pt 1): 801-817.
15. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard *et al.* Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
16. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK *et al.* Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1985-1986; 9: 85-95.
17. Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P *et al.* Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Press Monit* 1996; 1: 469-473.
18. Whelton PK, Klag MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* 1989; 13(5 Suppl): I19- I27.
19. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998; 16: 2091-2100.
20. Epstein M, Williams GH, Weinberger M *et al.* Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-951.
21. The EUCLID study group. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
22. Ravid M, Brosh D, Levi Z *et al.* Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(12 Pt 1): 982-988.
23. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
24. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-678.
25. Duprez DA, Florea ND, Jones K, Cohn JN. Beneficial effects of valsartan in asymptomatic individuals with vascular or cardiac abnormalities: the DETECTIV Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 835-839.
26. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G *et al.* Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25: 1921-1926.
27. Menne J, Farsang C, Deák L *et al.* Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008; 26: 1860-1867.
28. Parving HH, Persson F, Lewis J *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.

# INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA COMO NOVO MECANISMO DE DESNUTRIÇÃO EM PACIENTES EM DIÁLISE CRÔNICA

José Abrão Cardeal da Costa  
Talat Alp Ikizler



## INTRODUÇÃO

Apesar dos recentes avanços em nosso conhecimento do estado urêmico e na evolução da ciência e tecnologia na terapia da função renal substitutiva, a morbidade e a mortalidade entre os pacientes com doença renal crônica, especialmente aqueles em diálise, permanece alta<sup>1</sup>. Há vários fatores que afetam a evolução nesta população de pacientes, mas as alterações nutricionais e metabólicas encontradas parecem desempenhar um papel importante. Estas múltiplas alterações metabólicas e nutricionais, uma condição coletivamente chamada de desperdício energético-proteico, estão presentes em aproximadamente 20-50% dos pacientes em diálise crônica e são caracterizadas por insidiosa perda de estoques de proteína somática (massa magra) e estoques de proteína visceral (refletidos pela albumina e pré-albumina)<sup>2</sup>.

O desperdício energético-proteico da doença renal crônica está relacionado a múltiplos fatores encontrados durante os estágios pré-diálise e durante o período de terapia dialítica, alguns dos quais compartilham vias comuns (Fig. 46.1)<sup>3</sup>. Por exemplo, a diminuição do apetite e o aumento do gasto energético são observados na maioria, se não em todos, destes pacientes<sup>4-6</sup>. Há também vários fatores específicos da doença tais como diminuição da produção e uma resistência adquirida aos hormônios anabólicos, acidose metabólica, utilização ineficiente de nutrientes ou aumento da atividade metabólica que também pode contribuir para o desperdício energético-proteico. Além disso, fatores relacionados ao tratamento dialítico tais como a perda de nutrientes<sup>7</sup> também podem ter um papel no desenvolvimento do desperdício energético-proteico. Assim, a via comum para

todas as alterações metabólicas levando ao desperdício energético-proteico está relacionada a uma degradação proteica exagerada em relação à síntese proteica com consequente diminuição progressiva da massa muscular e função<sup>8</sup>, ainda manifestada por outros índices de desperdício energético-proteico, como baixa concentração de albumina. Nesta linha de observação, duas anormalidades metabólicas bem reconhecidas e presumivelmente inter-relacionadas, inflamação crônica e resistência à insulina, são suscetíveis para desempenhar um papel crítico na patogênese do desperdício energético-proteico na doença renal crônica, especialmente devido a seu impacto sobre a homeostase proteica. Esta revisão especial vai discutir a epidemiologia e as consequências metabólicas e nutricionais dessas condições na definição da terapia dialítica crônica.

## EPIDEMIOLOGIA DA INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

### INFLAMAÇÃO

Os processos inflamatórios são comuns em ambos os indivíduos com doença renal crônica e com insuficiência renal crônica terminal. Aproximadamente 30 a 60% dos pacientes norte-americanos<sup>9,10</sup> e europeus<sup>11,12</sup> em diálise têm marcadores inflamatórios aumentados, embora pacientes em diálise nos países asiáticos podem ter mais baixa prevalência de inflamação<sup>13,14</sup>. Kimmel *et al* foram um dos primeiros a mostrar que as concentrações médias da maioria das citocinas são várias vezes superiores nos pacientes em diálise crônica comparados aos controles

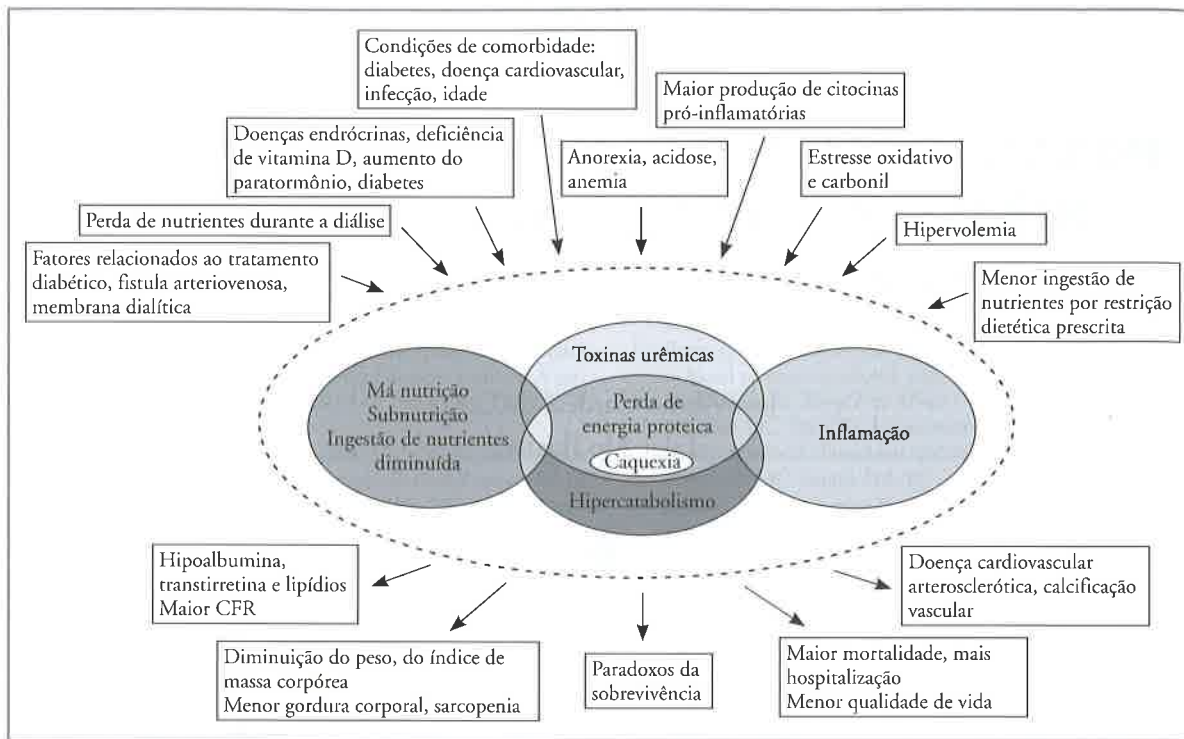


Figura 46.1 – Representação esquemática das causas e manifestações da síndrome da desnutrição energético-proteica na doença renal<sup>3</sup>.

normais saudáveis<sup>15</sup>. Outros têm mostrado também muito alta prevalência de concentrações aumentadas de proteína C-reativa, um marcador bem estabelecido de resposta inflamatória em pacientes em diálise crônica<sup>5,11,16</sup>. Vários estudos em pacientes com doença renal crônica que não estão em diálise de manutenção indicam que a progressão da doença renal está associada com resposta inflamatória. Eustace *et al* e Ramos *et al* mostraram que as concentrações de proteína C-reativa foram estatística e significativamente maiores nos estágios II-IV dos pacientes com doença renal crônica<sup>17,18</sup>. Em um estudo de Stevink *et al*, 109 pacientes no estágio V da doença renal crônica ainda não em diálise de manutenção, 32% tinham sinais de inflamação verificados por meio de elevadas concentrações de proteína C-reativa ( $\geq 2\text{mg/dL}$ ).

Enquanto estes estudos indicam que subjacente à doença renal crônica está associada uma resposta inflamatória exagerada, ainda não está claro como a perda da função renal leva a este fenômeno. Assim, a doença renal crônica por si mesma possivelmente contribui para a inflamação como resultado do acúmulo de componentes pró-inflamatórios ou produtos do metabolismo<sup>19</sup>. A doença renal crônica moderada a avançada está associada com o aumento da carga do estresse oxidativo, que leva à formação dos produtos finais da glicolização avançada não enzimática de proteínas (AGEs ou PFGA). A interação de AGE com seu receptor (RAGE) levam a uma produção aumentada de interleucina-6 pelos monócitos

e indiretamente pelo excesso de formação de proteína C-reativa no fígado, participando, assim, na gênese da inflamação. Em adição ao acúmulo de componentes pró-inflamatórios na doença renal crônica avançada, o tipo de terapia renal substitutiva poderia também resultar em resposta inflamatória. Vários estudos têm mostrado que os procedimentos hemodialíticos estão associados com a ativação da cascata inflamatória, como evidenciado pelos aumentos das taxas de proteína C-reativa, interleucina-6 e de síntese de fibrinogênio<sup>20</sup>. A ativação da cascata inflamatória tem sido atribuída à exposição do sangue à membrana de diálise e/ou perda retrógrada de lipopolissacarídeo através da membrana de diálise devido ao uso de dialisato menos estéril. Em suporte a esta última, tem sido mostrada que o uso de dialisato ultrapuro livre de endotoxina resulta em concentrações sanguíneas reduzidas de citocinas pró-inflamatórias.

#### RESISTÊNCIA À INSULINA

Alterações na ação da insulina no início da doença renal crônica têm sido notadas por décadas<sup>21</sup>. Aumentos compensatórios na reabsorção e excreção tubular renal de insulina no estabelecimento da diminuição da taxa de filtração glomerular foram especificamente relatados em 1970<sup>22</sup>. Observações originais de DeFronzo *et al* sobre resistência à insulina na uremia em pacientes em hemodiálise crônica foram caracterizadas utilizando a técnica do *clamp* euglicêmico<sup>23</sup>. Estes investigadores demonstra-



ram alterações no metabolismo da glicose em face da hiperinsulinemia e diminuição da sensibilidade tecidual à insulina parcialmente corrigível pela terapia hemodialítica crônica. O local desta sensibilidade alterada devido à insulina parece estar no pós-receptor, alterando mais a captação de glicose no músculo esquelético (periférico) do que no fígado (central). Dados observacionais recentes de grandes coortes populacionais têm também estabelecido uma ligação entre resistência à insulina e estágios iniciais da doença renal crônica. Um estudo transversal envolvendo pacientes do *III National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) encontrou que o risco de ter doença renal aumenta com o número acumulado de componentes das síndromes metabólicas, mesmo após ajustes para hipertensão e diabetes<sup>24</sup>. Dados prospectivos do estudo coorte *Atherosclerosis Risk in Communities* examinado por Kurella *et al* demonstraram que a síndrome metabólica é um fator de risco independente para doença renal crônica em adultos não diabéticos<sup>25</sup>. Seus dados confirmam um aumento do risco para o desenvolvimento de doença renal crônica com o número de critérios encontrados para a síndrome metabólica, mesmo depois do controle para o desenvolvimento de diabetes e hipertensão.

O mecanismo preciso para a resistência à insulina na doença renal crônica permanece a ser esclarecido (Fig. 46.2). Contudo, estudos *in vitro* e em animais implicam o papel crítico da fosfatidilinositol-3 cinase (PI 3-cinase) como a mais provável causa da resistência à insulina e associada à intolerância à glicose na doença renal crônica avançada<sup>26,27</sup>. O metabolismo da glicose mediado pela insulina no músculo esquelético está subordinado à função normal a jusante da via do receptor de insulina e de seu substrato – (IRS)-PI 3K-Akt – sujeito à influência de fatores associados ao meio urêmico, incluindo inflamação, acidose, situação da vitamina D, anemia e acúmulo de “toxinas urêmicas”. Dados intrigantes começaram a surgir ligando a conhecida deficiência de vitamina D observada na doença renal crônica e resistência à insulina. Componentes da vitamina D ativa são conhecidos pela sua habilidade a se ligar com alta afinidade aos receptores da vitamina D, não somente na glândula paratireoide, mas também em células por todo o corpo, indicando um papel significativo nos efeitos sistêmicos<sup>28</sup>. Uma importante função não clássica da 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> é como um importante modulador da liberação de insulina liberada pelas ilhotas pancreáticas<sup>29</sup>. A infusão por via intravenosa de vitamina D<sub>3</sub> corrige a intolerância à glicose e estimula a secreção de insulina em resposta à

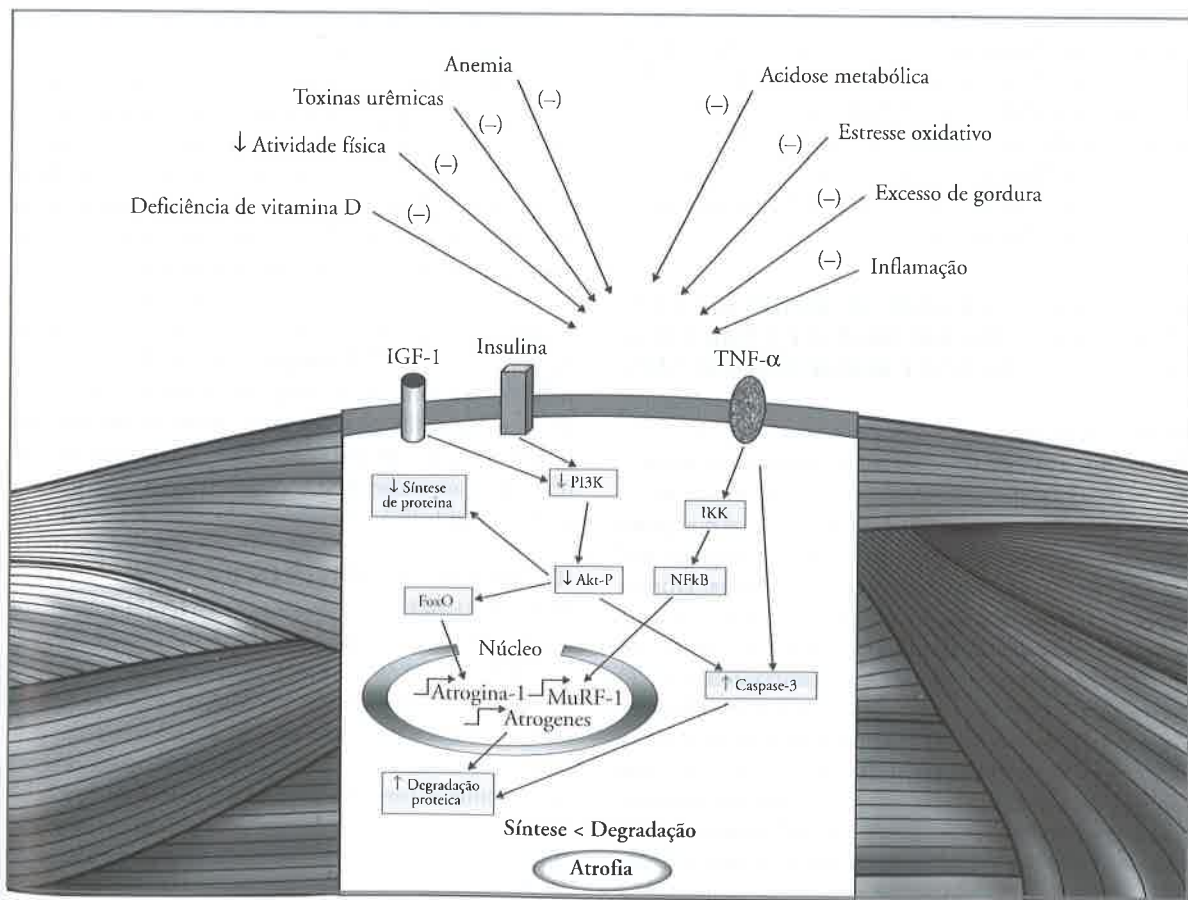


Figura 46.2 – A etiologia da resistência à insulina na DOENÇA RENAL CRÔNICA é multifatorial com prováveis contribuições da deficiência da vitamina D, obesidade, acidose metabólica, inflamação e acúmulo de “toxinas urêmicas”, levando a defeitos adquiridos na via de mensageiros ao receptor da insulina.

mudança da glicose em animais com deficiência de 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub><sup>30</sup>. De acordo com dados em animais e em *vitro*, Mark *et al* mostraram que a administração por via intravenosa de vitamina D<sub>3</sub> corrigiu a intolerância à glicose, resistência à insulina, hipoinsulinemia tão bem quanto à hipertrigliceridemia em oito pacientes jovens em hemodiálise, na ausência de supressão do paratormônio<sup>29</sup>. Os mecanismos precisos pelos quais estes efeitos são mediados permanecem pouco claros.

A acidose metabólica é uma complicação comum da uremia avançada e pode representar mais um fator associado com o aumento da resistência à insulina. A correção desta acidose com suplementação de bicarbonato tem demonstrado melhorar a resistência à insulina em modelos animais de uremia, assim como em humanos<sup>31</sup>. Como na população geral, o aumento da massa gorda parece também ser um importante fator de risco para a resistência à insulina na doença renal crônica. Tem sido recentemente relatado que o índice de massa corporal, massa gorda especificamente, foi o determinante principal da resistência à insulina, medida pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR) em pacientes não obesos, não diabéticos no estágio III-IV da doença renal crônica após ajustes por potenciais complicadores, incluindo a taxa de filtração glomerular<sup>18</sup>. Da mesma forma, em uma análise limitada da insuficiência renal crônica terminal, foi demonstrado que o índice de massa corporal estava correlacionado com os escores HOMA-IR em uma coorte de 18 pacientes não diabéticos em hemodiálise e sem obesidade grave<sup>32</sup>. Outros fatores, os quais têm sido implicados na patogênese do aumento da resistência à insulina, incluem anemia, inatividade física e potenciais numerosas toxinas urêmicas, particularmente uma variedade de moléculas médias.

## INFLAMAÇÃO CRÔNICA E RESISTÊNCIA À INSULINA COMO ESTÍMULO CATABÓLICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA

### INFLAMAÇÃO

Devida a sua alta prevalência em pacientes com insuficiência renal crônica terminal, a inflamação crônica é proposta como um fator catabólico potencial que piora o estado nutricional destes pacientes. A importância destes achados em pacientes com doença renal crônica repousa sobre a associação entre a inflamação e a ocorrência da desnutrição energético-proteica. Embora os mecanismos exatos envolvidos nesta associação ainda não sejam claros, quando se considera os efeitos metabólicos da inflamação crônica, as consequências nutricionais são evidentes. As citocinas pró-inflamatórias são lembradas como tendo um papel integrante no catabolismo muscular em modelos de doenças inflamatórias. As interleucinas-1 e 6 e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) são os mediadores principais dos efeitos metabólicos da resposta inflamatória exagerada em modelos animais<sup>33</sup>. Elevados níveis de interleucina-6 estão associados com aumento da proteólise muscular, e a admi-

nistração de anticorpo ao receptor interleucina-6 pode bloquear este efeito. Em pacientes cirúrgicos com sepse, nos quais há níveis abundantes de citocinas pró-inflamatórias consideradas o marco da doença, há grande aumento no catabolismo da proteína corporal total.

A anorexia ou supressão da ingestão de nutrientes é outro bem estabelecido efeito metabólico da inflamação e citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 e TNF- $\alpha$  que são capazes deste efeito. Estudos em animais sugerem que o efeito direto destas citocinas no centro da saciedade provavelmente explica este achado<sup>34</sup>. As prostaglandinas podem estar envolvidas neste processo crônico desde que o uso profilático de agentes anti-inflamatórios bloqueie o efeito anorético da citocina. Todavia, estudos em animais também têm mostrado aumento da quebra proteica no músculo esquelético com a administração de TNF- $\alpha$  (com ou sem interleucina-1). Um estudo transversal realizado por Kalantar-Zadeh *et al* mostrou que a extensão da anorexia está íntima e diretamente relacionada ao nível das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias nos pacientes em hemodiálise<sup>35</sup>. Nota-se que a presença combinada de diminuição na ingestão proteica, ao mesmo tempo que há aumento da quebra proteica durante a ativação da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, agrava o balanço nitrogenado, predispondo os pacientes a uma perda acelerada de massa muscular esquelética e mau estado nutricional geral.

Vários outros efeitos indiretos da inflamação crônica podem também predispor pacientes com insuficiência renal crônica ao hipermetabolismo. A inflamação crônica induz ao decréscimo na atividade voluntária e no início da doença a inflamação pode requerer repouso no leito. É bem conhecido que decréscimo prolongado da atividade muscular está associado com fraqueza muscular, atrofia muscular e balanço nitrogenado negativo, todos levando à perda da massa magra corporal. Finalmente, há certos distúrbios hormonais observados durante a inflamação crônica. Estes incluem o rompimento do eixo do hormônio do crescimento e fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I), levando à diminuição do anabolismo e ao aumento das concentrações de leptina, a qual pode induzir à anorexia devido a seu efeito central<sup>36</sup>.

### RESISTÊNCIA À INSULINA

Múltiplos estudos em *vitro* e em *vivo* têm demonstrado a ação anabólica de a insulina estender-se além do simples metabolismo de carboidratos. As primeiras observações da condição insulino-pênica em humanos (isto é, *diabetes mellitus* tipo 1 não controlado) eram caracterizadas pelo balanço nitrogenado negativo, atrofia da massa magra e hiperaminoacidemia facilmente reversível por meio da provisão de insulina<sup>37</sup>. Investigações usando modelos cinéticos com traçadores e técnicas do *clamp* euglicêmico da insulina em indivíduos saudáveis têm detalhado que permanece a atenuação da proteólise maior do que a reforçada síntese proteica, o que desmente o efeito anabólico proteico da insulina no estado de jejum. A

falta de efeito sobre a síntese proteica é provavelmente devido ao decréscimo mediado pela insulina na liberação de aminoácido na corrente sanguínea. Biolo *et al* examinaram o metabolismo da proteína nos pacientes com *diabetes mellitus* insulino-dependentes e nos indivíduos saudáveis e não encontraram diferenças, na variação ou conversão das proteínas durante o jejum e alimentados, entre os dois grupos<sup>38</sup>. Contudo, vários outros estudos indicaram que a síntese de proteína muscular é sensível a ambos, insulina e aumento concomitante na concentração de aminoácidos induzido pela infusão por via intravenosa<sup>39</sup>.

Observações experimentais têm mostrado que o catabolismo proteico reforçado não se aplica apenas aos estados de deficiência de insulina, mas também aos insulino-resistentes. Em paciente em hemodíalise com *diabetes mellitus* tipo 2, aumento significativo (83%) da perda de proteína do músculo esquelético foi observado, em comparação com seus homólogos não diabéticos. Isto foi subsequentemente mostrado que este estado metabólico desfavorável poderia levar à perda acelerada de massa magra corporal durante 12 meses<sup>40,41</sup>. Especificamente, pacientes em diálise crônica com *diabetes mellitus* têm significativamente perda acelerada de massa magra corporal, comparada aos pacientes em diálise crônica não diabéticos durante o primeiro ano de diálise crônica ( $3,4 \pm 0,6$  vs.  $1,1 \pm 0,2$ kg,  $p < 0,05$ ). Análise de regressão linear multivariada revelou que a presença de *diabetes mellitus* foi o mais forte preditor de perda de massa magra corporal, independentemente de muitas variáveis clínicas relevantes, tais como idade, sexo, albumina sérica, presença de má nutrição, presença de inflamação e modalidade da terapia renal substitutiva.

Estas observações levaram Siew *et al* a hipotetizar que o grau de resistência à insulina poderia contribuir significativamente para o reforço do catabolismo proteico<sup>32</sup>. Eles examinaram a relação entre HOMA-IR e a variação ou transformação da proteína do músculo esquelético e corporal total em 18 pacientes não diabéticos em hemodíalise (mediana [IQR] HOMA para o grupo 1,6 [1,4, 3,9]). Utilizando a regressão linear simples, uma correlação positiva foi observada entre o HOMA e a síntese de proteína muscular esquelética ( $R^2 = 0,28$ ;  $p = 0,024$ ), e a degradação proteica ( $R^2 = 0,49$ ;  $p = 0,001$ ). Uma associação inversa entre o saldo do balanço da proteína muscular esquelética e HOMA também obteve significância ( $R^2 = 0,20$ ;  $p = 0,066$ ). Depois dos ajustes para proteína C-reativa, somente a relação entre o escore HOMA e a degradação de proteína muscular esquelética permaneceu significativa ( $R^2 = 0,49$ ;  $p = 0,006$ ). De todo modo, estes resultados demonstraram que, mesmo na ausência evidente de intolerância à glicose ou obesidade grave, a resistência à insulina é evidente na população em diálise, está associada ao aumento da degradação da proteína muscular esquelética e representa um novo alvo para intervenções na desperdício energético-proteico urêmica.

## ELO ENTRE INFLAMAÇÃO, RESISTÊNCIA À INSULINA E DESNUTRIÇÃO ENERGÉTICO-PROTEICA EM PACIENTES EM DIÁLISE CRÔNICA

A observação de que ambos, inflamação e resistência à insulina, são comuns em pacientes em diálise crônica, especialmente naqueles com algum componente da desperdício energético-proteico, poderia sugerir uma relação causal. Realmente, o mecanismo proteolítico subjacente comum em todas estas condições, elegantemente demonstrado pelo Mitch *et al* em modelos animais, parece implicar diminuição na atividade da PI 3K, levando à ativação forçada da via ubiquitina proteossomo<sup>27</sup>. Especificamente, uma diminuição na atividade da PI 3K é esperada baixar a atividade da Akt e uma baixa atividade da Akt fosforilada tem sido mostrada para estimular a expressão de uma enzima conjugada E3 ubiquitina específica, atrogina-1/MAFbx e MuRF1, no músculo. Adicionalmente, um decréscimo na atividade da PI 3K muscular ativará a Bax (pró-apoptótico BCL-2 associado à proteína X) levando ao estímulo da atividade da caspase-3 e ao aumento da degradação proteica<sup>42</sup>. Uma representação esquemática desta interação está descrita na figura 46.3. Há também ampla evidência para indicar que deve haver uma relação causal entre inflamação e resistência à insulina. Por exemplo, um estudo recente demonstrou que a infusão de TNF- $\alpha$  em humanos saudáveis induz à resistência à insulina por supressão direta da captação de glicose e metabolismo do músculo esquelético e o mecanismo subjacente parece estar relacionado com a insuficiência de fosforilação do substrato 160 da Akt, levando à disfunção de translocação do transportador de glicose (GLUT-4) e captação de glicose<sup>43</sup>. Mais adiante, Larsen *et al* mostraram que a administração de um antagonista do receptor interleucina-1 em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 não somente não diminuiria o nível sérico de proteína C-reativa e níveis de interleucina-6, mas também melhora significativamente a sensibilidade da insulina<sup>44</sup>. Assim, é razoável especular que a inflamação crônica de pacientes com doença renal crônica avançada medeia seus efeitos catabólicos proteicos, ao menos em parte, devido à indução de resistência à insulina no metabolismo proteico em ambos os níveis fisiológicos e celulares.

## CONCLUSÃO

O desperdício energético-proteico é altamente prevalente em pacientes em diálise crônica. Embora a etiologia e os mecanismos que levam a um aumento da degradação proteica e eventualmente o desperdício energético-proteico sejam complexos e principalmente mal definidas, duas bem reconhecidas anormalidades metabólicas e presumivelmente inter-relacionadas, resistência à insulina e inflamação crônica, são suscetíveis de desempenhar um papel crítico na patogênese dessa doença. Em apoio a esta hipótese são as vias celulares comuns e integradas que levam à degradação proteica no estabelecimento da



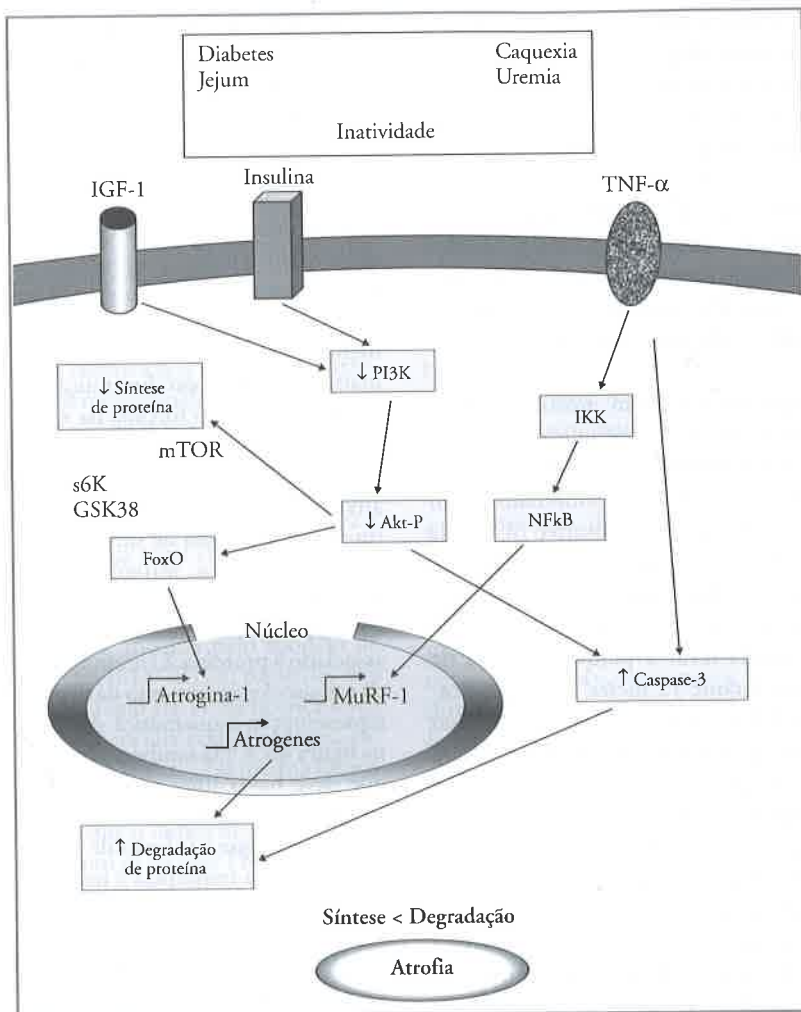


Figura 46.3 – Mecanismo proposto alusivo à via que leva à degradação muscular em doenças catabólicas, tais como inflamação, resistência à insulina e doença renal avançada. Enzimas ubiquitina E3, atroquina-1 e MuRF-1 parecem desempenhar importante papel na degradação proteica decorrente dos estímulos. Adaptado de Lecker *et al*<sup>45</sup>.

resistência à insulina e inflamação, principalmente no início da uremia. Estudo futuro focado na modulação da resposta inflamatória ou de sinalização da insulina por meio de intervenções farmacológicas pode permitir esclarecer os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento do desperdício energético-proteico, em especial no estabelecimento destes desarranjos metabólicos particulares e doença renal crônica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Collins AJ, Foley R, Herzog C *et al*. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S1-S320.
- Pupim LB, Cuppari L, Ikizler TA. Nutrition and metabolism in kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 134-157.
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J *et al*. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-398.
- Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-357.
- Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J *et al*. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-1951.
- Ikizler TA, Wingard RL, Sun M *et al*. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2646-2653.
- Ikizler T, Flakoll P, Parker R, Hakim R. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830-837.
- Motil KJ, Matthews DE, Bier DM *et al*. Whole-body leucine and lysine metabolism: response to dietary protein intake in young men. *Am J Physiol* 1981; 240: E712-E721.
- Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-636.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-476.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A *et al*. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.

12. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F *et al.* Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1207-1213.
13. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956-1960.
14. Noh H, Lee SW, Kang SW *et al.* Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 387-394.
15. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ *et al.* Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236-244.
16. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulre F *et al.* Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
17. Eustace JA, Astor B, Muntner PM *et al.* Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-1040.
18. Ramos LE, Shintani A, Himmelfarb J, Ikizler TA. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 593-599.
19. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1557.
20. Caglar K, Peng Y, Pupim LB *et al.* Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1408-1416.
21. Zubrod CG, Eversole SL, Dana GW. Amelioration of diabetes and striking rarity of acidosis in patients with Kimmelstiel-Wilson lesions. *N Engl J Med* 1951; 245: 518-528.
22. Rabkin R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA. Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 182-187.
23. DeFronzo RA, Smith D, Alvestrand A. Insulin action in uremia. *Kidney Int Suppl* 1983; 16: S102-S114.
24. Chen J, Muntner P, Hamm LL *et al.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
25. 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.
26. Price SR, Du JD, Bailey JL, Mitch WE. Molecular mechanisms regulating protein turnover in muscle. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S112-S114.
27. Lee SW, Dai G, Hu Z *et al.* Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1537-1545.
28. Wolf M, Thadhani R. Beyond minerals and parathyroid hormone: role of active vitamin D in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2005; 18: 302-306.
29. Mak RH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998; 53: 1353-1357.
30. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology* 1986; 119: 84-90.
31. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998; 54: 603-607.
32. Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM *et al.* Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 146-152.
33. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 162-167.
34. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ *et al.* Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-1622.
35. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ *et al.* Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299-307.
36. Chen Y, Sun D, Krishnamurthy VM, Rabkin R. Endotoxin attenuates growth hormone-induced hepatic insulin-like growth factor I expression by inhibiting JAK2/STAT5 signal transduction and STAT5b DNA binding. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1856-E1862.
37. Flakoll PJ, Carlson M, Cherrington AC. Physiological action of insulin. In: Leroith D TS, Olefsky J (ed). *Diabetes Mellitus: A fundamental and Clinical Text*, 2nd ed. Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000, pp 148-161.
38. Biolo G, Inchiostro S, Tiengo A, Tessari P. Regulation of postprandial whole-body proteolysis in insulin-deprived IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 203-209.
39. Bohe J, Rennie MJ. Muscle protein metabolism during hemodialysis. *J Ren Nutr* 2006; 16: 3-16.
40. Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM *et al.* Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 68: 1857-1865.
41. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR *et al.* Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 68: 2368-2374.
42. Du J, Wang X, Mierles C *et al.* Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004; 113: 115-123.
43. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R *et al.* Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 2005; 54: 2939-2945.
44. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A *et al.* Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517-1526.
45. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1807-1818.

## EXERCÍCIO FÍSICO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Tais Tinucci

Daniele Cristina Bosco Aprile

Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é um dos maiores problemas de saúde pública mundial<sup>1</sup>. Sua ocorrência no mundo vem aumentando nos últimos anos<sup>2</sup>, atingindo proporções epidêmicas. O crescimento do número de casos da doença decorre do aumento da prevalência do *diabetes mellitus*, da obesidade, da maior longevidade do ser humano, concomitantemente aos avanços diagnósticos e terapêuticos da ciência médica<sup>3,4</sup>. Atualmente, a associação de diabetes e hipertensão arterial acomete a maioria dos pacientes portadores de doença renal crônica e quase 70% dos pacientes com doença renal crônica terminal<sup>5,6</sup>. Segundo estudos realizados nos EUA e Canadá, o número de pacientes que apresentam risco de doença renal e/ou algum grau de disfunção renal gira em torno de 10% da população adulta, aproximadamente 20 milhões de indivíduos<sup>7,8</sup>.

A maioria dos pacientes com doença renal crônica tem capacidade física abaixo da média populacional<sup>9-16</sup>. Independente do curso da doença renal crônica, a capacidade física diminui continuamente com sua progressão, sendo caracterizada por redução da flexibilidade, distúrbios da coordenação, diminuição da força muscular e da resistência muscular periférica. Muitos pacientes apresentam dificuldade na realização de tarefas diárias simples, principalmente quando a doença se encontra em seu curso terminal<sup>11,17-19</sup>. Em sua maioria, além dos problemas físicos, também apresentam problemas emocionais, como a depressão<sup>11,20-22</sup>. Mas a causa principal de morte entre os pacientes renais crônicos é a doença cardiovascular<sup>23-25</sup>, de maneira que é mais provável que os indivíduos com doença renal crônica morram por causa de uma doença

cardiovascular<sup>26</sup> do que venham a desenvolver insuficiência renal crônica e iniciem tratamento dialítico.

Existem evidências de que a doença renal crônica é caracterizada por elevada atividade do sistema nervoso simpático<sup>27-34</sup>. Indivíduos hipertensos com doença renal crônica em grau leve apresentam hiperatividade simpática quando comparados a pacientes hipertensos com função renal normal ou indivíduos normotensos<sup>35</sup>. A hiperatividade simpática está relacionada à gênese e à manutenção da hipertensão arterial<sup>28,36,37</sup>, sendo também associada a insuficiência cardíaca, arritmia e outras doenças cardiovasculares<sup>36</sup>.

Os benefícios proporcionados pelo exercício físico à saúde da população em geral são inúmeros, de natureza física, mental, emocional e psicossocial<sup>9</sup>. Também estão estabelecidos os benefícios cardiovasculares proporcionados pelo treinamento<sup>38</sup>, de maneira que um programa de atividade física regular é considerado um tratamento-padrão para hipertensão arterial, hiperlipidemia, controle da glicemia e prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica das coronárias<sup>39</sup>. Além disso, o exercício físico aeróbico reduz a atividade nervosa simpática periférica em diversas populações, assim como a pressão arterial e a resistência vascular periférica<sup>40-44</sup>.

### EXERCÍCIO E OS RINS

Os efeitos do exercício físico sobre a função renal ainda não estão completamente elucidados. Sabe-se que a função renal é muito importante para a manutenção da homeostase durante o exercício<sup>45</sup> e que este induz a profundas mudanças na hemodinâmica renal e na excreção de eletrólitos.



O fluxo plasmático renal é reduzido durante o exercício<sup>45,46</sup>, chegando a valores de até 25% do valor de repouso, quando um exercício intenso é realizado. O sangue é desviado dos rins para os músculos, pela combinação da liberação de catecolaminas e por maior atividade do sistema nervoso simpático<sup>45</sup>.

Dessa forma, ocorre constrição dos vasos sanguíneos que se dirigem aos rins. Com a diminuição do fluxo sanguíneo renal, os rins são estimulados a lançar o hormônio renina no sangue. O aumento da concentração de renina leva à produção de angiotensina e esta, por sua vez, estimula a secreção de aldosterona pelo córtex das suprarrenais. Este mecanismo é sempre ativado quando ocorre redução brusca do fluxo sanguíneo renal, seja pelo exercício físico, seja por alguma estimulação simpática anormal, em repouso<sup>46,47</sup>. Outros fatores, como a restrição de sódio ou a administração de soluções de eletrólitos (sódio-potássio), também podem alterar esse mecanismo<sup>45</sup>.

A secreção de aldosterona aumenta progressivamente durante o exercício. Sua atividade é fundamental para o controle da concentração total de sódio, assim como o volume do líquido extracelular. A aldosterona age regulando a reabsorção de sódio nos túbulos distais dos néfrons<sup>45-47</sup>.

Quando são secretadas grandes quantidades de aldosterona, os íons sódio que penetram nos túbulos são reabsorvidos e retornam ao sangue, junto com a água. Consequentemente, são eliminados pouco sódio e água na urina<sup>46,47</sup>. Ocorre redução tanto do fluxo de urina quanto da excreção de sódio, durante o esforço<sup>45</sup>. A elevação do volume plasmático pelo aumento da secreção de aldosterona também é acompanhado por aumento do débito cardíaco e por elevação da pressão arterial<sup>45,46</sup>.

Além disso, junto à redução do fluxo plasmático renal, está a redução da taxa de filtração glomerular e do fluxo urinário<sup>38,45</sup>. O grau de hidratação é uma importante influência, pois o aumento da hidratação durante o exercício diminui a queda da taxa de filtração glomerular<sup>46</sup>. O declínio da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal efetivo não é máximo após 1 hora de exercício leve em indivíduos saudáveis. A taxa de filtração glomerular continua diminuindo durante a segunda hora<sup>48</sup>.

De acordo com Taverner *et al*<sup>48</sup>, os pacientes com doença renal crônica moderada não podem manter a função excretora nem conservar água como os indivíduos com função renal normal durante o exercício, o que sugere mais atenção na hidratação antes e durante o exercício prolongado. A queda do fluxo plasmático renal efetivo foi similar, durante o exercício, entre sujeitos normais e com doença renal crônica. Indivíduos com taxa de filtração glomerular reduzida podem ter um defeito no mecanismo intrarrenal que mantém a filtração glomerular durante o estresse e pequenas mudanças na pressão de perfusão, pelo menos durante o exercício<sup>38</sup>.

Temos ainda redução do fluxo urinário que parece dependente da taxa de filtração glomerular, da reabsorção

tubular de água, da secreção de solutos e dos níveis circulantes do hormônio antidiurético. A principal função do hormônio antidiurético consiste em controlar a excreção de água pelos rins, por meio do estímulo da reabsorção de água pelos túbulos renais<sup>46</sup>. Durante o exercício, a produção de hormônio antidiurético é estimulada. Isso explica a maior retenção de água pelos rins, durante e após o exercício intenso<sup>45-47</sup>.

Clinicamente, a urina coletada em humanos saudáveis, em situação de repouso, é desprovida de proteínas<sup>45</sup>. Algumas variáveis causam aumento fisiológico da excreção de proteínas, especialmente albumina, como exercício<sup>1,45,49</sup>, postura vertical, gravidez e febre<sup>1</sup>. Existe também aumento na taxa de excreção urinária de proteínas, na maioria dos pacientes com proteinúria, causada por diversos tipos de doenças glomerulares, tanto na postura vertical como na atividade física<sup>50</sup>.

A proteinúria pós-exercício é classificada como fisiológica<sup>45</sup>. O aumento da albumina induzido pelo exercício em indivíduos saudáveis é variável e depende do aumento da filtração glomerular e/ou da diminuição da reabsorção tubular da albumina<sup>45,49</sup>. No exercício leve a moderado, o tipo de proteinúria predominante pós-exercício é relacionado ao aumento da permeabilidade glomerular<sup>51</sup>. O aumento da permeabilidade glomerular é, possivelmente, provocado pelo efeito das catecolaminas, pelo sistema renina-angiotensina ou por outros fatores hormonais como a intervenção da calcifina, por exemplo<sup>45</sup>.

A excreção urinária de proteínas varia com a intensidade do exercício, com a duração e com o tipo de atividade. Por exemplo, corredores maratonistas excretam mais proteínas que ciclistas ou nadadores. Este comportamento pode ser muito variável entre os indivíduos<sup>45</sup>.

A gravidade da proteinúria e da hematuria pós-exercício depende mais da intensidade do que da duração do exercício. E, a longo prazo<sup>51</sup>, considerando os efeitos de adaptação positivos do treinamento<sup>45</sup>, o esforço leve mostrou-se inofensivo para a função renal e balanço eletrolítico, bem como para o metabolismo cardíaco, em indivíduos saudáveis<sup>51</sup>.

## EXERCÍCIO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Desde 1960, evidências vêm somando-se, mostrando o exercício físico como um meio de prolongar a vida, principalmente na prevenção ou no controle de doenças cardiovasculares. A partir de 1980, as aplicações clínicas do exercício físico expandiram-se a populações com vários tipos de doenças crônicas, visando mais à qualidade do que à quantidade de vida. Possivelmente, então, o maior benefício do exercício físico seria a possibilidade de preservar capacidade funcional, liberdade e independência dos indivíduos<sup>52</sup>.

O exercício físico tem potencial para melhorar alterações cardiovasculares<sup>17,38,39</sup> e metabólicas, sendo benéfico para o tratamento de muitas doenças crônicas<sup>38</sup>, de maneira que um programa de atividade física regular é considerado um tratamento-padrão para hipertensão

arterial, hiperlipidemia e controle da glicemia, bem como na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica das coronárias<sup>39</sup>.

O exercício também influencia positivamente doenças como osteoporose<sup>17,39</sup>, doença pulmonar crônica, depressão<sup>17</sup>, fraqueza muscular e outras deteriorações funcionais, que quase sempre ocorrem em pessoas mais idosas ou com alguma doença<sup>39</sup>. Há melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, por meio da modificação de fatores de risco<sup>17</sup>.

Quanto à doença renal crônica, não estão bem estabelecidos os efeitos do exercício físico. Porém, o exercício físico tem ganhado maior atenção por ser um possível meio de prevenção, redução ou retardo da incapacitação na população dialítica<sup>18</sup> e, no caso da população com doença renal crônica em estágios iniciais, como tratamento de doenças cardiovasculares, causa primária de mortalidade prematura em doença renal crônica, em todos os seus estágios<sup>8,24,48</sup>.

Alguns estudos indicam que pacientes com doença renal crônica podem beneficiar-se da prática regular de exercício físico<sup>53,54</sup>, por meio de melhora da capacidade cardiorrespiratória, da qualidade de vida<sup>46,55</sup>, da força física e do metabolismo de lipídios e de glicose<sup>13,56</sup>. Miller *et al*<sup>7</sup> observaram reduções significativas de até 36% no uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes dialíticos, com consequente diminuição de custos, por meio da realização de 17 a 45 minutos de exercício aeróbico, durante a hemodiálise.

Há crescente número de pesquisas sobre os efeitos do exercício em indivíduos no estágio final da doença renal crônica<sup>58</sup>. Porém, poucos estudos relatam os efeitos do exercício físico em pacientes pré-dialíticos ou com doença renal crônica em estágios iniciais<sup>17,50,58</sup>. Fica evidente a necessidade de estudos que demonstrem os efeitos da atividade física no risco cardiovascular de pacientes com doença renal crônica no estágio pré-dialítico<sup>59</sup>. Um programa regular de exercícios talvez possa melhorar a capacidade aeróbica e diminuir a pressão arterial destes pacientes.

Não há relatos de danos aos rins de pacientes que participam de programas de exercício. É provável que qualquer método que aumente a atividade física nesta população seja benéfico<sup>54</sup>.

Kutner<sup>53</sup> aponta que perguntar ao paciente sobre a prática regular de atividades físicas poderia ser parte da avaliação de rotina.

## CARACTERIZAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico pode ser classificado em relação ao sistema específico de transferência de energia predominantemente ativo. A classificação da atividade em aeróbica e anaeróbica é baseada na intensidade, duração e via energética predominante. Atividades de curta duração e alta intensidade utilizam a via anaeróbica para a obtenção de energia, enquanto atividades de baixa intensidade de duração prolongada utilizam a via aeróbica. Dessa forma

o treinamento, tanto aeróbico quanto anaeróbico, gera adaptações metabólicas e fisiológicas específicas que consistem em alterações celulares sutis e alterações fisiológicas evidentes<sup>46</sup>.

## EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO

O exercício aeróbico (dinâmico) é o tipo de exercício que produz maior benefício cardiovascular. Segundo o *American College of Sports Medicine* (ACSM)<sup>60</sup>, esses exercícios são caracterizados por atividades realizadas com movimentos cíclicos, envolvendo grandes grupos musculares, com intensidade leve a moderada (50% a 80% do  $VO_{2max}$ ) e com duração longa (20 a 60 minutos). Tanto sua prática aguda (uma única sessão) quanto crônica (treinamento estruturado) produz efeitos cardiovasculares.

Os efeitos esperados pelo treinamento físico aeróbico são a melhora da função cardiovascular com aumento do  $VO_{2pico}$ , redução da frequência cardíaca de repouso, redução da pressão arterial de repouso, diminuição do trabalho cardíaco, melhora da vasodilatação e redução da vasoconstrição, aumento da malha vascular colateral cardíaca e periférica, remodelamento do ventrículo esquerdo com hipertrofia excêntrica que potencialmente reverte a disfunção diastólica da hipertrofia patológica<sup>60</sup>.

Quanto à musculatura esquelética, o treinamento físico aeróbico aumenta o número de capilares com consequente melhora da oferta de oxigênio<sup>60</sup>.

## EXERCÍCIO FÍSICO ESTÁTICO

O exercício físico estático caracteriza-se por contração muscular mantida, isto é, sem relaxamento, por tempo preestabelecido, a um percentual da força de contração voluntária máxima do indivíduo<sup>60</sup>.

O treinamento de força pura não é o preconizado nos programas que visam melhorar força muscular, equilíbrio e melhora da incapacitação porque há aumento do risco de eventos cardiovasculares agudos durante a execução. Porém, o treinamento com exercícios resistidos, que se caracteriza pela prática de séries com maior número de repetições, mas com intensidades baixas da contração voluntária máxima, pode trazer benefícios significativos à massa mineral óssea, aumento da força, aumento da massa magra e redução da gordura corporal<sup>60</sup>.

O cuidado que se recomenda em hipertensos é que se evite atingir a fadiga concêntrica, que pode levar à elevação expressiva da pressão arterial<sup>61</sup>.

## PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

As recomendações do ACSM para pacientes com doença renal crônica são dirigidas a pacientes em diálise<sup>52</sup>. Há um grande esforço para introduzir a cultura da prática de exercícios regulares a renais crônicos em diálise buscando uma interrupção do processo de sua incapacitação<sup>62-66</sup>. É claro que a alta prevalência de comorbidades e as hospitalizações frequentes são fatores que dificultam imensamente a estruturação de um programa de

treinamento. Assim, algumas situações especiais precisam ser consideradas, e os pacientes apresentarão níveis muito baixos de condicionamento físico:

1. As aulas deverão ser programadas de forma coordenada com as sessões de diálise.
2. Os pacientes serão hospitalizados com frequência e apresentarão retrocessos.
3. A progressão gradual é fundamental.
4. As prescrições pela frequência cardíaca não são recomendadas. Recomenda-se uma escala de esforço percebido.
5. O teste máximo de esforço não é bem tolerado pela maioria dos pacientes e não se presta para o diagnóstico de doença coronariana nessa população devido à fadiga muscular periférica.
6. Testes baseados em desempenho são mais exequíveis e úteis.
7. Teste de 1RM (repetição máxima) para força não é recomendado devido aos problemas osteoarticulares por causa do hiperparatireoidismo secundário.
8. A prevalência de problemas ortopédicos será significativa.
9. Motivar o paciente será sempre um desafio.
10. Todo esforço deverá ser feito para educar o *staff* da diálise sobre os benefícios do exercício para essa população, assim poderão ajudar a motivar os pacientes a participar.

1. Uma vez feitas essas ressalvas, um programa de exercícios físicos regulares poderá ser implementado<sup>68</sup> (Quadro 47.1).

2. Pacientes transplantados também devem receber orientação para a prática de exercícios regulares. A fase inicial pós-transplante merece alguns cuidados especiais devido ao estado clínico desses pacientes e à imunossupressão<sup>69</sup>. Assim, o ACSM alerta que:
3. Os pacientes apresentarão inicialmente níveis muito baixos de condicionamento físico, portanto, a progressão gradual é recomendada.
4. Os pacientes poderão apresentar desconfortos musculoesqueléticos e ortopédicos com exercício intenso.
5. O manejo de sobrepeso torna-se habitual no seguimento pós-transplante.
6. Pacientes e seus familiares estarão temerosos diante do exercício intenso, portanto, a progressão deverá ser gradual.
7. A prednisona poderá retardar as adaptações do treinamento de resistência.
8. Intensidade e duração dos exercícios deverão ser diminuídas durante os episódios de rejeição e não suspender o treinamento.
9. Os pacientes poderão necessitar de hospitalizações frequentes durante o primeiro ano pós-transplante. Todo esforço deverá ser feito para evitar infecções devido à imunossupressão a que os pacientes são submetidos.

Considerados esses pontos, um programa de exercícios físicos poderá ser prescrito, como o sugerido no quadro 47.2.

Os pacientes com doença renal crônica em estágios leve e moderado e aqueles no período pré-diálise talvez

Quadro 47.1 – Prescrição de exercícios para pacientes em diálise.

Tipo	Frequência	Intensidade	Duração	Progressão
Exercício aeróbico: caminhada, bicicleta, natação, aeróbica de baixo impacto, <i>step</i>	5-6 vezes por semana	Escala de esforço percebido de 12 a 15 (em uma escala de 6 a 20 pontos)	Até 30 minutos de exercício contínuo	Iniciar com intervalos de exercícios intermitentes e aumentar gradativamente o trabalho
Exercício de força: bandas de resistência, exercício isométrico, exercícios com pesos muito baixos de mãos e tornozelos	2-3 vezes por semana	Três séries de exercícios para grandes grupos musculares	12-15 repetições de cada exercício	Iniciar com uma série de 12 repetições com pesos de 0,5 a 1kg e aumentar gradativamente

Modificado de Painter<sup>68</sup>.

Quadro 47.2 – Prescrição de exercícios para pacientes transplantados.

Tipo	Frequência	Intensidade	Duração	Progressão
Exercício aeróbico: caminhada, <i>jogging</i> , bicicleta, natação, aeróbica, <i>step</i> , esportes	4-5 vezes por semana	65-80% da frequência cardíaca de pico. Escala de esforço percebido de 12 a 15 (em uma escala de 6 a 20 pontos)	Até 30 minutos de exercício contínuo	Iniciar com intervalos de exercícios intermitentes e aumentar gradativamente o trabalho, até que o exercício contínuo seja tolerado
Exercício de força: bandas de resistência, aparelhos, exercícios com pesos de mãos e tornozelos, pesos livres, calistênicos	3 vezes por semana	Três séries de exercícios para grandes grupos musculares	12-15 repetições de cada exercício	Iniciar com uma série de 12 repetições com pesos leves e aumentar gradativamente

Modificado de Painter<sup>68</sup>.



Quadro 47.3 – Prescrição de exercícios para pacientes com doença renal crônica leve a moderada.

Tipo	Frequência	Intensidade	Duração	Progressão
Exercício aeróbico; caminhar, correr, bicicleta, hidroginástica, nadar, dança, <i>step</i>	3-5 vezes por semana	50-70% da frequência cardíaca de reserva, se sedentário 60-80% da frequência cardíaca de reserva, se condicionado	30-40 minutos	Iniciar com intervalos de exercícios intermitentes e aumentar gradativamente o trabalho
Resistência muscular localizada: bandas de resistência, exercício isométrico, exercícios com pesos muito baixos de mãos e tornozelos	3 vezes por semana	Uma série inicialmente, após, três séries	15-20 repetições, sem carga, 20-30 repetições a 40% da carga voluntária máxima	Iniciar com uma série de 12 repetições com pesos de 0,5 a 1kg e aumentar gradativamente

Modificado de *American College of Sports Medicine (ACSM'S Guidelines)*<sup>60</sup>.

sejam os que mais benefícios podem alcançar com um programa de exercícios. Como se sabe, a principal causa de mortalidade desses pacientes é a doença cardiovascular e os exercícios físicos são empregados na prevenção, no tratamento e na reabilitação de cardiopatias com resultados incontestáveis há anos. Se ainda não se conhecem os efeitos dos exercícios na progressão da doença renal crônica, ao menos se sabe que a doença cardiovascular, a hipertensão arterial e o diabetes melhoram. Dessa forma, a prescrição de um programa de exercícios físicos poderá ser feita nos moldes daquela utilizada para pacientes que apresentam essas doenças. Programas de exercícios aeróbicos, combinados com exercícios de resistência muscular localizada são largamente aplicados a essas populações com resultados animadores<sup>60,67,69</sup> (Quadro 47.3).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G. Prevention of progression and remission/regression strategies for chronic renal diseases: can we do better now than five years ago. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl. 98): S21-S24.
- Nwankwo E, Bello Ak, El Nahas Am. Chronic kidney disease: stemming the global tide. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 201-208.
- Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR *et al*. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 202-215.
- USRDS: U.S. Renal Data System – Annual Data Report 2008. Incidence and prevalence. In: <http://www.usrds.org/adr.htm>.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
- Martin LC, Franco RJS. A doença renal como fator de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 432-437.
- 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. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065.
- Knap B, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R, Bren AF. Regular exercise as a part of treatment for patients with end-stage renal disease. *Therap Apher Dial* 2005; 9: 211-213.
- Heiwe S, Tollbäck A, Clyne N. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron* 2001; 88: 48-56.
- Levendoglu F, Altintepe L, Okudan N *et al*. A twelve week exercise program improves the psychological status, quality of life and work capacity in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004; 17: 826-832.
- Roger S, Singh MF. Cardiovascular and musculoskeletal rehabilitation in progressive renal insufficiency. *Nephrology* 2002; 7: S71-S72.
- Clyne N, Ekholm J, Jogestrand T *et al*. Effects of exercising training in predialytic uraemic patients. *Nephron* 1991; 59: 84-89.
- Koufaki P, Nash P, Mercer TH. Reproducibility of exercise tolerance in patients with end-stage renal disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1421-1424.
- Sietsema K, Amato A, Adler S, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 719-724.
- Clyne N, Jogestrand T, Lins LE *et al*. Factors limiting physical working capacity in predialytic uraemic patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 183-190.
- Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med* 2001; 31: 651-665.
- Tawney K, Tawney P, Kovach J. Disablement and rehabilitation in end-stage renal disease. *Semin Dialys* 2003; 16: 447-452.
- Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodialysis Int* 2005; 9: 218-235.
- Kimmel P, Peterson R, Weihs K *et al*. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093-2098.
- Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1599-1613.
- Lopes A, 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.
- Goicochea M, Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Luño J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): S35-S38.
- Vandana M, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1413-1418.
- Varela AM, Pecoits Filho RFS. Interações entre a doença cardiovascular e a doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006; 28(3 Supl 2): 22-28.
- Foley R, Murray A, Li S *et al*. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-495.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 85): S105-S110.

28. Neumann J, Ligtenberg G, Klein I *et al.* Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance and treatment. *Kidney Int* 2004; 65: 1568-1576.
29. Park J, Campese VM, Middlekauff HR. Exercise pressor reflex in humans with end-stage renal disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: 1188-1194.
30. Park J, Campese VM, Nobakht N, Middlekauff HR. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1873-1876.
31. Klein IHHT, Ligtenberg G, Neumann J *et al.* Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3239-3244.
32. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004; 43: 699-706.
33. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P *et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974-1979.
34. Grassi G, Seravalle G, Arenare F *et al.* Behaviour of regional adrenergic outflow in mild-to-moderate renal failure. *J Hypertens* 2009; 27: 562-566.
35. Tinucci T, Abrahão SB, Mion D Jr. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Human Hypertens* 2001; 15: 401-406.
36. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21(6, Pt 2): 886-893.
37. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 55-62.
38. Taverner D, Craig K, Mackay I, Watson ML. Effects of exercise on renal function in patients with moderate impairment of renal function compared to normal men. *Nephron* 1991; 57: 288-292.
39. Copley JB. Resistance training enhances the value of protein restriction in the treatment of chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2001; 135: 999-1001.
40. Floras JS, Seals DR, Aylward PE *et al.* Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension* 1986; 14: 28-35.
41. Macdonald JR. Potential causes, mechanisms and implications of post exercise hypotension. *J Human Hypertens* 2002; 16: 225-236.
42. Cléroux J, Kouame N, Coulombe D, Lacourciere Y. Aftereffects of exercise and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 183-191.
43. Forjaz CLM, Matsuidara Y, Rodrigues FB *et al.* Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 1247-1255.
44. Halliwill JR, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulations in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol* 1996; 495: 279-288.
45. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Sports Med* 1984; 1: 125-153.
46. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (eds). *Fisiologia do Exercício – Energia, Nutrição e Desempenho Humano*, 4<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan SA: Rio de Janeiro, 1996.
47. Guyton AC, Hall JE (eds). *Text Book of Medical Physiology*, 11<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company: Philadelphia, 2000.
48. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease. clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119.
49. Estivi P, Urbino R, Tetta C *et al.* Urinary protein excretion induced by exercise: effect of a mountain agonistic footrace in healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 1992; 32: 196-200.
50. Cruz HMM, Cruz J, Castro MCR, Marcondes M. Effect of posture and physical activity on urinary protein excretion by patients with glomerular proteinuria diseases. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22: 1191-1194.
51. Gerth J, Ott U, Funfstuck R *et al.* The effects of prolonged physical exercise on renal function, electrolyte balance and muscle cell breakdown. *Clin Nephrol* 2002; 57: 425-431.
52. ACSM's Exercise Management for Patients with Chronic Diseases and Disabilities. Human Kinetics: Champaign Illinois, 1997, pp 89-93.
53. Kutner N. How can exercise be incorporated into the routine care of patients on dialysis? *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1281-1285.
54. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1845-1854.
55. Pechter U, Maaros J, Mesikepp S *et al.* Regular low-intensity aquatic exercises improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 624-625.
56. Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM *et al.* Renal protective effects of chronic exercises and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure. *J Hypertens* 2001; 19: 1877-1882.
57. Miller BW, Cress CL, Johnson M *et al.* Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 828-833.
58. Boyce M, Robergs RA, Avasthi P *et al.* Exercise training by individuals with predialysis renal failure: cardiorespiratory endurance, hypertension and renal function. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 180-192.
59. Mansur HN, Lima JRP, Novaes JS. Nível de atividade física e risco cardiovascular de pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 209-214.
60. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*, 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2000.
61. Nery S, Gomides RS, Silva GV *et al.* Intra-arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low and high intensity resistance exercise. *Clinics* 2009; *in press*.
62. Eidemak I, Haaber AB, Feldt-Rasmussen B *et al.* Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Nephron* 1997; 75: 36-40.
63. Bellinghieri G, Savica V, Santoro D. Renal alterations during exercise. *J Renal Nutr* 2008; 18: 158-164.
64. Painter P. Exercise in chronic disease: physiological research needed. *Exerc Sport Sci Rev* 2008; 36: 83-90.
65. Painter P, Nelson-Worel JN, Hill M *et al.* Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 1986; 43: 87-92.
66. Goldberg AP, Gelman EM, Hagberg JM *et al.* Therapeutic benefits of exercise training for hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1983; 24(Suppl. 16): 303-309.
67. Moinuddin I, Leehy DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 83-96.
68. Painter P. Determinants of exercise capacity in CKD patients treated with hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 437-448.
69. Ehrman JK *et al.* (eds). *Clinical Exercise Physiology*, 2<sup>nd</sup> ed. Human Kinetics: Champaign, Illinois, 2009.

# MARCADORES DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA NÃO DIALÍTICA: IMPORTÂNCIA DOS VÁRIOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Deborah de Alencar Oliveira Borborema

Mariana Batista Pereira

Mary Carla Estevez Diz



## INTRODUÇÃO

A estimativa da função renal é fundamental para a detecção, avaliação e tratamento da doença renal crônica. Existem vários métodos que avaliam a filtração glomerular. Conhecer as características de cada um deles ajuda o médico a considerar qual o melhor exame a ser aplicado nas variadas situações clínicas, esgotar os recursos disponíveis para obter o diagnóstico desejado e, ao mesmo tempo, a desconsiderar resultados que não se correlacionam com os aspectos clínicos de um paciente, justificados por limitações do método diagnóstico ali empregado. Abordaremos neste capítulo os principais marcadores da filtração glomerular, suas características e aplicabilidade.

## FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Cerca de 20% do débito cardíaco chega aos rins, o que é representado em média, em um indivíduo de 70kg, por mais ou menos 1.100mL/min. A este volume de sangue que chega chamamos de fluxo sanguíneo renal. Supondo que o hematócrito seja 45%, o volume de plasma que circula pelo rim é de 600mL/min, que corresponde ao fluxo plasmático renal. De todo este volume de plasma que chega ao rim, somente 20% é filtrado pelos glomérulos, o que corresponde, em números, à taxa de filtração glomerular de 120mL/min, em média para um adulto homem. O líquido filtrado tem composição iônica e de substâncias cristaloides (glicose e aminoácidos, por exem-

plo) idêntica ao plasma, quantidades mínimas de proteínas e macromoléculas, mas sem os elementos figurados do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas). Trata-se, portanto, de um ultrafiltrado do plasma. A taxa de filtração glomerular ou, como alguns preferem chamar, o ritmo de filtração glomerular corresponde ao somatório das taxas de filtração em cada néfron<sup>1</sup>. O *clearance*, ou depuração plasmática, é definido como a quantidade de plasma depurada desta substância na unidade de tempo. O *clearance* de uma substância "x" (Cx) excretada na urina pode ser calculado da seguinte forma:  $C(x) = (U_x \times V) / P_x$ , sendo  $U_x$  a concentração urinária da substância "x"; V, o fluxo urinário; e  $P_x$ , a concentração plasmática de "x". Ele é expresso pelas unidades de volume (mL) e tempo (minuto). A queda da taxa de filtração glomerular pode indicar a existência de uma anomalia renal em progressão<sup>2</sup>. Por essa razão, a doença renal crônica é definida a partir da medida da taxa de filtração glomerular (Quadro 48.1)<sup>3</sup>.

A taxa de filtração glomerular normal varia de acordo com a idade, sexo, superfície corporal e pode ser afetada por estados fisiológicos como gravidez ou ingestão proteica. Em homens adultos jovens, a filtração glomerular é de aproximadamente 120 a 130mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ocorrendo um declínio com o passar da idade<sup>4,5</sup>. Mulheres adultas têm, em média, a filtração glomerular estimada em aproximadamente 106mL/min, enquanto em crianças menores que 2 anos a filtração é de aproximadamente 85mL/min. Mais de 25% dos in-



Quadro 48.1 – Classificação de doença renal crônica definida pelo KDOQI, modificada e aprovada pelo KDIGO.

Estágio DRC	Descrição	TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Lesão renal com TFG normal ou elevada	≥ 90
2	Lesão renal com leve redução da TFG	60-89
3	Lesão renal com moderada redução da TFG	30-59
4	Lesão renal com intensa redução da TFG	15-29
5	Falência renal	< 15 ou diálise

KDOQI = *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular.

divíduos com 70 anos ou mais apresentam taxa de filtração glomerular menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, que pode ser causada por uma queda fisiológica da filtração glomerular ou pela alta prevalência de doenças sistêmicas que afetam os rins nesta população<sup>6</sup>.

A taxa de filtração glomerular não pode ser medida diretamente, mas pode ser estimada por meio do *clearance* urinário da filtração de um marcador ideal. A substância definida como marcador ideal da filtração glomerular deve ser filtrada livremente por meio dos capilares glomerulares, não ser secretada, reabsorvida ou metabolizada pelos túbulos<sup>1</sup>. Também é desejável que se mantenha em nível plasmático constante, que tenha estabilidade química e que possa ser dosada por metodologia prática e confiável.

A seguir serão abordados alguns dos marcadores usados na prática clínica.

### MEDIDA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR A PARTIR DE MARCADORES EXÓGENOS

Além das propriedades descritas acima, um marcador exógeno utilizado para estimar a taxa de filtração glomerular deve ser fisiologicamente inerte, não alterar a função renal e não ser modificado durante a passagem pelos néfrons.

#### INULINA

A inulina é um polímero da frutose de 5.200 dáltons livremente filtrado pelos rins. Inerte, não é secretada, reabsorvida, sintetizada ou metabolizada pelos rins e, portanto, a quantidade que é filtrada pelo rim é igual à excretada na urina. Por estas razões, é considerado o marcador padrão-ouro para a medida da filtração glomerular atualmente<sup>5</sup>.

Entretanto, este marcador não é utilizado rotineiramente na prática clínica por sua difícil manipulação (o método originalmente descrito utiliza infusão por via intravenosa contínua e condições estritamente controladas para a coleta e dosagem desta substância) e alto custo<sup>5,7</sup>.

#### IO-HEXOL E IOTALAMATO

Iotalamato e io-hexol são contrastes iodados, não radiativos, também utilizados para medida da taxa de filtração glomerular. O io-hexol é um contraste não iônico, de baixa osmolalidade e menos alergênico do que o iotalamato<sup>8</sup>.

Há vários métodos para a avaliação da taxa de filtração glomerular utilizando estes marcadores. A cromatografia líquida de alto desempenho foi inicialmente estabelecida para medir a concentração minuto a minuto do iotalamato, e mais recentemente do io-hexol. Apesar de ser considerada o método de escolha para a dosagem dessas substâncias, trata-se de uma técnica de alto custo, trabalhosa e que necessita de um operador experiente<sup>9</sup>. A irradiação com os raios X seguida de fluorescência é um método tecnicamente mais fácil para a medida da depuração destes contrastes radiológicos, entretanto, menos sensível do que a cromatografia líquida de alto desempenho e utiliza doses maiores destes agentes. Devido às limitações de ambos os métodos, a eletroforese capilar tornou-se mais acessível<sup>8</sup>.

Comparada aos outros métodos, a eletroforese capilar é mais barata que a cromatografia líquida de alto desempenho e tecnicamente de mais fácil e rápida realização. Além disso, é mais de 100 vezes sensível que a fluorescência e necessita de menor quantidade de radiocontraste para adquirir níveis adequados nos testes.

Independente do método escolhido para a dosagem destes agentes, atualmente já se tem estabelecida a ótima correlação entre a medida da taxa de filtração glomerular por meio do io-hexol e do iotalamato, utilizados em bolo ou infusão contínua por via intravenosa, e o *clearance* adquirido com a inulina. Diante disto, estas técnicas têm sido utilizadas com mais frequência em estudos científicos<sup>8,10,11</sup>.

Para a utilização destes contrastes iodados na prática clínica, ainda existem algumas limitações. Uma delas é a presença do iodo nestas substâncias, que apresenta considerável poder alergênico. Outra questão é a necessidade de coleta de urina em tempos predeterminados para cada período de *clearance*, além de várias amostras de sangue, o que prolonga o tempo de realização do método e eleva seu custo<sup>8</sup>.

## ISÓTOPOS RADIATIVOS

Os agentes radiativos seguros utilizados para a medida da taxa de filtração glomerular são Cr<sup>51</sup>-EDTA (ácido etileno-diamino-tetra-acético marcado com cromo<sup>51</sup>) e Tc<sup>99m</sup>-DTPA (ácido dietileno-triamino-penta-acético ligado ao tecnécio marcado).

O Tc<sup>99m</sup>-DTPA é uma molécula pequena, eliminada apenas por filtração glomerular. O pico de atividade renal após a injeção da substância é atingido, geralmente, com 3 a 4 minutos. Uma vantagem da utilização deste radiofármaco é quantificar a função renal em percentual<sup>12</sup>. Além disso, o renograma com Tc<sup>99m</sup>-DTPA fornece informações sobre fluxo, captação e excreção renais<sup>13</sup>. Entretanto, este exame não é indicado quando o *clearance* de creatinina é inferior a 15-20mL/min<sup>12</sup>. Algumas desvantagens deste método são as variações das imagens fornecidas pelo aparelho de cintilografia que dependem da câmara utilizada, da anatomia renal, da localização extracelular do radioisótopo, entre outros<sup>14</sup>.

O Cr<sup>51</sup>-EDTA também é uma molécula pequena filtrada livremente pelos glomérulos. O *clearance* adquirido com este radioisótopo é, aproximadamente, 10% menor do que o de inulina, quando estes são medidos simultaneamente<sup>13</sup>.

## MEDIDA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR A PARTIR DE MARCADORES ENDÓGENOS

### UREIA

A ureia é uma molécula de 60 daltons sintetizada primariamente pelo fígado como um produto final do catabolismo proteico, sendo a ingestão proteica o principal determinante para sua produção<sup>15</sup>. Outras causas que aumentam sua concentração plasmática são corticosteroides, diuréticos, tetraciclina, infecção, traumatismo, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda, entre outras<sup>5,13</sup>. Dentre as causas que diminuem a taxa de geração de ureia, encontram-se desnutrição grave e doença hepática<sup>5</sup>.

É um metabólito filtrado livremente pelos glomérulos e, passivamente, reabsorvido pelos túbulos proximal e distal<sup>15</sup>. Apesar disso, é uma molécula excretada em

altas concentrações pela urina. Devido a sua reabsorção pelos túbulos, o *clearance* de ureia subestima a taxa de filtração glomerular. Estados de hipovolemia aumentam a reabsorção deste produto, reduzindo ainda mais os valores da taxa de filtração glomerular baseados em seu *clearance*. Todos estes fatores que influenciam nas taxas de excreção e produção de ureia são complexos e amplamente variáveis diante de condições clínicas diversas. Por essa razão, o *clearance* de ureia isoladamente, bem como a dosagem de seus níveis séricos, não é usado atualmente como medida de função renal<sup>5</sup>.

Em pacientes com insuficiência renal crônica em estágios avançados, a medida do *clearance* de ureia subestima a taxa de filtração glomerular.

Veremos mais adiante que o *clearance* de creatinina superestima a taxa de filtração glomerular, portanto, um método de se estimar esta taxa é fazer a média dos *clearances* de ureia e creatinina<sup>13</sup>.

### CREATININA

A creatinina é uma molécula de 113 daltons produzida a partir do catabolismo muscular, sendo um produto do metabolismo da creatina e fosfocreatina musculares. Sua concentração plasmática é o marcador mais comumente utilizado para a avaliação da função renal<sup>5</sup>.

### Creatinina plasmática

Os níveis séricos de creatinina variam de 0,8 a 1,3mg/dL em homens e de 0,6 a 1mg/dL nas mulheres. Algumas das vantagens para utilização deste marcador para a estimativa da taxa de filtração glomerular incluem seu baixo custo e fácil acesso. Entretanto, os níveis plasmáticos desta substância sofrem interferência de diversos fatores (Quadro 48.2). Algumas substâncias cromógenas, tais como glicose, frutose, piruvato, acetoacetato (na cetoadose diabética), ácido úrico, ácido ascórbico, cefalosporinas e flucitosina elevam em até 20% seus níveis séricos, interferindo em testes de dosagem da creatinina que se baseiam em colorimetria<sup>13,16,17</sup>.

Um discreto aumento na creatinina sérica acima do normal representa grande alteração percentual da função dos glomérulos. Na prática, quando sua concentração plasmática dobra, já houve redução de 50% na filtração glomerular<sup>13</sup>.

Quadro 48.2 – Fatores que afetam os níveis séricos de creatinina.

Variantes	Efeito	Mecanismo
Idade	Diminui	Redução da massa muscular
Sexo feminino	Diminui	Reduzida massa muscular
Afro-americano	Aumenta	Elevada massa muscular
Dieta vegetariana	Diminui	Redução na taxa de geração de creatinina
Dieta rica em carnes	Aumenta	Aumento na taxa de geração de creatinina
Malnutridos/amputados	Diminui	Reduzida massa muscular, reduzida ingestão proteica
Obesidade	Não altera	
Trimetoprima/cimetidina	Diminui	Redução da secreção tubular
Cetoácidos/algumas cefalosporinas	Aumenta	Interferem no ensaio do picrato alcalino para a dosagem de creatinina

Pode-se concluir que, na prática clínica, o nível de creatinina sérica não deve ser utilizado isoladamente como marcador de função renal.

### Clearance de creatinina

A creatinina é livremente filtrada pelos glomérulos, secretada ativamente por transportadores no túbulo proximal e excretada pela urina. Aproximadamente 5 a 10% da excreção urinária de creatinina ocorre pela secreção tubular. Conseqüentemente, o *clearance* de creatinina superestima a taxa de filtração glomerular em aproximadamente 10 a 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A taxa de secreção de creatinina varia individualmente e ao longo do tempo. Dessa forma, a taxa de filtração glomerular não pode ser precisamente avaliada por meio do *clearance* de creatinina. Doenças renal policística e tubulointerstitial associam-se à menor secreção de creatinina. Por outro lado, ingestão proteica elevada aumenta sua produção<sup>5,18</sup>.

Algumas medicações também interferem no seu metabolismo. Cimetidina, fenofibrato e trimetoprima podem inibir a secreção de creatinina. Já foi proposto o uso de cimetidina durante a coleta da urina de 24 horas para uma medida mais acurada da taxa de filtração glomerular. Entretanto, a cimetidina causa bloqueio apenas parcial da secreção tubular de creatinina e variável, sendo difícil quantificar este efeito entre os indivíduos<sup>5</sup>.

A medida do *clearance* de creatinina é habitualmente realizada por meio da coleta de urina de 24 horas e por comparação da sua concentração plasmática e urinária. Seu valor deve ser ajustado pela área de superfície corporal. O método sofre interferência da secreção tubular da creatinina, e sua principal limitação é a necessidade da coleta de toda a urina produzida em 24 horas<sup>5,18,19</sup>.

As equações baseadas na creatinina sérica têm-se mostrado cada vez mais aplicáveis na prática clínica, quando comparadas à coleta da urina de 24 horas. Porém, apresentam algumas limitações, como pessoas com variação da ingestão alimentar (dieta vegetariana), variações na massa muscular (doença muscular esquelética, para ou quadriplegia, amputação, malnutrição), gravidez e obesidade. Nestas situações, o *clearance* dosado de creatinina está bem indicado<sup>19</sup>.

### Equação de Cockcroft-Gault

As equações que estimam a taxa de filtração glomerular a partir da dosagem sérica de creatinina surgiram para tentar superar as limitações das dosagens séricas de substâncias isoladamente e o inconveniente da coleta de urina de 24 horas. A equação mais utilizada é a de Cockcroft-Gault, que estima o *clearance* de creatinina a partir da fórmula abaixo:

$$C_{cr} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} (\times 0,85 \text{ em mulheres}) / 72 \times \text{CrS}$$

Onde o  $C_{cr}$  (*clearance* de creatinina) é expresso em mL/min, idade em anos, peso em kg e CrS (dosagem sérica de creatinina) em mg/dL<sup>5,13,20</sup>.

Esta equação foi desenvolvida em 249 homens com níveis séricos de creatinina estáveis. O fator de correção

para o sexo feminino foi baseado na teoria de que as mulheres têm 15% a menos de massa muscular do que os homens. Em pacientes edemaciados ou obesos, esta fórmula superestima o *clearance* de creatinina, uma vez que o peso está em seu numerador. Além disso, é necessário que se ajuste o resultado obtido para a área de superfície corporal<sup>20</sup> de 1,73m<sup>2</sup>.

É importante ressaltar que a equação de Cockcroft-Gault também superestima a taxa de filtração glomerular, pois foi desenvolvida para estimar o  $C_{cr}$ , não a taxa de filtração glomerular.

### Equação do estudo MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease study)

A equação do estudo MDRD foi desenvolvida em 1.628 pacientes com doença renal crônica que eram predominantemente brancos, sem nefropatia diabética ou transplantante renal. Posteriormente, a equação foi validada para afro-americanos sem nefropatia diabética, pacientes com nefropatia diabética e transplantados renais. Entretanto, não foi validada ainda para pacientes nos extremos de peso, naqueles com elevada ingestão de carne, amputados, portadores de condições associadas à perda muscular, crianças, mulheres grávidas, maiores de 70 anos, indivíduos com risco aumentado de desenvolver doença renal crônica ou pessoas saudáveis<sup>21</sup>.

Esta fórmula já é ajustada para a superfície corporal, e é mais precisa que a de Cockcroft-Gault.

MDRD completa<sup>22</sup>:

$$\text{TFG} = 170 \times \text{CrS}^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Alb}^{0,318} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \times 1,18 \text{ (se afro-americano)}$$

MDRD simplificada<sup>22</sup>:

$$\text{TFG} = 186 \times \text{CrS}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se afro-americano)}$$

Onde, TFG é expressa em mL/min/1,73m<sup>2</sup>; CrS, em mg/dL; idade, em anos; Alb (albumina sérica) em g/dL; e BUN (nitrogênio ureico no sangue), em mg/dL.

A equação do estudo MDRD necessita de que o ensaio utilizado para a dosagem da creatinina sérica seja calibrado de acordo com o ensaio cinético do picrato alcalino. Vale ressaltar que outras substâncias, que não a creatinina, também podem reagir nestas condições do ensaio, provocando a mesma mudança de coloração<sup>5,22</sup>. Em soro normal, estas outras substâncias podem ser responsáveis por algo em torno de 20% da coloração obtida na reação para a dosagem de creatinina sérica<sup>5</sup>.

É importante lembrar que essa orientação deve ser seguida ao se utilizar todas as equações para a estimativa baseadas na creatinina sérica e não apenas a do MDRD.

Apesar das limitações na utilização da equação do estudo MDRD, esta representa um grande avanço sobre a dosagem isolada da creatinina sérica ou a medida do *clearance* de creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular. Algumas vantagens incluem sua maior precisão comparada às outras fórmulas e sua fácil utilização, já que não necessita da coleta de urina, nem do peso ou altura do paciente<sup>5,21</sup>.



Quadro 48.3 – Equações para estimativa da taxa de filtração glomerular baseadas na cistatina C em ordem cronológica de publicação.

Equações	População aplicada
$TFG = (78/cistatina\ C\ [mg/L]) + 4$	Transplantados renais (n = 25)
$TFG = (87,1/cistatina\ C\ [mg/L]) - 6,87$	Adultos (n = 40, 29 diabéticos)
$TFG = (80,35/cistatina\ C\ [mg/L]) - 4,32$	Portadores de DRC (n = 123)
$TFG = 77,239 \times cistatina\ C\ [mg/L] - 1,2623$	Adultos (n = 100)
$TFG = 99,434 \times cistatina\ C\ [mg/L] - 1,5837$	Adultos (n = 100)
$TFG = 99,19 \times cistatina\ C\ [mg/L] - 1,713 \times 0,823$ (se mulher)	Adultos (n = 451)
$TFG = 87,62 \times cistatina\ C\ [mg/L] - 1,693 \times 0,94$ (se mulher)	Adultos (n = 451)
$TFG = (86,7/cistatina\ C\ [mg/L]) - 4,2$	Diabéticos (n = 251)
$TFG = 66,8 \times cistatina\ C\ [mg/L] - 1,30$	Portadores de DRC (n = 357)
$TFG = 76,6 \times cistatina\ C\ [mg/L] - 1,16$	Transplantados renais (n = 103)

DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular.

Na utilização das equações acima, algumas observações devem ser feitas para as diferentes populações de pacientes. Nos diabéticos, vários estudos mostraram que a equação do estudo MDRD é melhor que a de Cockcroft-Gault. Isto ocorre em parte pelo peso indicado no numerador da fórmula, uma vez que, nos diabéticos acima do peso, este excesso é de tecido adiposo, não de massa muscular na maioria dos casos<sup>23</sup>. Outros estudos também demonstraram a superioridade do MDRD para pacientes transplantados renais quando comparada com a de Cockcroft-Gault<sup>24</sup>. Naqueles portadores de insuficiência cardíaca avançada, a equação do estudo MDRD novamente é preferida. Pelo estado hipervolêmico e consequente aumento de peso, a equação de Cockcroft-Gault superestima a taxa de filtração glomerular destes pacientes<sup>25</sup>.

### Cistatina C

Cistatina é uma proteína básica não glicosilada com peso molecular de 13-kDa, presente em todas as células nucleadas do organismo. Atualmente, é o único marcador endógeno que pode vir a substituir a creatinina. Estudos experimentais sugerem que a cistatina C é produzida em uma taxa constante em todos os tecidos, é filtrada livremente pelos glomérulos e não é afetada pela idade ou sexo do indivíduo. Após a filtração, ela é reabsorvida e catabolizada pelas células epiteliais tubulares, de modo que não retorna à circulação e aparece em quantidades mínimas na urina. Não é secretada pelo túbulo. Com estas características e propriedades, a concentração plasmática de cistatina C pode ser usada como um bom marcador de filtração glomerular. As técnicas laboratoriais já se tornam acessíveis, mas ainda não são padronizadas em todas as indústrias. Além disso, alguns estudos ainda encontraram que os níveis séricos de cistatina C podem estar associados às variações de peso, gênero, tabagismo, entre outros<sup>26</sup>.

Vários estudos compararam a utilização da cistatina C ao uso da creatinina com resultados conflitantes. De maneira geral, o que parece é que a cistatina C tem alguma vantagem em detectar leves a moderadas reduções

da taxa de filtração glomerular, enquanto a creatinina é melhor na detecção de grande redução da filtração glomerular<sup>27</sup>.

No quadro 48.3, são citadas algumas das equações propostas baseadas na cistatina C<sup>28</sup>.

### CONCLUSÃO

A medida da taxa de filtração glomerular é o principal método utilizado para a avaliação da função renal e classificação da doença renal crônica. É importante conhecer os diferentes métodos de avaliação da filtração glomerular, com suas peculiaridades, para que possamos utilizá-los na prática clínica nas diferentes populações. Dessa forma, conseguimos identificar adequadamente o grau de lesão renal instalado, iniciando os esforços necessários para retardar a progressão da insuficiência renal crônica, na tentativa de oferecer melhor qualidade de vida aos nossos pacientes.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dworkin LO, Sun AM, Brenner BM. The renal circulinin. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, 6<sup>th</sup> ed. WB Saunders: Philadelphia, 2000, pp 277-318.
2. Zatz R. Distúrbios da filtração glomerular. In Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal*. Atheneu: São Paulo, 2000, pp 3-20.
3. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 915-920.
4. Davies D, Shock N. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496-507.
5. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2005; 89: 457-473.
6. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2): S1-S246.
7. Smith HW, Chasis W, Goldrig W et al. Glomerular dynamics in the normal human kidney. *J Clin Invest* 1940; 19: 751-764.
8. 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.

9. Meyer VR (ed). *Practical High-Performance Liquid Chromatography*. 4<sup>th</sup> ed, John Wiley & Sons: Hoboken, 2004, pp 4-13.
10. Rocco MV, Buckalew VM, Moore LC *et al*. Capillary electrophoresis for the determination of glomerular filtration rate using nonradioactive iohexol. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 173-177.
11. Wilson DM, Bergert JH, Larson TS *et al*. GFR determined by nonradiolabelled iothalamate using capillary electrophoresis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 646-652.
12. Gandolpho L. Avaliação cintilográfica e ultra-som renal com Doppler em pacientes com litíase reno-ureteral obstrutiva [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
13. Seguro AC, Yu L. Filtração glomerular. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 4<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003. pp 267-293.
14. Blaurock MD, Aureli M, Bubeck B *et al*. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 37: 1883-1890.
15. Forster FP. Urea and the early history of renal clearance studies. In Schmidt-Nielsen B (ed). *Urea and the kidney*. Excerpta Medica: Amsterdam, 1970, pp 225.
16. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW *et al*. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999.
17. Baldellou NF, Bastons JB, Gonzalez RR. Métodos para la estimación de la función renal. *Med Clin* 2007; 129:513-518.
18. Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 556-566.
19. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23-31.
20. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
21. Levey AS, Greene T, Kusek J *et al*. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A-1155A.
22. Mastroianni-Kirsztajn G (ed). *Diagnóstico Laboratorial em Nefrologia*. Sarvier: São Paulo, 2009, pp 32-39.
23. 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.
24. 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.
25. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS *et al*. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 63-67.
26. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
27. Dharnidharka VR, Kwon 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.
28. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007; 40: 153-161.

# MIOCARDIOPATIA URÊMICA

Melani Ribeiro Custódio



## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é frequente nos pacientes com doença renal crônica, em todos seus estágios, e vem despertando grande interesse nos últimos anos, pois é responsável por aproximadamente 50% dos óbitos e um terço das hospitalizações desses pacientes<sup>1</sup>. A associação entre hipertrofia de ventrículo esquerdo e espessamento da parede da aorta, associadas à doença renal crônica, foram inicialmente descritas por Richard Bright, em 1827.

Até recentemente, a maioria dos estudos estavam voltados para a doença coronariana e calcificação vascular. Entretanto, a prevalência de 75% de hipertrofia de ventrículo esquerdo, comparada a 40% de doença obstrutiva coronariana<sup>2</sup>, aumentou o interesse dos autores na compreensão das alterações miocárdicas. Dados do *USRDS Registry* e de outros estudos revelaram que apenas 10 a 15% dos pacientes em diálise morrem de infarto agudo do miocárdio, sendo a insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita as principais causas de óbito desses pacientes<sup>3-5</sup>.

Além da doença obstrutiva crônica, outras anormalidades miocárdicas aumentam os riscos de morte súbita, como, por exemplo, alterações na ultraestrutura e na função miocárdica, incluindo disfunção endotelial, hipertrofia e fibrose intersticial. Além disso, ocorre aumento da instabilidade elétrica devido a alterações volêmicas, desbalanço autonômico, aumento da atividade simpática, inflamação, distúrbios acidobásicos e eletrolíticos, favorecendo o aparecimento de arritmias ventriculares<sup>6</sup>. Nesses pacientes são observadas lesões secundárias a remodelação das artérias, arteríolas e capilares miocárdicos, que podem estar dissociadas daquelas decorrentes da hipertensão arterial, contribuindo também para a isquemia e arritmias<sup>5</sup>.

Essa revisão tem por objetivo analisar as alterações miocárdicas que ocorrem na uremia, além daquelas relacionadas a hipertensão arterial, sobrecarga de volume, anemia, hipoalbuminemia e outras.

## REMODELAÇÃO CARDÍACA

### ESTRUTURA DO CORAÇÃO

Os principais componentes do músculo cardíaco são:

**Miócitos** – são células alongadas e ramificadas ligadas por junções intercelulares complexas. A estrutura e a função das proteínas contráteis presentes nos miócitos são praticamente as mesmas do músculo esquelético.

**Fibroblastos** – constituem cerca de dois terços das células cardíacas e são responsáveis principalmente pela síntese do colágeno e metaloproteases.

**Células musculares lisas e células endoteliais** – revestem internamente os vasos sanguíneos e estão unidas entre si por meio de zonas de oclusão.

**Matriz extracelular** – formada por uma rede de macromoléculas: glicosaminoglicanas, proteoglicanas, moléculas de sinalização, colágenos tipos I, III, IV, V e VI, assim como elastina, fibronectina e laminina. A matriz extracelular possui função mecânica, suportando e mantendo a arquitetura do tecido, mas também regula as funções celulares como migração, proliferação e diferenciação<sup>7,8</sup>.

### DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA DA REMODELAÇÃO CARDÍACA

A remodelação cardíaca é um processo que ocorre após uma agressão, desencadeando a expressão de inúmeros genes que levam a alterações moleculares, celulares e intersticiais, resultando em modificações no tamanho, forma e função do coração<sup>7</sup>. Este processo inicialmente pode ser adaptativo, mas, a longo prazo, evolui para disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e óbito.

O miócito é a principal célula cardíaca envolvida na remodelação cardíaca, sendo os outros componentes do interstício como fibroblastos, colágeno, além dos vasos coronarianos.

Na uremia, o estímulo para o início da remodelação cardíaca pode vir da sobrecarga de volume e/ou de pres-



são, que leva à hipertrofia de ventrículo esquerdo (hipertrofia do cardiomiócito e fibrose intersticial). Simultaneamente, acontecem alterações vasculares, especialmente pela presença de fibrose intersticial, como a diminuição do contingente vascular que torna o miocárdio mais sensível à isquemia. Por outro lado, a disfunção endotelial e a inflamação desencadeiam os processos de aterosclerose e arteriosclerose, aumentando o risco de eventos cardiovasculares<sup>9</sup>.

Outros fatores influenciam estas alterações, dentre eles estresse oxidativo, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, apoptose e distúrbios do metabolismo mineral<sup>7</sup>. A figura 49.1 resume os principais eventos envolvidos na doença cardiovascular da doença renal crônica.

## HISTOPATOLOGIA

### Hipertrofia do cardiomiócito

A hipertrofia de ventrículo esquerdo, importante componente da remodelação cardíaca, é uma resposta ao aumento do trabalho cardíaco, podendo ser fisiológica e reversível, como ocorre nas crianças, gestantes e atletas, ou patológica, como na uremia<sup>8,9</sup>.

É bem estabelecido que a hipertrofia de ventrículo esquerdo representa um fator de risco independente para morbidade e mortalidade, não apenas entre pacientes com doença renal crônica (incluindo crianças), mas também na população geral<sup>10,11</sup>.

### Fisiopatologia da hipertrofia de ventrículo esquerdo na doença renal crônica

A sobrecarga de pressão e/ou volume são estímulos que levam ao estiramento dos miócitos e ao aumento do estresse de parede no ventrículo, favorecendo a produção e liberação local de angiotensina II, norepinefrina e endotelina. Estes fatores promovem a expressão de proteínas que levam a um aumento das unidades geradoras de força (sarcômeros) do miócito<sup>9</sup>. Na sobrecarga de volume, a adição de sarcômeros é em série, o miócito aumenta de comprimento levando à dilatação do ventrículo, característica das hipertrofias excêntricas. Por outro lado, se há sobrecarga de pressão, a adição de sarcômeros se faz em paralelo, aumentando a secção transversal do miócito, encontrado principalmente nas hipertrofias concêntricas<sup>12</sup>.

Ao mesmo tempo, outras modificações acontecem, como nas proporções dos diferentes tipos de actina e miosina produzidas (maior expressão fenotípica dos genes de betamiosina de cadeia pesada e da alfa-actina esquelética), tentando adequar a velocidade e a força de contração necessárias ao processo de adaptação, diante do estímulo inicial<sup>13</sup>.

Este processo de hipertrofia de ventrículo esquerdo compensa temporariamente a demanda aumentada e permite a estabilização inicial. Porém, quando a sobrecarga ultrapassa a capacidade de o coração hipertrofiar, há desbalanço da pós-carga e dilatação do coração, alterações na forma, na contratilidade/relaxamento e aumen-

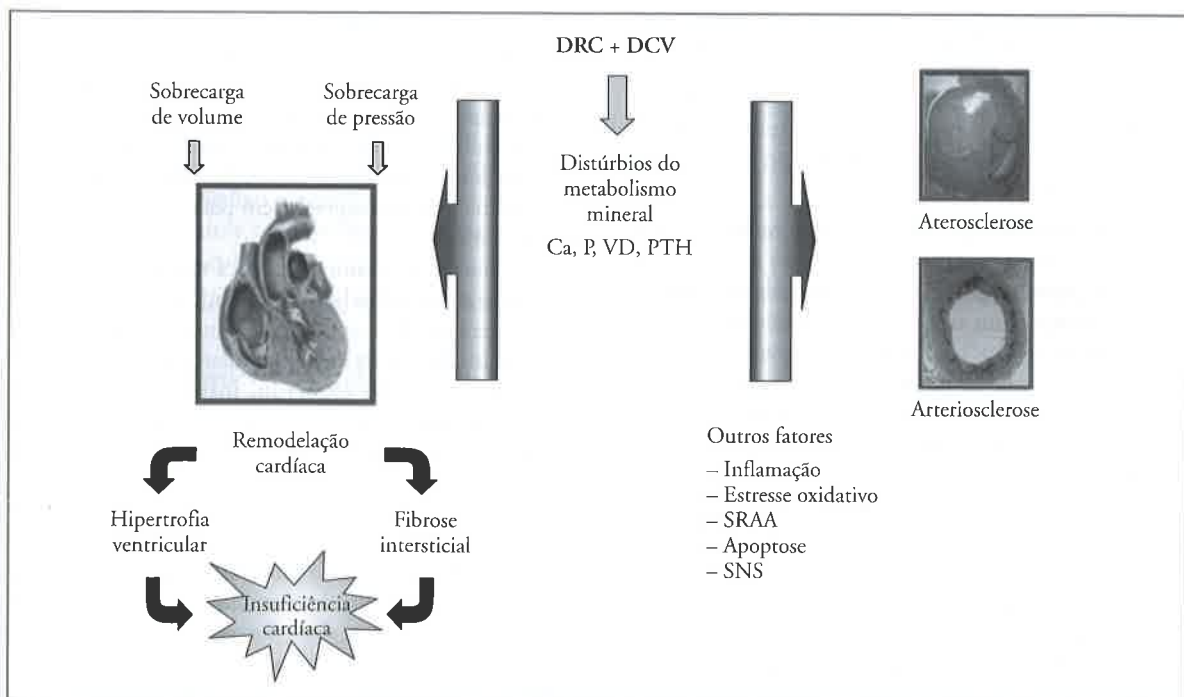


Figura 49.1 – Representação esquemática da remodelação cardíaca na doença renal crônica que se inicia após o estímulo da sobrecarga de pressão e/ou volume, levando a hipertrofia, fibrose, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Alguns fatores influenciam estes processos e a calcificação vascular. Ca = cálcio; VD = ventrículo direito; PTH = paratormônio; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNC = sistema nervoso central.

to do volume sistólico e diastólico final. A deterioração do trabalho cardíaco aumenta a ativação neuro-hormonal, elevando a produção de aldosterona e citocinas que estimulam mais a síntese de colágeno<sup>9</sup>. O aumento desproporcional da matriz extracelular mantém a eficiência mecânica da contração cardíaca à custa de um enchimento diastólico prejudicado. A disfunção diastólica é a principal anormalidade observada nos pacientes com doença renal crônica e insuficiência cardíaca, muitas vezes com função sistólica preservada. Frequentemente, encontramos um moderado aumento do diâmetro diastólico final e/ou aumento na espessura da parede do ventrículo, combinando os achados de hipertrofia concêntrica e excêntrica. Nem sempre é fácil fazer esta diferenciação devido ao desconhecimento do estado basal do paciente, exposto a variações do volume de líquido extracelular, e alterações humorais (peptídeos natriuréticos cardíacos, troponina, endotelina, homocisteína etc.)<sup>14</sup>.

#### *Sobrecarga de volume*

Em torno de 38% dos pacientes com doença renal crônica apresentam uma dilatação importante do ventrículo esquerdo, atribuída a uma sobrecarga crônica de volume associada principalmente a três fatores:

**Retenção de sódio e água** – a dimensão interna do ventrículo esquerdo, o volume de ejeção e a pressão diastólica final estão diretamente relacionados ao volume sanguíneo circulante. A ultrafiltração realizada durante a sessão de diálise diminui o diâmetro do ventrículo esquerdo e o débito cardíaco; dessa forma, há correlação direta entre ganho de peso interdialítico, volume de ejeção e massa de ventrículo esquerdo. A importância da sobrecarga de volume fica evidente nos pacientes em hemodiálise que, mesmo sem o uso de drogas anti-hipertensivas, apresentam melhora da pressão arterial, e até podem reduzir a hipertrofia de ventrículo esquerdo sob um rigoroso regime de ultra-filtração e redução da ingestão de sal<sup>15,16</sup>.

**Shunts arteriovenosos** – sabemos que a resistência periférica é diminuída pela presença de *shunts* atrioventricular, e a pressão sanguínea é mantida pela elevação do débito cardíaco, com aumento da frequência cardíaca e do volume de ejeção. Estas alterações levam a uma dilatação do ventrículo esquerdo, e isto é frequentemente observado em pacientes nos quais são realizadas fístulas atrioventriculares para o acesso vascular que desenvolvem alto fluxo<sup>17</sup>.

**Anemia** – leva a alterações hemodinâmicas quando a baixa concentração de hemoglobina não é mais compensada por fatores não hemodinâmicos. Isto ocorre em diferentes níveis da hemoglobina e depende da idade, sexo, atividade física, mas, é observado principalmente com hemoglobina menor que 10-12mg/dL<sup>10</sup>. Nesta circunstância, ocorre diminuição na resistência arterial devido a vasodilatação periférica e diminuição da viscosidade sanguínea, aumento da pré-carga e da contratilidade do ventrículo esquerdo, secundário à hiperatividade simpática e a outros fatores.

#### *Sobrecarga de pressão*

Na doença renal crônica, a hipertrofia de ventrículo esquerdo está diretamente relacionada ao aumento da pressão sistólica ou da pressão de pulso (diferença entre pressão sistólica e diastólica). A sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo resulta da interação entre fatores cardíacos (volume e velocidade de ejeção) e contrários à ejeção do ventrículo esquerdo (resistência periférica, enrijecimento da aorta e grandes artérias, intensidade e tempo do reflexo de onda).

A ejeção ventricular gera uma onda de pressão que caminha do coração para a periferia em determinada velocidade, denominada velocidade de onda de pulso. As propriedades mecânicas das paredes arteriais são determinantes na propagação e reflexão das ondas de pulso. Quando essa onda atinge regiões de descontinuidade estrutural da árvore arterial, geram uma onda em sentido retrógrado<sup>18</sup>.

Na doença renal crônica, com a progressão da anemia e a realização de fístulas atrioventriculares, a resistência periférica diminui e a força de oposição à ejeção do ventrículo esquerdo restringe-se ao enrijecimento da parede arterial e ao retorno precoce do reflexo de onda.

A aterosclerose e a arteriosclerose estão presentes frequentemente na uremia, sendo que esta última promove o enrijecimento da parede da aorta e grandes artérias<sup>19,20</sup>.

Esta anormalidade leva a um aumento da velocidade de onda de pulso, a um retorno precoce das ondas de pulso ainda na sístole (seria na diástole?), refletidas da periferia para a aorta ascendente e para o ventrículo esquerdo, aumentando a pressão, o consumo miocárdico de oxigênio. Contrariamente, a pressão arterial diastólica cai, comprometendo a perfusão coronariana.

Estas alterações hemodinâmicas levam a aumento da pós-carga e estudos recentes têm mostrado que tanto o enrijecimento da aorta (pressão de pulso) quanto o reflexo precoce de onda de pulso são marcadores de risco independentes de todas as causas de mortalidade cardiovascular na população geral e em pacientes com doença renal crônica<sup>21</sup>.

O desenvolvimento da doença macrovascular (aterosclerose e arteriosclerose) depende de outros fatores, como alterações do metabolismo mineral, e é responsável pela alta incidência de doença cardíaca isquêmica, hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva, morte súbita e acidente vascular cerebral. Entretanto, apesar da sua importância, não será objeto dessa revisão.

O processo de hipertrofia cardíaca também é caracterizado por um acúmulo exagerado do colágeno no interstício e em volta das artérias e arteríolas coronárias. Assim, na uremia, a hipertrofia de ventrículo esquerdo engloba a presença de fibrose e as alterações microvasculares.

#### **Fibrose intersticial**

O interstício cardíaco, isto é, o espaço entre os miócitos, contém fibroblastos, capilares, vasos linfáticos, terminações nervosas adrenérgicas e matriz extracelular, composta principalmente por colágeno tipos I e III. Os fibro-

blastos cardíacos sintetizam não só as proteínas da matriz extracelular, como também as metaloproteinases responsáveis por sua degradação, fatores de crescimento e citocinas, que, juntos, mantêm a integridade do miocárdio<sup>8</sup>.

Os fibroblastos, quando submetidos a estresse externo, sofrem alteração fenotípica e transformam-se em miofibroblastos, células capazes de expressar vários marcadores de célula muscular lisa e de sintetizar maior quantidade de colágeno. Muitos fatores afetam o fenótipo e a função dos fibroblastos, dentre eles a angiotensina II, fator de crescimento básico do fibroblasto (bFGF/FGF-2), fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), catecolaminas e fator de crescimento insulina-like (IGF-1)<sup>22</sup>.

A fibrose ocorre por aumento desproporcional na síntese e/ou inibição da degradação de proteínas da matriz extracelular no interstício.

A fibrose pode ser classificada em:

**Fibrose reativa** – ocorre precocemente, quando há sobrecarga do trabalho cardíaco.

**Fibrose reparativa** – ocorre associada à necrose de miócitos, reconstituindo o tecido lesado<sup>23</sup>.

Em 1943, Robert Rossle<sup>apud 24</sup> já havia demonstrado a presença de fibrose no coração de pacientes que morriam de uremia. Posteriormente, foi observado que esta fibrose não poderia ser explicada apenas pela hipertensão arterial ou diabetes. E, por meio de métodos não invasivos, foi possível estabelecer uma relação entre a intensidade de fibrose e o tempo de diálise do paciente.

Estudos experimentais revelaram que a fibrose miocárdica ocorre precocemente, após a nefrectomia subtotal e na ausência de necrose de miócitos, ocorrendo, portanto, independente de infarto agudo do miocárdio. Há um aumento da densidade do volume intersticial, embora o volume capilar esteja diminuído.

O depósito de colágeno I associa-se com edema seletivo do núcleo e citoplasma das células intersticiais, já que as células endoteliais permanecem inalteradas. Parece que há uma sinalização, dependente de paratormônio, e específica para o coração<sup>24</sup>.

O acúmulo de colágeno no interstício leva às seguintes alterações:

- Rigidez das paredes ventriculares, prejudicando a contração e o relaxamento dos ventrículos.
- Acúmulo de proteínas na matriz extracelular, separando os miócitos e prejudicando a transmissão elétrica entre eles.
- Redução da densidade do contingente capilar, aumentando a distância da difusão do oxigênio e levando à hipóxia dessas células.

Dessa forma, a fibrose afeta profundamente o metabolismo e o desempenho do miócito, e por fim a função ventricular, predispondo a arritmias<sup>23</sup>.

Na uremia, outros fatores estão envolvidos na gênese da fibrose miocárdica, dentre eles: sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo, paratormônio e hiperfosfatemia, que serão abordados posteriormente.

## Doença microvascular

Os pacientes com doença renal crônica frequentemente apresentam quadro de angina, entretanto, em 30% destes pacientes, não encontramos obstrução de artérias coronárias<sup>25</sup>. Alguns dos fatores que provavelmente estariam envolvidos são:

- Disfunção endotelial com liberação aumentada de endotelina e/ou diminuição da liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio.
- Aumento da resistência extracoronariana secundária à hipertrofia de ventrículo esquerdo.
- Espessamento da parede das artérias intramiocárdicas (diminuindo a reserva de perfusão) e a densidade capilar reduzida<sup>26</sup>.

Tornig *et al* mostraram, em trabalho experimental, que as alterações estruturais que ocorrem nos capilares são independentes da hipertensão arterial<sup>27</sup>.

## OUTROS FATORES ENVOLVIDOS NA REMODELAÇÃO CARDÍACA

### Ativação do sistema neuro-humoral

A remodelação cardíaca está associada com mecanismos de compensação neuro-humoral que possibilita a manutenção da pressão sanguínea e perfusão tecidual. Porém, cronicamente, este processo torna-se patológico, como descrito anteriormente.

### Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Nos pacientes com doença renal crônica, o grau de hipertrofia de ventrículo esquerdo correlaciona-se com a atividade plasmática da renina e concentração de aldosterona. O potencial papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona, na fisiopatologia das alterações miocárdicas nos pacientes em hemodiálise, foi mostrado, em estudos experimentais, usando inibidor da enzima conversora na regressão da hipertrofia e fibrose, independente da ação hipotensora.

O aumento da angiotensina II é decorrente da produção sistêmica e local e exerce múltiplos efeitos pró-fibróticos no tecido cardíaco, induzindo a hiperplasia do fibroblasto, sua diferenciação em miofibroblasto, ativação das vias de síntese de colágeno e inibição das vias de degradação. Além disso, a fibrose parece ser uma resposta à inflamação e ao estresse oxidativo induzidos pela angiotensina II, por meio de sua interação com o receptor tipo I nas células do endotélio vascular<sup>28</sup>.

A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona que contribui para a indução do estresse oxidativo e fenótipos pró-inflamatórios/fibrogênicos. Deve-se destacar a presença frequente de hiperaldosteronismo secundário na insuficiência cardíaca e que o uso da espironolactona reduz a fibrose miocárdica<sup>29,30</sup>.

Outra ação da angiotensina II é aumentar a permeabilidade da artéria coronária, permitindo a difusão de fatores de crescimento no interstício do miocárdio.



### Sistema nervoso simpático

Além do sistema renina-angiotensina-aldosterona, outro importante componente do eixo neuro-humoral que atua no miocárdio é o sistema nervoso simpático, sendo que ambos ativam um ao outro em vários níveis e estão integrados centralmente com as regiões paraventriculares do hipotálamo.

Níveis séricos de norepinefrina elevados (marcador de atividade do sistema nervoso simpático) são encontrados em pacientes com doença renal crônica, mesmo em estágios moderados, e contribuem para o início e progressão da insuficiência cardíaca<sup>31</sup>.

Outros fatores, além do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático, provavelmente têm um papel na remodelação cardíaca:

- Endotelinas, que são peptídeos vasoconstritores potentes.
- Citocinas, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas-1 e 6 estão envolvidos na resposta a várias condições infecciosas e inflamatórias. A elevação do TNF- $\alpha$  tem sido observada em pacientes com insuficiência cardíaca, e parece correlacionar-se com o grau de disfunção miocárdica.
- Bradicina, é um potente vasodilatador, induz à formação de óxido nítrico (NO) e tem atividade antirremodelamento.
- Peptídeos natriuréticos são produzidos em resposta a aumento de volume/pressão intraventricular e produzem vasodilatação, natriurese e efeito antifibrótico (inibem a liberação de renina e aldosterona).

### Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é um termo usado para descrever o desequilíbrio entre a produção de radicais livres de oxigênio e antioxidantes. A ação do estresse oxidativo na função cardiovascular de pacientes com doença renal crônica tem sido bem estudada: aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, promovendo a disfunção endotelial e favorecendo a aterosclerose, antes e principalmente após o início do tratamento dialítico<sup>23</sup>.

Desde 2002, Himmelfarb *et al* já acreditavam que solutos retidos na uremia como  $\beta_2$ -microglobulinemia, produtos finais de glicolização avançada (AGEs), cisteína, homocisteína seriam substratos para esta sobrecarga oxidativa, contribuindo para a pró-aterogenicidade do meio urêmico<sup>32</sup>.

A oxidação exacerbada de lipídios, carboidratos e proteínas agrava-se com a progressão da doença renal crônica, levando a um rápido desenvolvimento da aterosclerose e outras manifestações da doença, como a amiloidose.

No plasma, o mais importante antioxidante circulante, do grupo dos tióis, encontra-se principalmente na molécula da albumina, que também age como proteína de ligação para produtos de oxidação. Isto justifica a correlação que existe entre hipoalbuminemia e mortalidade cardiovascular, significando que um plasma com baixas concentrações de albumina tem sua capacidade antioxidante diminuída.

A lesão vascular promovida pelo estresse oxidativo sugere uma combinação da ação sinérgica entre inflamação e hipoalbuminemia, já que a primeira resulta em compostos oxidantes dos leucócitos, e a segunda, em diminuição da ação dos antioxidantes<sup>33</sup>.

### Inflamação

A inflamação tem uma importante participação na remodelação cardíaca. A sobrecarga de pressão provoca um processo inflamatório perivascular, com transmigração precoce de macrófagos, produção de citocinas, fatores de crescimento (TGF- $\beta$ ), que, induzindo a síntese de colágeno tipos I e III, inicia o processo de fibrose, estendendo-se posteriormente para o interstício<sup>34</sup>.

Na fisiopatologia da doença renal crônica, a ligação entre uremia, inflamação e desnutrição com o aumento das complicações cardiovasculares não é totalmente compreendida.

Entretanto, algumas relações estão bem definidas:

1. A inflamação, documentada pela elevação da proteína C-reativa como resposta da fase aguda, está associada com risco de mortalidade cardiovascular.
2. A hipoalbuminemia, presente em pacientes com doença renal crônica e desnutrição, apesar da interligação com a inflamação, representa um risco cardiovascular independente.
3. Aspectos da terapia dialítica como uso prolongado de cateteres para acesso venoso, de membranas bioincompatíveis, dentre outros, contribuem para a inflamação e risco cardiovascular.

A resposta inflamatória é encontrada em cerca de 30 a 50% dos pacientes na pré-diálise e na diálise. Recentemente, foi demonstrada correlação negativa entre níveis séricos de proteína C-reativa e alfa tocoferol, consistente com a hipótese de que a inflamação diminui os antioxidantes. Esta inter-relação entre estresse oxidativo e inflamação é complexa, podendo o estresse oxidativo atuar como causa ou consequência da inflamação, como por exemplo:

- A proteína C-reativa é marcador indireto da ativação de leucócitos e aumento da produção de oxidantes.
- A hipoalbuminemia aumenta a mortalidade por diminuição das defesas antioxidantes, como citado acima, consequência de um estado de estresse oxidativo aumentado.
- AGEs (produtos avançado de glicação), quando se ligam ao seu receptor (AGER), levam à produção de interleucina-6 pelos monócitos e, indiretamente, ao aumento da síntese de proteína C-reativa pelo fígado. Dessa forma, participam da gênese da inflamação e contribuem para os processos de aterosclerose e fibrose.

Em resumo, na doença renal crônica, parece haver uma ligação fisiopatológica entre inflamação, infecção crônica, desnutrição e aterosclerose acelerada via estresse oxidativo<sup>35</sup>.



## Apoptose

A apoptose é uma forma programada de morte celular, caracterizada pela fragmentação do DNA, condensação da cromatina, levando à formação de núcleos picnóticos e corpos apoptóticos. A mitocôndria induz à morte celular, liberando proteínas pró-apoptóticas no citoplasma, entre elas as caspases.

A hipertrofia miocárdica, independente da etiologia, pode levar à apoptose celular que ativa as vias de sinalização e culmina com o aumento da produção da matriz extracelular, provocando fibrose intersticial. Outros mecanismos que contribuem para o processo de apoptose incluem algumas citocinas, neuro-hormônios (adrenalina, angiotensina II), estiramento mecânico, hipóxia, sobrecarga de cálcio, estresse oxidativo e lesão mitocondrial<sup>36</sup>.

## Distúrbios do metabolismo mineral

Alterações de íons como cálcio e fósforo, de hormônios como paratormônio, calcitriol e, mais recentemente, FGF-23 – com ação fosfatúrica e diminuição da  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  – também contribuem para o desenvolvimento de doença cardiovascular. A hipocalcemia, a hiperfosfatemia e a deficiência de calcitriol, decorrentes da perda de função renal, desencadeiam e perpetuam o hiperparatireoidismo secundário, que acomete cerca de 50% dos pacientes com doença renal crônica<sup>37,38</sup>. Esses distúrbios e medidas terapêuticas (uso de quelantes de fósforo à base de cálcio e de calcitriol em doses farmacológicas) empregadas para corrigi-los favorecem o desenvolvimento de calcificações extraósseas<sup>39</sup>.

Cerca de 60% dos pacientes em diálise apresentam calcificação cardíaca (achados de necropsia). Os depósitos de cálcio são encontrados no sistema de condução, nas válvulas cardíacas, em pequenas artérias, e nas artérias coronárias, levando as anomalias na condução, estenose e/ou refluxo valvular, insuficiência cardíaca congestiva e óbito<sup>40</sup>.

## Hiperfosfatemia

É bem estabelecido o papel da hiperfosfatemia na calcificação vascular, modificando o fenótipo das células musculares lisas em osteoblastos *like*, levando à calcificação da camada média. Este enrijecimento da parede arterial contribui para as alterações hemodinâmicas, encontradas nos pacientes com doença renal crônica, independentes da aterosclerose. O papel da hiperfosfatemia também tem sido bem documentado, em estudos experimentais, na gênese da fibrose miocárdica.

Aproximadamente 70% dos pacientes com doença renal crônica apresentam hiperfosfatemia ( $p > 1,6\text{mmol/L}$ ), decorrente da excreção insuficiente do fósforo absorvido da dieta. Atualmente, a importância do controle do fósforo não se restringe mais a seu papel na patogênese do hiperparatireoidismo secundário, mas também ao risco de mortalidade cardiovascular (fósforo sérico  $> 5,5\text{mg/dL}$ )<sup>41,42</sup>.

## Hiperparatireoidismo secundário

O excesso de paratormônio aumenta a concentração de cálcio nos miócitos e células musculares lisas, contribui para a hipertensão arterial, aumenta a contratilidade cardíaca, a massa do ventrículo esquerdo (hipertrofia do miócito e fibrose intersticial), acelera a aterosclerose e favorece as calcificações miocárdica e valvar.

O paratormônio tem importante papel na hipertrofia de miócitos, tanto em indivíduos saudáveis quanto em portadores de doença renal crônica, não relacionado à hipertensão arterial. Sabe-se que o paratormônio favorece o processo de fibrose, independente da calcemia e alterações hemodinâmicas, ativando seletivamente os fibroblastos cardíacos. Acredita-se que o paratormônio tenha um papel permissivo na secreção de aldosterona. Entretanto, isto só ocorre na uremia, visto que em casos de hiperparatireoidismo primário não há relatos de fibrose miocárdica<sup>24,43</sup>.

Na uremia, entre os fatores que contribuem para a aterosclerose e a isquemia, encontra-se o excesso de paratormônio, que também influencia o metabolismo lipídico e a intolerância à glicose. O paratormônio pode alterar a função das células musculares lisas dos vasos, aumentando o tônus vascular por meio da elevação do cálcio citoplasmático. Amann *et al* mostraram diminuição da densidade capilar miocárdica, favorecendo a isquemia, não relacionada à hipertensão arterial e reversível após paratireoidectomia<sup>4</sup>.

A vitamina D desempenha inúmeras funções no organismo, além de regular o metabolismo do cálcio e do fósforo. O paciente com doença renal crônica geralmente apresenta níveis séricos diminuídos tanto de calcitriol quanto de  $25(\text{OH})$  vitamina D.

O calcitriol desempenha um papel importante na fisiopatologia da doença cardiovascular, uma vez que<sup>44,45</sup>:

1. Regula a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e, portanto, a pressão arterial e o processo de fibrose.
2. Atua no ciclo celular, inibindo a transcrição gênica de fatores de crescimento, promovendo a diferenciação celular e retardando a proliferação celular.
3. Regula a aterogênese, atuando na intolerância à glicose, resistência insulínica e metabolismo lipídico.
4. Melhora a função endotelial estimulando a secreção de prostaciclina pelas células musculares lisas e participando da regulação do óxido nítrico.

## CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Resumindo, as alterações que ocorrem no miocárdio levam a um progressivo efeito deletério na contratilidade, disfunção sistólica e diastólica e, finalmente, à miocardiopatia dilatada diastólica e/ou sistólica e insuficiência cardíaca congestiva. A fibrose intersticial é responsável por alterações na condução elétrica do coração, favorecendo arritmias ventriculares e morte súbita.

Recentemente, Glasscock *et al*, em elegante revisão sobre hipertrofia de ventrículo esquerdo na doença renal crônica, mostraram a importância do aumento da massa

do ventrículo esquerdo, fibrose miocárdica e alterações capilares na participação da morte súbita<sup>46</sup>. Destacaram o estudo 4D (testou o efeito da atorvastatina diminuindo o LDL-colesterol em pacientes diabéticos em hemodiálise), em que 60% das mortes cardiovasculares foram por morte súbita e 15% por infarto agudo do miocárdio<sup>47</sup>, e o estudo AURORA (rosuvastatina na doença renal crônica)<sup>48</sup>, com resultados semelhantes. Provavelmente, uma das razões pelas quais a redução de LDL-colesterol não teve um impacto significativo na mortalidade por todas as causas seja a importância desses outros fatores, além da doença obstrutiva coronariana.

No que se refere à modalidade dialítica, vale lembrar que no início da terapia dialítica a incidência de morte súbita é 50% maior nos pacientes em hemodiálise, comparado aos pacientes em diálise peritoneal. Essa diferença desaparece após dois anos.

O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva é importante nestes pacientes, visto que é um preditor independente de mortalidade, embora a interpretação dos sinais e sintomas seja um desafio na prática clínica.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO ESQUERDO

O eletrocardiograma foi o primeiro exame não invasivo usado para avaliar a hipertrofia de ventrículo esquerdo, mas é de baixa sensibilidade, assim como a radiografia de tórax.

A ressonância magnética é considerada o *gold standard*, visto que permite analisar massa, volume, função e padrão geométrico (concêntrico, excêntrico ou assimétrico) da hipertrofia de ventrículo esquerdo. Além disso, é capaz de avaliar fibrose miocárdica, importante preditor de risco de morte súbita. Porém, o uso de contraste gadolínio deve ser evitado pelo risco de fibrose nefrogênica, além disso, a ressonância magnética é pouco acessível, de alto custo.

A cinetomografia computadorizada é semelhante à ressonância magnética, quantifica cálcio e estenose de artérias coronarianas, mas também tem sua viabilidade reduzida.

O ecocardiograma é o método mais usado, apesar de suas limitações para determinar e quantificar hipertrofia de ventrículo esquerdo, como superestimação da massa e avaliação das alterações pós-diálise. Dessa forma, recomenda-se que seja feito no intervalo interdialítico, entre 12 e 18 horas após a última sessão. Recentemente, estabeleceu-se como valores normais de massa de ventrículo esquerdo menor que 45g/m<sup>2</sup> para mulheres e menor que 49g/m<sup>2</sup> para homens<sup>49</sup>.

As técnicas modo-M, bi (2D) e tridimensional (3D) têm sido utilizadas, mas o ecocardiograma em 3D mostrou ter acurácia superior, semelhante à ressonância magnética.

Alguns marcadores séricos de risco cardiovascular na doença renal crônica têm sido descritos, como troponina T e NT-pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-pró-BNP), que poderiam ser usados como testes adicionais ao ecocardiografia<sup>46</sup>.

## ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE E PREVENÇÃO DA HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO ESQUERDO

O manejo da miocardiopatia urêmica, enfocando principalmente a hipertrofia de ventrículo esquerdo, baseia-se em dados observacionais, experiência pessoal e opiniões de *experts*, faltando estudos “baseados em evidências”. Consideramos importante o conjunto das seguintes condutas:

**Ingestão de sódio e água** – controle rigoroso do volume extracelular e intravascular, diminuindo o ganho de peso interdialítico (dependente da adesão do paciente).

**Anemia** – a correção da anemia com eritropoietina e a manutenção dos estoques de ferro, com o uso regular de pequenas e individualizadas doses de ferro parenteral, é benéfica para a hipertrofia de ventrículo esquerdo. Manter a hemoglobina em torno de 12mg/dL.

**Pressão arterial** – além de manter os níveis pressóricos adequados, dar preferência ao uso de inibidores da enzima conversora e bloqueadores dos receptores de angiotensina, que têm efeito benéfico na hipertrofia de ventrículo esquerdo e, especialmente, nos casos de insuficiência cardíaca.

**Metabolismo mineral** – a correção da deficiência do ventrículo direito, hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo seguramente contribui para diminuir a progressão e, eventualmente, regredir a hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Na doença renal crônica, para manter uma remodelação óssea adequada, preconiza-se que os valores de paratormônio sejam mantidos entre 150 e 300pg/mL. Entretanto, para o sistema cardiovascular, talvez valores próximos do limite inferior sejam mais benéficos, evitando complicações cardiovasculares.

Os níveis de fósforo devem ser mantidos entre 4,5 e 5,5mg/dL e os níveis de 25(OH)<sub>2</sub>-D, ergocalciferol, acima de 30nmol/L<sup>50</sup>.

**Prescrição de diálise** – estudos observacionais mostram que sessões de hemodiálise, mais frequentes ou longas, estão associadas com menor prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo e, provavelmente, sejam mais eficazes<sup>51</sup>. Até o momento, não existe um consenso quanto ao melhor esquema dialítico para evitar ou melhorar a hipertrofia de ventrículo esquerdo.

O uso de membranas de alto fluxo parece estar relacionado à melhor sobrevida dos pacientes, quando comparado com as de baixo fluxo.

**Prevenção de morte súbita** – sendo a principal causa de morte cardiovascular na doença renal crônica, sua prevenção é de extrema importância, mas, novamente, não temos estudos que definam uma conduta única. O carvedilol, um betabloqueador cardiosseletivo, tem sido usado em pacientes com miocardiopatia dilatada e parece diminuir o risco de morte súbita<sup>6</sup>.

**Exames de imagem** – controle da hipertrofia de ventrículo esquerdo a cada 12-18m (ecocardiograma e ressonância magnética).

**Transplante renal** – o restabelecimento da função renal causa redução significativa da hipertrofia de ventrículo esquerdo, após nove meses, confirmando a importância dos fatores relacionados a uremia na sua patogênese<sup>52</sup>.

## NOVO DESAFIO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: MIOCARDIOPATIA

Considerando que o objetivo final de nossas pesquisas, tratamentos ou intervenções é diminuir a mortalidade nos pacientes com doença renal crônica, vimos que um novo enfoque deve ser direcionado para o controle e prevenção da hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-2047.
2. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA *et al.* The severe cardio-renal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005; 26: 11-27.
3. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report. <http://www.usras.org/adr.htm>
4. Amann K, Törnig J, Kugel B *et al.* Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 1296-1301.
5. Amann K, Ritz E. Microvascular disease- the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1493-1503.
6. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S192-S200.
7. Cohn JN. Cardiac remodeling: basic aspects. [http://www.uprodata-reonline.com/utd/content/topic.do?topicKey = hrt\\_fail/18875-&selectedTitle = 2-59&source = search\\_result](http://www.uprodata-reonline.com/utd/content/topic.do?topicKey = hrt_fail/18875-&selectedTitle = 2-59&source = search_result)
8. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
9. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
10. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE *et al.* Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 998-1006.
11. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV *et al.* Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 153-167.
12. Russell B, Motlagh D, Ashley W. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1127-1132.
13. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83: 13-25.
14. Demuth K, Blacher J, Guerin AP *et al.* Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 375-383.
15. Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC *et al.* Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981; 3: 327-332.
16. Fagugli RM, Reboli G, Quintaliani G *et al.* Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371-376.
17. London GM, Marchais SJ, Guérin AP *et al.* Cardiovascular function in hemodialysis patients. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1991; 20: 249-273.
18. Tozawa M, Iseki K, Iseki C *et al.* Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 717-726.
19. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM *et al.* Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71: 1262-1270.
20. Rostand SG, Druke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-392.
21. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
22. Díez J, Gonzalez A, Lopez B *et al.* Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nature* 2005; 2: 209-216.
23. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008; 21: 308-318.
24. Amann K, Ritz E, Wiest G *et al.* A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814-1819.
25. Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM *et al.* Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; 75(1 Pt 2): 119-125.
26. Amann K, Törnig J, Flechtenmacher CH *et al.* Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043-2048.
27. Törnig J, Amann K, Ritz E *et al.* Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moxonidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 667-675.
28. Tokuda K, Kai H, Kuwahara F *et al.* Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension* 2004; 43: 499-503.
29. Sun Y, Zhang J, Lu I, Chen SS *et al.* Aldosterone-induced inflammation in the rat heart. Role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002; 161: 1773-1781.
30. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
31. Despas F, Detis N, Dumonteil N *et al.* Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 2009; 27: 1849-1854.
32. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA *et al.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-1538.
33. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 139-148.
34. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K *et al.* Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005; 28: 483-490.
35. Massy ZA, Stenvinkel P, Druke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2009; 22: 405-408.
36. Van Empel VPM, Bertrand ATA, Hofstra L *et al.* Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 21-29.
37. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM *et al.* Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 2237-2244.
38. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livini N *et al.* Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-1793.
39. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD *et al.* Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977; 86: 403-424.
40. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A *et al.* Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of Ca phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-2040.
41. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999; 73: S14-S19.



42. Giachelli CM, Speer MY, Li X *et al.* Regulation of vascular calcifications. Roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005; **96**: 717-722.
43. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J *et al.* Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; **24**: 2054-2060.
44. Li YC. Vitamin D regulation of the rennin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; **88**: 327-331.
45. London GM, Guérin 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.
46. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**(Suppl 1): S79-S91.
47. Wanner C, Krane V. Lessons learnt from the 4D trial. *Nephrol Ther* 2006; **2**: 3-7.
48. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1395-1407.
49. Lang RM, Bierig M, Devereux RB *et al.* Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 1440-1463.
50. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**(3 Suppl): S1-S170.
51. Ly J, Chan CT. Impact of augmenting dialysis frequency and duration on cardiovascular function. *ASAIO J* 2006; **52**: e11-e14.
52. Bignelli AT, Barberato SH, Aveles P *et al.* The impact of living donor kidney transplantation on markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Blood Purif* 2007; **25**: 233-241.

## TRATAMENTO CONSERVADOR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ESTÁGIOS II A IV

Rejane de Paula Meneses Bernardes  
Emmanuela Bortoletto Santos dos Reis



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo<sup>1,2</sup>. Segundo dados do relatório anual do *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS), em 2008, 104 novas crianças e adultos jovens com idade inferior a 20 anos foram acrescentados aos 7.037 com taxa de filtração glomerular menor que 75mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal<sup>3</sup>. Não temos no Brasil um registro obrigatório dos pacientes em terapia pré-dialítica, porém podemos ter uma ideia da casuística pelo censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Em 2008, o censo recebeu a colaboração de 310 unidades renais das 684 ativas e cadastradas. Foram registrados 41.611 pacientes em terapia renal substitutiva e, destes, 1,6% tinham menos de 20 anos de idade<sup>4</sup>. Os gastos com os programas de diálise e transplante renal em nosso país situam-se em torno de 1,4 bilhões de reais ao ano<sup>1</sup>.

A doença renal crônica é definida, conforme recomendação da *National Kidney Foundation's Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/DOQI), como sendo a instituição de lesão renal por um período maior que três meses, com presença de alteração funcional ou estrutural dos rins, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular e presença de uma ou mais das seguintes alterações: anormalidades na composição sanguínea ou urinária, nos exames de imagem do trato urinário e na biópsia renal. Crianças maiores de 2 anos são consideradas portadoras de doença renal crônica quando sua taxa de filtração glomerular se encontra abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, por mais de três meses, mesmo sem as alterações supracitadas. Os pacientes menores de 2 anos

não são inclusos nesta definição, pois a taxa de filtração glomerular encontra-se naturalmente menor nesta faixa etária<sup>5-7</sup>. A doença renal crônica caracteriza-se pela perda progressiva, em geral lenta, da capacidade de filtração glomerular com falência das demais funções fundamentais do rim, como regulação dos equilíbrios hidroeletrólítico e acidobásico, produção de eritropoetina, 1,25-dihidroxitamina D e renina, além de sua participação no metabolismo da insulina<sup>8</sup>.

A classificação da doença renal crônica depende das manifestações clínico-laboratoriais e do cálculo da taxa de filtração glomerular pela fórmula de Schwartz, em crianças. O estágio 0 caracteriza-se por pacientes sem doença renal (taxa de filtração glomerular > 90mL/min/1,73m<sup>2</sup>), porém com fator de risco para seu desenvolvimento, por exemplo hipertensão arterial sistêmica ou *diabetes mellitus*. O estágio I corresponde às fases iniciais da lesão renal, com taxa de filtração glomerular preservada > 90mL/min/1,73m<sup>2</sup>. No estágio II ou fase da insuficiência renal funcional ou leve, a taxa de filtração glomerular encontra-se entre 60 e 89mL/min/1,73m<sup>2</sup> e os níveis de ureia e creatinina são normais. O paciente não apresenta sintomas ou sinais clínicos importantes da doença, sendo possível sua identificação apenas com métodos precisos de avaliação da função renal. No estágio III ou fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada, a taxa de filtração glomerular está entre 30 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Nessa fase, os pacientes apresentam quadro clínico geralmente relacionado à doença de base e laboratorialmente a ureia e a creatinina plasmáticas se encontram elevadas. O estágio IV ou fase da insuficiência renal clínica ou grave, a taxa de filtração glomerular está entre 15 e 29mL/min/1,73m<sup>2</sup> e o paciente já se

ressente dos sinais e sintomas da uremia. O estágio V ou fase da insuficiência renal terminal, quando a taxa de filtração glomerular se encontra abaixo de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sendo necessária a terapia renal substitutiva, como hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal<sup>1,5-7</sup>.

Na infância, as causas de doença renal crônica, diferem das relatadas no adulto, cujas etiologias mais frequentes são a hipertensão arterial sistêmica e o *diabetes mellitus*, enquanto nos pacientes pediátricos temos como causas: hipoplasia/displasia renal, nefropatias hereditárias, uropatias e glomerulopatias. As duas últimas são responsáveis por quase 60% dos casos de falência renal nas crianças e adolescentes<sup>3,6,9,10</sup>.

Quando as complicações inerentes à queda da função renal podem ser controladas com medicamentos e dieta, está indicado o tratamento conservador<sup>11,12</sup>. Tal forma de manejo visa ao acompanhamento regular dos pacientes renais crônicos com taxa de filtração glomerular inferior a 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, para determinar a etiologia, intervir para retardar a progressão da doença, prevenir as complicações e modificar as comorbidades comuns a estes pacientes<sup>11,12</sup>, além de preparar estas crianças para as terapias renais substitutivas<sup>13</sup>.

Cada rim é formado por aproximadamente um milhão de néfrons, suas unidades morfofuncionais. O néfron é dividido em corpúsculo, constituído pela cápsula glomerular ou de Bowman, pelo glomérulo e túbulos renais proximal, alça de Henle, distal e coletor. Pela arteríola aferente ocorre a entrada do sangue que será filtrado pelas camadas celulares (endotelial, mesangial, epitelial e membrana basal) do glomérulo. O filtrado glomerular passa em seguida para o sistema tubular, local de reabsorção e secreção de água e eletrólitos, e formação final da urina<sup>14-16</sup>.

Na tentativa de manter a homeostase do organismo, o rim sofre algumas adaptações diante da doença renal crônica, conforme a hipótese do néfron intato de Bricker<sup>17</sup>. À medida que existe a progressão da lesão renal, os néfrons normais são lesados e os que não os são, hipertrofiam-se e hiperplasmam. O organismo sofre as consequências desta compensação, pois determinadas funções são mantidas normais à custa da alteração de outras<sup>5,6,11,12,17</sup>. Para o glomérulo, as adaptações sofridas são a hiperfiltração, a hipertensão e a hipertrofia. A hiperfiltração resulta do aumento da produção de prostaglandinas, levando à dilatação da arteríola aferente. A produção de angiotensina II desencadeia a vasoconstrição da arteríola eferente e consequente hipertensão arterial. O aumento na produção local de fator de crescimento tecidual, semelhante à insulina (IGF), leva à hipertrofia do glomérulo<sup>12,18,19</sup>. Essas adaptações causam proteinúria e a fibrose tubulointerstitial perpetua a doença renal crônica<sup>12</sup>. Neste processo de remodelação, tem-se demonstrado a eficácia do uso de medicamentos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou os bloqueadores de canal de cálcio<sup>12,20-22</sup>.

Os túbulos renais também sofrem adaptações à doença renal crônica com dificuldade em manter a os-

molaridade e diluição urinária, desequilíbrio hidroeletrólítico (sódio e água), acúmulo sérico de fosfatos, hipercalemia, acidose metabólica e anemia. A alteração de osmolaridade da urina é o resultado das modificações anatômicas da insuficiência renal, principalmente a fibrose, que leva ao desequilíbrio do mecanismo de contracorrente com incapacidade da concentração urinária, tornando-a semelhante à do sangue (isostenúria). Por isso os pacientes renais crônicos expostos a grandes períodos de restrição hídrica podem evoluir com desidratação hipertônica. O mecanismo de diluição urinária também se encontra deficiente, pois a quantidade de água livre que os rins conseguem eliminar depende do fluxo intratubular, principalmente na alça ascendente de Henle. Sendo assim, pequenos aumentos na ingestão de água podem causar intoxicação hídrica, resultando em hipertensão arterial sistêmica e edema<sup>11,23</sup>.

À medida que piora a função dos rins, ocorre o aumento da fração de excreção de sódio pelas porções distais dos néfrons e a perda da capacidade de adaptação rápida à sobrecarga deste íon. Em indivíduos normais, perante o excesso de sódio, há expansão do volume extracelular e maior liberação do hormônio natriurético atrial, cuja atividade resulta no aumento na taxa de filtração e restauração da homeostase no balanço de sal e água. Nos pacientes renais crônicos, principalmente os uropatas, por serem poliúricos, tendem a desenvolver hiponatremia e contrair o volume extracelular, necessitando de reposição de 1 a 5 mEq/kg/dia de sódio<sup>11,23</sup>.

Outra alteração existente é a diminuição da excreção de potássio pelos túbulos distais e o aumento da sua excreção pelo epitélio colônico. Os nefropatas por doença obstrutiva sem suplementação de sal podem apresentar hiporreninemia e hipoaldosteronemia, resultando em diminuição da atividade da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> e, consequentemente, em acúmulo plasmático de potássio<sup>11,23</sup>.

A acidose metabólica é outra consequência das alterações encontradas na doença renal crônica, por reabsorção deficiente de bicarbonato pelos túbulos proximais e pela diminuição na produção de amônio pelos néfrons remanescentes. Na tentativa de compensar a acidose, um sistema-tampão é ativado, neutralizando os íons H<sup>+</sup> com o carbonato ósseo<sup>23</sup>.

Das alterações sofridas pelos túbulos renais, talvez o distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica desempenhe o papel principal na morbimortalidade dessas crianças, pois o aparecimento das calcificações extraósseas predispõem ao alto índice de doença cardiovascular<sup>2</sup>. A fisiopatologia do distúrbio mineral e ósseo-doença renal crônica caracteriza-se pela hiperfosfatemia e acúmulo intracelular de fósforo, o qual inibe a ação da enzima 1-alfa-hidroxilase, responsável pela transformação da 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25 (OH)D<sub>3</sub>] em 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] ou calcitriol. A redução sérica de vitamina D ativada promove a diminuição da absorção intestinal de cálcio e consequente hipocalcemia. A hipocalcemia associada à hiperfosfatemia e a deficiência de vitamina D agem direta ou indiretamente,



inibindo os receptores de cálcio e vitamina D das glândulas paratireoides, promovendo o aumento da produção de paratormônio<sup>25,27</sup>. A hiperplasia das glândulas paratireoides, os elevados níveis séricos de paratormônio e a doença óssea de alto remanejamento ósseo (osteíte fibrosa) caracterizam o hiperparatireoidismo secundário<sup>24</sup>. Recentemente, acredita-se que o fator fosfatúrico, ou seja, o fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23), o qual é produzido pelos ossos, atue também na supressão da produção de calcitriol e, de forma redundante, também estimule a produção de paratormônio, alimentando a cascata hormonal reguladora do metabolismo ósseo<sup>2,25-27</sup>. Dieta restrita em fósforo, quelantes de fósforo à base ou não de cálcio, suplementação de cálcio e vitamina D ativamente podem inibir o avanço para as deformidades ósseas e diminuir o risco de doença cardiovascular. Nos pacientes em tratamento conservador, podemos usar dessas medidas terapêuticas para evitar o agravamento da distúrbio mineral e ósseo-doença renal crônica<sup>2</sup>.

A anemia normocítica normocrômica também resulta das alterações tubulares da doença renal crônica decorrente da diminuição de eritropoetina produzida pelas células endoteliais dos capilares peritubulares<sup>11,28-30</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a presença de níveis de hemoglobina menor que 11g/dL em crianças de 6 meses a 6 anos e menor que 12g/dL na faixa etária dos 6 aos 14 anos<sup>31</sup>. Outras causas de anemia não relacionadas às alterações tubulares no paciente renal crônico são a deficiência de ferro (pela hiporexia e pela absorção inadequada de ferro pelo uso crônico de medicamentos), dos folatos e da vitamina B<sub>12</sub>, a inflamação, as infecções, a redução da sobrevivência das hemácias pela uremia, perdas sanguíneas gastrointestinais, inibição da medula óssea pelo hiperparatireoidismo e pela intoxicação por alumínio<sup>11,28-30</sup>. Antes de iniciar a terapia de reposição com eritropoetina recombinada humana (ERHu), é necessário investigar as demais causas de anemia e instituir o tratamento adequado para sua correção. Os tratamentos disponíveis são: ferro por via intravenosa, reposição de ferro por via oral, reposição de ácido fólico ou vitamina B<sub>12</sub>, uso de anti-helmínticos, entre outros.

As consequências da falência renal não se limitam às adaptações glomerulares e tubulares. Com o declínio da função renal, ocorre alteração no metabolismo da glicose e insulina, resultando em aumento da morbimortalidade desses pacientes. Normalmente, as células betapancreáticas produzem insulina em resposta ao aumento do cálcio citosólico, sendo tal produção reduzida pela metade em sua passagem hepática e a quantidade remanescente age nas células dos tecidos musculoesquelético e adiposo. Na doença renal crônica ocorre aumento da resistência periférica à insulina e diminuição de sua excreção renal e metabolismo hepático, com consequente aumento sérico. A hiperinsulinemia provoca o aumento da gliconeogênese pelo fígado, diminuição do tônus muscular arterial com redução do fluxo sanguíneo arteriolar, aumento da proteólise e lipólise, diminuição da

absorção de aminoácidos pelos tecidos, diminuição da translocação de potássio para o espaço intracelular, estímulo à produção de triglicerídeos, diminuição da produção de HDL-colesterol e redução no armazenamento intracelular da glicose no tecido adiposo. Tais alterações metabólicas contribuem para o aumento do risco cardiovascular nestes pacientes, além dos inerentes à doença renal crônica – distúrbio mineral e ósseo<sup>11,32</sup>.

O perfil proteico também está alterado devido à síntese diminuída e ao aumento da degradação de proteínas musculares. Tal fato se deve a ingestão inadequada, uremia, depleção crônica de sal, anormalidades hormonais (hiperinsulinemia e hiperparatireoidismo) e acidose metabólica<sup>11</sup>.

Muito embora todas as alterações metabólicas anteriormente descritas se encontrem na maioria dos pacientes renais crônicos, existem variáveis independentes que podem acelerar o curso da perda da função renal, tais como doença de base (glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva e doença policística renal), sexo (masculino), raça (negros), obesidade e hiperlipidemia progressa<sup>12</sup>.

Quanto ao desenvolvimento pondoestatural, podemos delimitar vários fatores que interagem para um déficit acentuado nos pacientes renais crônicos, como, por exemplo, hiperparatireoidismo, idade da lesão renal, desnutrição, acidose metabólica, anemia e alteração do eixo hormônio do crescimento (GH)/(IGF-1 – fator do crescimento semelhante à insulina)<sup>8,11</sup>.

Outra alteração que influi no prognóstico dos pacientes renais crônicos é a alteração do sistema imunológico. A perda urinária de imunoglobulinas, função alterada de granulócitos e macrófagos, imunidade mediada por célula-T ineficiente, resulta na menor capacidade de resposta imune primária. Há também diminuição aparente da migração de polimorfonucleares aos tecidos lesados em pacientes com acidose metabólica. É fundamental implantar corretamente o calendário de vacinas-padrão e de outras que são indicadas para pacientes imunodeprimidos (varicela, pneumocócica e influenza), não havendo contraindicação para os vários tipos disponíveis (celular, acelular, vírus vivos atenuados)<sup>33,34</sup>.

Uma análise evolutiva foi realizada em 70 crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica estágios II a IV em tratamento conservador no Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, com revisão de prontuários de 1988 a 2008. Trinta eram do sexo feminino, e 40, do sexo masculino. As uropatias obstrutivas foram a causa de doença renal crônica em 74% dos casos – principalmente válvula de uretra posterior e disfunções vesicais neurogênicas, que totalizam 65% da amostra (Tabela 50.1).

No início do tratamento conservador, 13 pacientes (18%) apresentavam doença renal crônica no estágio II; 44 (63%), no estágio III; 9 (13%), no estágio IV; e 4 (6%), no estágio V. Entre os 70 pacientes, a taxa de filtração glomerular média inicial era de  $43 \pm 18 \text{ mL/min/1,73m}^2$  e após  $6,32 \pm 4,8$  anos de acompanhamento pelo nefrologista pediátrico era de  $45 \pm 19 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (Fig. 50.1).

Tabela 50.1 – Causas de doença renal crônica em crianças (n = 70).

<b>Uropatias</b>	52
Válvula de uretra posterior	17
Refluxo vesicoureteral	10
Disfunções vesicais neurogênicas	17
Disfunção miccional	03
Estenose da junção ureteropélvica	03
Estenose da junção ureterovesical	02
<b>Glomerulopatias</b>	06
Glomerulosclerose segmentar focal	03
Síndrome hemoliticourêmica	01
Glomerulonefrite	01
Púrpura de Henoch-Schönlein	01
<b>Nefropatias hereditárias</b>	08
Síndrome de Fanconi	01
Síndrome de Bartter	01
Rim policístico infantil	01
Rim policístico tipo adulto	03
Acidemia metilmalônica	01
Acidose tubular distal	01
<b>Displasia/hipoplasia renal</b>	00
<b>Causas menos prevalentes</b>	04
Insuficiência renal crônica indeterminada	01
Insuficiência renal aguda indeterminada	01
Traumatismo	01
Necrose tubular aguda	01
<b>Total</b>	70

Em relação à evolução da função renal, 28% dos pacientes (n = 20) apresentaram aumento da taxa de filtração glomerular (Tabela 50.2), 26% (n = 18) apresentaram redução da taxa de filtração glomerular (Tabela 50.3) e em 46% (n = 32) houve estabilização da taxa de filtração glomerular (Tabela 50.4).

A evolução da função renal avaliada pelo gráfico de progressão da doença renal crônica (1/creatinina) permite prever o início da terapia renal substitutiva nos pacientes em tratamento conservador, tornando possível programar a confecção de fístulas arteriovenosas, a seleção de prováveis doadores renais para transplante pré-empitivo, conscientização da família e do próprio paciente, entre outras medidas preparatórias (Fig. 50.2).

Entre os 70 pacientes, na maioria portadores de uropatias (n = 52), os seguintes procedimentos cirúrgicos foram realizados: 18 condutos para cateterismo, 12 ampliações vesicais, 1 reconstrução vesical, 16 nefrectomias unilaterais, 14 ressecções de válvula de uretra posterior, 17 reimplantes vesicoureterais, 7 vesicostomias, 2 pielloplastias. Vinte e três pacientes realizaram fístula arteriovenosa, 4 casos não funcionantes.

Entre os pacientes uropatas: 39 apresentavam dilatação pielocalicinal – 26 bilaterais, 14 alterações vesicais como bexiga trabeculada, ampliada, espessa e de grande capacidade, 31 tinham refluxo vesicoureteral –, 68% graus IV e V, 26 pacientes apresentavam bexiga hiperativa e um total de 25 pacientes usavam de anticolinérgicos. Vinte e cinco pacientes realizaram cateterismo vesical intermitente – 13 por meio do conduto (Mitrofanoff). De 43 pacientes com relato de infecção do trato urinário, 36 usavam antibióticos de forma profilática.

O achado radiológico de osteopenia foi relatado em 24 pacientes e, destes, apenas 4 tiveram confirmação pela densitometria óssea (16%) e 1 caso foi classificado como osteoporose. A média da relação cálcio x fósforo foi de  $44,0 \pm 8,5 \text{mg}^2/\text{dL}^2$ . Vinte e um pacientes usavam vitamina D<sub>3</sub> ativa, e 13, calcitriol. A dose média prescrita de carbonato de cálcio foi de  $3,89 \pm 2,99 \text{g}/\text{dia}$ .

O uso de bicarbonato de sódio para a profilaxia ou tratamento de acidose metabólica foi indicado em 38 pacientes (54%) na dose média diária de  $4,7 \text{g} (\pm 4,56)$ .

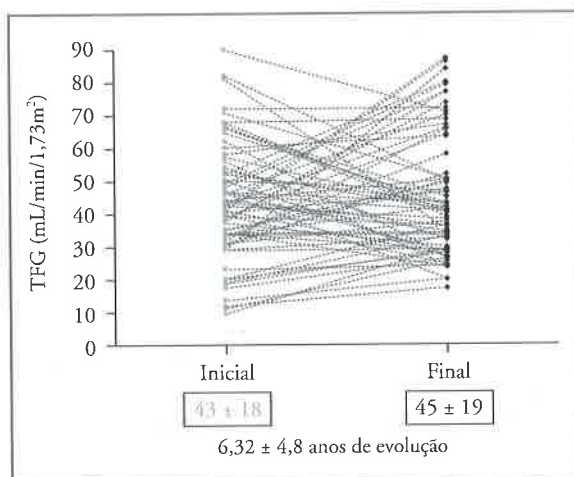


Figura 50.1 – Evolução da taxa de filtração glomerular (TFG), n = 70).

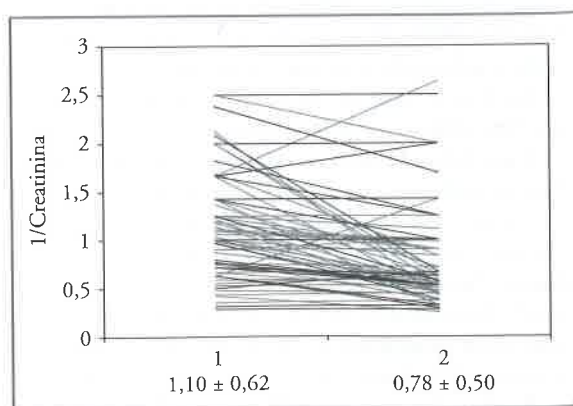


Figura 50.2 – Relação 1/creatinina: início e final do estudo.

Tabela 50.2 – Aumento da taxa de filtração glomerular (TFG).

Número	TGF inicial (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	TGF final (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Tempo evolução (anos)
4	11,46 ± 1,66 estágio V	23,09 ± 5,47 estágio IV	10,12 ± 4,84
3	22,68 ± 5,52 estágio IV	34,02 ± 2,24 estágio III	7,40 ± 3,66
1	29 estágio IV	84 estágio II	8,51
12	43,77 ± 7,20 estágio III	74,42 ± 8,01 estágio II	7,07 ± 5,24

Tabela 50.3 – Redução da taxa de filtração glomerular (TFG).

Número	TGF inicial (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	TGF final (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Tempo evolução (anos)
9	42,82 ± 7,55 estágio III	25,80 ± 3,04 estágio IV	9,73 ± 6,87
1	62,15 estágio II	26,5 estágio IV	1,24
8	70,58 ± 6,97 estágio II	43,10 ± 5,33 estágio III	4,20 ± 3,09

Tabela 50.4 – Estabilização da taxa de filtração glomerular (TFG).

Número	TGF inicial (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	TGF final (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Tempo evolução (anos)
5	21,55 ± 4,57 estágio IV	27,27 ± 2,14 estágio IV	4,43 ± 4,44
23	41,04 ± 8,35 estágio III	42,08 ± 6,97 estágio III	5,08 ± 3,40
4	62,44 ± 6,42 estágio II	68,77 ± 3,77 estágio II	6,24 ± 6,42

A anemia foi encontrada em 27 pacientes (38,5%), sendo que 32 usavam sulfato ferroso em uma dose média de 3,39 ± 1,47mg/kg/dia, 21 pacientes foram em algum momento submetidos a uma transfusão de concentrado de hemácias e 5 pacientes usavam eritropoetina recombinada humana.

Hipertensão arterial estava presente em 41 pacientes (58,5%) da amostra, sendo que apresentavam taxa de filtração glomerular média inicial e final de 42,4 ± 17,0 e 41,8 ± 17,9mL/min/1,73m<sup>2</sup>, com tempo de acompanhamento médio de 6,9 ± 4,9 anos e utilização de 1,65 ± 0,88 anti-hipertensivos (Fig. 50.3A e 50.3B).

Todos os pacientes tinham quadro de vacinação básica completo. Não havia relato no prontuário de situação de reforço para hepatite B em 23 pacientes, em 25 para *H. influenzae* e em 26 para vacina antipneumocócica. Quarenta pacientes tinham quadro vacinal completo e todas as outras vacinas mencionadas. Cinquenta e seis pacientes têm ou registro de sorologia negativa para HBsAg; 49, de sorologia positiva para anti-HBsAg (vacina); 9, de sorologia negativa para anti-HBsAg; 58, de

que tinham sorologia negativa para hepatite do vírus C (HCV); 57, de sorologia negativa para HIV; nenhum com sorologia positiva para hepatite B ou HCV; e 1 com sorologia positiva para HIV. A sorologia anti-IgG para varicela foi positiva (vacina) em 35 pacientes, e entre 44 com registro, 1 paciente tinha história mórbida de varicela e 8 são negativos.

A análise da situação ponderal foi aplicada em 67 casos. Trinta e seis pacientes (54%) tinham z-score médio de estatura/idade de -2,10 ± 2,13 desvio padrão, 44 pacientes (65%) tinham z-score médio de peso/idade de -1,69 ± 2,09. O peso/estatura foi calculado em 59 crianças, e 15 apresentavam alteração deste parâmetro, mas a média foi 1,23 ± 0,3 desvio padrão.

A progressão da doença renal crônica caracteriza-se pela perda permanente da função renal reconhecida na prática clínica pelos níveis elevados da creatinina plasmática. Estes níveis podem permanecer invariáveis por longos períodos e a doença renal crônica estabilizar. No entanto, se ocorre alteração significativa e persistente da função renal, geralmente há progressão da lesão, mesmo



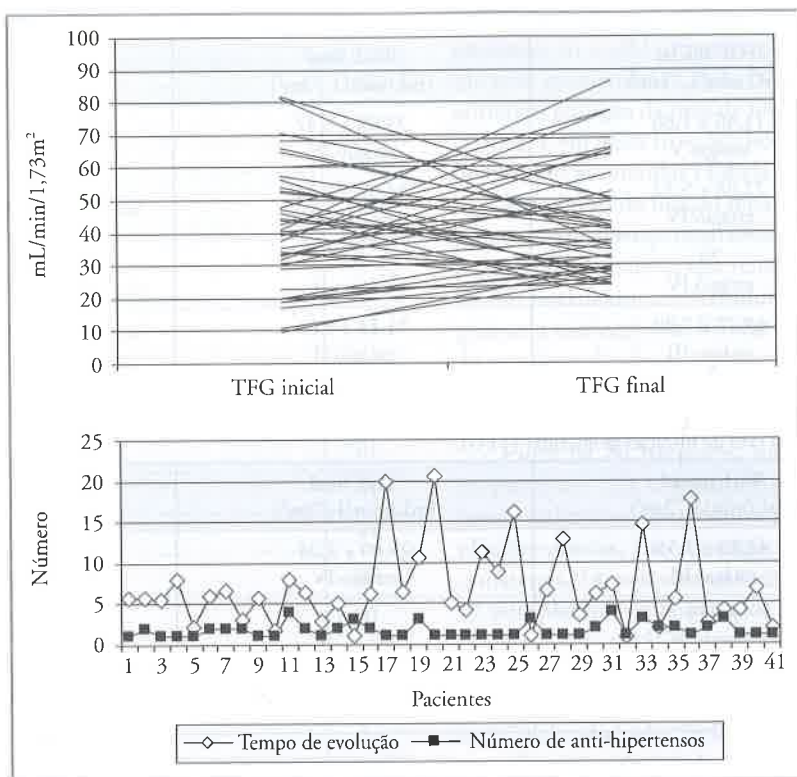


Figura 50.3 – A) Evolução da taxa de filtração glomerular (TGF) em pacientes hipertensos n = 41. B) Tempo de evolução e número de anti-hipertensivos n = 41.

quando a lesão inicial permanece inativa<sup>36</sup>. Este fenômeno pode ser associado aos fatores de progressão da doença renal, como sexo masculino, doença renal de base, função renal ao início do acompanhamento, proteinúria, hipertensão arterial, distúrbios do metabolismo do cálcio e fósforo, anemia entre outros.

Nos estudos NAPRTCS e ItalKid, a prevalência do sexo masculino foi de 64% e a razão de 2,03, respectivamente<sup>3,10</sup>. Concordando com a literatura mundial, nossa amostra teve prevalência de 57% de crianças do sexo masculino acometidas pela doença renal crônica, com razão de 1,3: 1. Não há mecanismo esclarecido que explique o maior declínio da função renal em homens.

A maioria dos pacientes era portadora de uropatia (74%), como doença de base, em concordância com os estudos supracitados<sup>3,10</sup>. Tal fato pode ser relacionado ao fato de o centro ser referência em cirurgia urológica.

A taxa de filtração glomerular inicial da amostra foi de  $43 \pm 18 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , comparável ao estudo ItalKids, em que a taxa de filtração glomerular entre os 1.200 pacientes acompanhados foi de  $41,7 \pm 21,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Em nossa amostra, 62% encontrava-se no estágio III. Na pesquisa NAPRTCS, 44,4% dos pacientes encontravam-se no mesmo estágio<sup>3,10</sup>. Isso se deve possivelmente porque nesse estágio os sintomas da doença básica estão presentes, levando ao encaminhamento para a especialidade.

Não é possível precisar quais os fatores que contribuíram para melhora, piora ou estabilização da função renal, pois até mesmo a condição de aderência ao tratamento deve ser considerada.

Mais da metade (58%) dos pacientes de nossa amostra é hipertensa e nestes não se observou variação da taxa de filtração glomerular inicial ( $42,4 \pm 17 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e final ( $41,8 \pm 17,9 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) durante o tempo de acompanhamento. Não podemos afirmar que somente o uso de anti-hipertensivos seja responsável pela manutenção da taxa de filtração glomerular inalterada. Em pacientes adultos, a hipertensão arterial sistêmica é fator de risco independente para a progressão da falência renal<sup>18,39-41</sup>. A prevalência de hipertensão arterial na faixa etária pediátrica varia de 20 a 80%, dependendo da doença renal primária e do estágio da doença renal crônica<sup>42,43</sup>. O estudo europeu, *Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood*, demonstrou que a doença renal crônica em crianças com pressão arterial sistólica maior que 120mmHg tem associação com o rápido declínio da taxa de filtração glomerular<sup>44</sup>.

Numerosos estudos realizados em adultos têm demonstrado a eficácia da terapia anti-hipertensiva no retardo da progressão da doença renal<sup>45</sup>. Não apenas como simples fator de controle da pressão arterial sistêmica, mas também como agente renoprotetor (inibidores de enzima conversora e antagonistas do sistema renina-angiotensina)<sup>6,18</sup>.

Em suma, os estudos até o momento sugerem ser a hipertensão arterial um importante fator na progressão da doença renal e indicam ser o controle da hipertensão arterial uma medida terapêutica fundamentada e certamente benéfica<sup>6,18</sup>.

Em nossa amostra, a relação cálcio × fósforo encontrada foi de  $44,0 \pm 8,54 \text{mg}^2/\text{dL}^2$ , dentro dos limites preconizados pelo K/DOQI,  $< 55 \text{mg}^2/\text{dL}^2$ . As alterações do metabolismo do cálcio e fósforo, como hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo, alterações da vitamina D e do hormônio FGF23 podem estar envolvidas em menor proporção na progressão renal<sup>45</sup>.

Trinta e oito por cento dos pacientes da amostra possuíam quadro compatível com anemia, segundo as orientações da OMS. A anemia é considerada um fator de risco para a progressão da doença renal crônica, pois ocasiona a hipóxia tecidual responsável pela perpetuação da lesão renal preexistente. O efeito renoprotetor da eritropoetina humana recombinada em pacientes renais crônicos parece estar relacionado à atenuação da fibrose intersticial, diminuição do estresse oxidativo e melhora da oferta de oxigênio das células tubuloepiteliais<sup>46</sup>.

A análise do grupo de crianças com doença renal crônica estágios II a IV em acompanhamento no ambulatório de tratamento conservador no Hospital Pequeno Príncipe demonstra predomínio do sexo masculino e uropatia como doença predominante. A taxa de filtração glomerular no início do tratamento classificou doença renal crônica estágio III na maioria dos pacientes, mais de 50% da amostra foi considerada hipertensa e usa anti-hipertensivos, o tempo de acompanhamento médio foi de 6,3 anos, menos de 40% tinham anemia e o produto cálcio × fósforo encontra-se dentro do limite da normalidade em 100%.

Como visto, tem-se muito a oferecer aos pacientes renais crônicos em um programa de tratamento conservador retardando de forma significativa a necessidade de terapia renal substitutiva. O controle da pressão arterial sistêmica com drogas renoprotetoras, a diminuição da proteinúria, o equilíbrio do metabolismo do cálcio e fósforo, a melhora da anemia e da acidose, a correção da uropatia obstrutiva e o controle das infecções são exemplos de condutas responsáveis por postergar a progressão da doença renal crônica e melhorar a morbimortalidade destes pacientes. Melhores condições clínicas dos pacientes com doença renal crônica em estágio pré-terapia renal substitutiva certamente contribuem para melhor resultado a longo prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Romão Jr JE. Guia prático para condução da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 11-13.
- Carvalho AB. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica Introdução. *J Bras Nefrol* 2008; 30(Suppl 2): 2-3.
- NAPRTCS Annual Report 2008. <https://web.emmes.com/Study/ped/ambcp/AnnualReport2008.pdf>
- Censo SBN 2008. <https://www.sbn.org.br/Censo/2008>
- Soares CMB, Diniz JSS, Lima EM *et al*. Curso Clínico da Insuficiência Renal Crônica em Crianças e Adolescentes Admitidos no Programa Interdisciplinar do HC-UFMG. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 117-125.
- Soares CMB. Doença Renal Crônica: Curso Clínico e Fatores Preditivos da Falência Renal em Crianças e Adolescentes em Tratamento Conservador. Tese de Doutorado, 13/12/2007.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney* 2002; 39: S1-S266.
- Carvalhoes JTA, Andrade MC. Alterações metabólicas na insuficiência renal crônica. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D *et al* (eds). *Nefrologia Pediátrica*, 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006, pp 515-552.
- Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nefrol* 2007; 10: 1007-1012.
- Italkid Project 2003. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/4/e382>
- Benini V. Aspectos fisiopatológicos da insuficiência renal crônica. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D *et al* (eds). *Nefrologia Pediátrica*, 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006, pp 511-514.
- Wühl E, Schaefer F. Progression of chronic kidney disease and renoprotective therapy in children. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 697-708.
- Wolfe RA, Port FK, Webb RL *et al*. Treatment modalities for ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(Suppl 1): 51-62.
- Netter FH. Anatomia e embriologia do rim. In Netter FH. *Ilustrações Médicas. Rins, Ureteres e Bexiga*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1973, Vol 6.
- Martini Filho D, Macéa JR, Macéa MIM. Anatomia do sistema urinário. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D *et al* (eds). *Nefrologia Pediátrica*, 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006, pp 1-12.
- Gil FZ. Fisiologia renal. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D *et al* (eds). *Nefrologia Pediátrica*, 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006, pp 57-66.
- Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E *et al*. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969; 123: 543-553.
- Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 705-716.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.
- Olbricht CJ, Cannon LK, Garg LC, Tisher CC. Activities of cathepsins B and L in isolated nephron segments from proteinuric and nonproteinuric rats. *Am J Physiol* 1986; 250: F1055- F1062.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM *et al*. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
- 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.
- Zatz R. Insuficiência renal crônica. In Zatz R (ed). *Série Fisiopatologia Clínica – Fisiopatologia Renal*. Atheneu: Rio de Janeiro, 2000, vol 2, pp 283-297.
- Jorgetti V. Visão geral da doença óssea na doença renal crônica (DRC) e nova classificação. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 4-5.
- Mendonça DU, Lobão RS, Carvalho AB. Revisão: hiperparatireoidismo secundário – visão atual de aspectos fisiopatológicos e clínicos. *J Bras Nefrol* 2002; 24: 48-55.
- Sampaio EA, Lugon JR, Barreto FC. Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 6-10.
- K/DOQI – Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-202.
- Lugon JR, Draibe AS, Canziani MEP *et al*. Diretriz para o tratamento da anemia no paciente com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2007; 4: 1-32.

29. Greenbaum LA. Anemia in chronic renal disease. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 761-772.
30. K/DOQI – Clinical Practice Guidelines for Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 1-145.
31. Berhamam RE, Kliegman RN (eds). *Textbook of Pediatrics*, 16<sup>th</sup> ed. WB Saunders: Philadelphia, 2000.
32. Batista M, Rodrigues CJI. Alterações Metabólicas. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3 Suppl 1): 15-19.
33. Sammour SF, Baldacci ER, Vieira S *et al*. Situação vacinal no paciente pediátrico portador de insuficiência renal crônica. *Pediatrics* 2005; 27: 244-251.
34. Nogueira PCK, Gessullo ADV. Manuseio conservador da criança renal crônica. In Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D *et al* (eds). *Nefrologia Pediátrica*, 2<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006, pp 581-588.
35. Laube GF, Berger C, Goetschel P *et al*. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 638-642.
36. el Nahas AM, Coles GA. Progressive renal failure. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31: 27-31.
37. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2011-2022.
38. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1666.
39. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL *et al*. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *Hypertension* 1996; 13: 180-193.
40. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
41. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M *et al*. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461-467.
42. Seeman T, Simkova E, Kreisinger J *et al*. Control of hypertension in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 316-322.
43. Lingens N, Dobos E, Witte K *et al*. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 23-26.
44. Bakris GL, Williams M, Dworkin L *et al*. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
45. Ritz E, Gross ML, Dikow R. Role of calcium-phosphorous disorders in the progression of renal failure. *Kidney Int* 2005; 99: S66-S70.
46. Aydin Z, Duijs J, Bajerna IM *et al*. Erythropoietin, progenitors, and repair. *Kidney Int* 2007; 72: 516-520.



## CONTROLE GLICÊMICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Fernando Antonio de Sousa Barros  
Elizabeth De Francesco Daher  
Renan Magalhães Montenegro Júnior



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é um problema de saúde pública mundial, afetando mais de 50 milhões de pessoas, com mais de 1 milhão destas recebendo terapia renal substitutiva<sup>1,2</sup>. O *diabetes mellitus* representa a principal causa de doença renal crônica em muitas regiões do mundo. Um estudo brasileiro publicado em 2003 revelou prevalência de *diabetes mellitus* em pessoas com idade entre 30 e 69 anos de aproximadamente 12,1% na cidade de Ribeirão Preto<sup>3</sup>. Em 2006, o perfil de pacientes diabéticos em diálise em Curitiba foi avaliado e mostrou que o diagnóstico de *diabetes mellitus* foi realizado por médico clínico geral em 86% dos casos, com intervalo entre o diagnóstico e a referência para o nefrologista maior que 10 anos em grande parte dos pacientes (80%). Observou-se também que 48 e 70% dos pacientes em diálise já tinham avaliação prévia, por um endocrinologista e oftalmologista, respectivamente, e 65% dos pacientes nunca havia recebido informações sobre cuidados com o pé diabético<sup>4</sup>.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2008, as principais causas de doença renal crônica terminal eram hipertensão arterial (35,8%), *diabetes mellitus* (25,7%) e glomerulonefrite (15,7%). O número de pacientes estimados em diálise no Brasil nesse mesmo ano foi de 87.044, sendo que mais da metade (57,4%) se encontrava na Região Sudeste e aproximadamente um quarto desse total tinha *diabetes mellitus* como causa de base da doença renal crônica, percentual bastante inferior comparado à população norte-americana<sup>5</sup>.

A doença renal secundária ao diabetes tem sido chamada de doença renal diabética. Embora a biópsia renal seja necessária para o diagnóstico definitivo de

glomerulopatia diabética, a maioria dos pacientes com doença renal diabética não é submetida a esse procedimento invasivo. O diagnóstico de doença renal diabética frequentemente é baseado em dados clínicos, como a presença de microalbuminúria e microvasculopatia, em pacientes com diabetes de longa data. No entanto, sabe-se que pessoas com excreção urinária de albumina normal podem ter doença renal avançada, bem como indivíduos com microalbuminúria podem não ter nenhuma evidência de dano renal.

Os estudos *Diabetes Control and Complications* (DCCT) e *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraram que o controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipos 1 e 2, respectivamente, pode reduzir a incidência de complicações microvasculares. Os dois estudos excluíram pacientes com doença renal crônica terminal<sup>6,7</sup>.

Embora a prevenção da doença renal diabética obviamente não seja uma meta em pacientes com doença renal crônica estágio 5, muitos dos outros efeitos deletérios da hiperglicemia ainda podem ser evitados nesses pacientes com doença renal avançada. O bom controle glicêmico pode ainda prevenir ou reduzir a velocidade da progressão da retinopatia, da neuropatia e possivelmente da doença macrovascular.

Estudos mostraram melhora na sobrevida relacionada ao melhor controle glicêmico em pacientes em diálise peritoneal<sup>8</sup> e hemodiálise<sup>9</sup>. Neste último estudo, após ajuste para idade e sexo, a hemoglobina glicada foi preditora significativa de sobrevida nesses pacientes.

Os pacientes com doença renal crônica em estágio 5 submetidos a tratamento dialítico têm mortalidade alta, acima de 20% nos EUA (dados de 2005), principalmen-

te devido à doença cardiovascular<sup>10</sup>. Porém, em estudos observacionais com pacientes em diálise, verificou-se que a maioria dos fatores tradicionais de risco cardiovascular, incluindo componentes da síndrome metabólica, como a dislipidemia e a obesidade, não exibiam associação convencional com mortalidade<sup>11</sup>.

## ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DA GLICOSE E INSULINA ASSOCIADAS À DOENÇA RENAL CRÔNICA

O *clearance* renal de insulina diminui à medida que ocorre redução da taxa de filtração glomerular<sup>12</sup> para menos de 15 a 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. No paciente com doença renal crônica observa-se também diminuição da produção de insulina e aumento da resistência insulínica.

A razão para a diminuição da secreção de insulina em paciente com doença renal crônica não é clara, mas pode estar relacionada ao hiperparatireoidismo e à deficiência de vitamina D, dados sugeridos pelo fato de haver melhora na secreção de insulina com o tratamento do hiperparatireoidismo e da deficiência de vitamina D<sup>13-15</sup>.

O mecanismo de aumento da resistência insulínica nesses pacientes não é totalmente entendido. O papel de toxinas urêmicas é sugerido pelo fato de haver diminuição na resistência à insulina com o início da diálise<sup>16,17</sup>.

As mudanças complexas causadas pelo metabolismo alterado da insulina são complicadas ainda mais pelo efeito do comprometimento da gliconeogênese renal secundária à perda de função renal<sup>18</sup>.

A gliconeogênese deficiente associada à má nutrição, à liberação diminuída de catecolaminas e ao *clearance* renal de insulina reduzido pode contribuir para um limiar inferior de hipoglicemia clínica<sup>19</sup>.

## AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A hemoglobina glicada (HbA1c) tem sido classicamente usada na avaliação de pacientes hiperglicêmicos. Alguns métodos de análise da HbA1c apresentam redução da acurácia em pacientes com doença renal crônica.

Os níveis de hemoglobina glicada podem ser afetados por diversos fatores associados à DRC. Níveis séricos de ureia elevados podem levar à formação de hemoglobina carbamylada, que pode ser difícil de ser distinguida da hemoglobina glicada<sup>20</sup>. Atualmente, dispõe-se de novos métodos que não possuem esse problema. Outro fator que pode elevar falsamente a HbA1c em pacientes urêmicos é a acidose metabólica<sup>20</sup>.

Os fatores que podem contribuir para uma redução falsa da HbA1c em pacientes com doença renal crônica incluem hemólise, deficiência de ferro e redução da vida útil das hemácias. No entanto, o tempo de vida útil dos glóbulos vermelhos costuma ser próximo do normal em pacientes bem dialisados, e transfusões de concentrados de hemácias de rotina são raramente necessárias atualmente.

Outros métodos possíveis de avaliação do controle glicêmico no paciente com doença renal crônica incluem a frutossamina glicada e a albumina glicada<sup>21,22</sup>. O uso desses métodos é dificultado pela pouca disponibilidade na prática clínica e pela ausência de valores de referência definidos. Além do mais, os dois métodos são afetados por condições que alteram o metabolismo das proteínas, condição que pode ser frequente nos pacientes renais crônicos.

Atualmente, dispõe-se de dispositivos que medem continuamente os níveis de glicose, conhecidos como CGMS (*Continuous Interstitial Glucose Monitoring Systems*). Por meio destes dispositivos podem-se detectar hipoglicemias subclínicas<sup>23,24</sup>, bem como casos com necessidade de ajuste de insulina que não seriam detectados com os modelos intermitentes de monitoração glicêmica<sup>25</sup>. Os estudos que avaliam esse método em pacientes dialíticos são escassos. Recentemente, um estudo com pequeno número de pacientes com diabetes tipo 2 em hemodiálise relacionou o uso do CGMS como ferramenta adequada para a avaliação do controle glicêmico<sup>26</sup>.

## IMPACTO DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL

O controle glicêmico adequado tem sido relatado como fator capaz de reduzir o aparecimento de microalbuminúria<sup>6,7</sup>. A progressão da doença renal diabética, definida como a piora da microalbuminúria ou a redução progressiva na taxa de filtração glomerular, também pode ser retardada pelo controle glicêmico rigoroso<sup>27</sup>. O mau controle glicêmico antes do início da terapia dialítica está relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos com doença renal crônica terminal<sup>28</sup>. Muitos pacientes diabéticos em diálise apresentam controle glicêmico inadequado, particularmente aqueles com doença de longa data<sup>29</sup>.

A literatura acerca da relação entre controle glicêmico e sobrevida em indivíduos com doença renal crônica é um tanto limitada. Em um estudo observacional com 114 pacientes diabéticos em hemodiálise, o risco de morte em pacientes com HbA1c  $\geq 8\%$  foi mais alto do que naqueles com HbA1c  $< 6,5\%$ <sup>30</sup>. No entanto, um estudo americano recente usando grande banco de dados nacional, incluindo pacientes diabéticos tipos 1 e 2 em hemodiálise, não indicou nenhuma associação entre HbA1c e sobrevida em 12 meses<sup>31</sup>. A falta de associação de HbA1c com sobrevida neste estudo pode ter sido causada pelo curto período de seguimento e por limitações da metodologia, incluindo o controle inadequado de fatores como subnutrição, inflamação e anemia.

Um estudo japonês publicado em 2007, comparando os resultados de 1.569 pacientes com diabetes e 3.342 pacientes sem diabetes, todos em hemodiálise, mostrou que a HbA1c  $> 7,3\%$  aumentou significativamente o risco de morte entre os diabéticos, independentemente das comorbidades de base<sup>32</sup>.

Um estudo recente que examinou 23.618 pacientes diabéticos em diálise evidenciou mortalidade paradoxalmente mais baixa associada a maiores níveis de HbA1c. Entretanto, após o ajuste para fatores de confusão como subnutrição e inflamação, os níveis elevados de HbA1c foram associados com maior mortalidade. Dessa forma, uma hemoglobina glicada anormalmente baixa (< 5%) em pacientes em diálise pode indicar a existência de outros fatores de risco, tais como a subnutrição, com risco de morte aumentado<sup>33</sup>.

Dados da literatura sugerem ainda que uma parcela dos pacientes em diálise desenvolve diabetes após o início do tratamento dialítico. Provavelmente, cerca de 20% do total de pacientes diabéticos em diálise não tinha doença renal diabética previamente, e possivelmente cerca de 2 a 10% de todos os pacientes diabéticos em diálise tenham apresentado a doença após o início da terapia renal substitutiva<sup>34</sup>. Um estudo realizado com pequeno número de pacientes mostrou que a sobrevivência de pacientes diabéticos em diálise é menor, independentemente da causa primária da doença renal crônica e da duração do diabetes<sup>35</sup>.

Apenas um estudo de intervenção com 83 pacientes diabéticos em diálise revelou que o tratamento intensivo comparado ao tratamento-padrão, durante 12 meses, melhorou o controle glicêmico, levando à diminuição do número de hospitalizações e amputações relacionadas ao diabetes, e melhora da qualidade de vida. Nesse estudo, a média de HbA1c do grupo submetido à intervenção intensiva melhorou, enquanto no grupo de controle permaneceu inalterada em 7%<sup>36</sup>. Embora o estudo não tenha encontrado uma diferença estatisticamente significativa no prognóstico entre o grupo de intervenção intensiva e o tratamento-padrão, seus resultados apontam para uma melhora do prognóstico dos pacientes em tratamento intensivo.

## META TERAPÊUTICA PARA CONTROLE GLICÊMICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

As metas usadas atualmente para o controle glicêmico são baseadas em estudos realizados com pacientes diabéticos com função renal normal. Um *guideline* com recomendações para pacientes com diabetes e doença renal crônica publicado em 2007 segue as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA), com orientação de manter HbA1c < 7%, independentemente da presença ou ausência de doença renal crônica<sup>37</sup>. De acordo com esta publicação, a avaliação do controle glicêmico nesses pacientes deve seguir as normas da ADA<sup>38</sup> (Quadro 51.1).

Quadro 51.1 – Recomendações para o controle glicêmico no adulto.

Hemoglobina glicada	< 7%
Glicemia pré-prandial	< 70-130mg/dL
Glicemia pós-prandial	< 180mg/dL

Os resultados do estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), que tinha como objetivo principal diminuir a doença cardiovascular, com intervenções destinadas a alcançar um nível de HbA1c < 6% comparando com intervenções objetivando um nível de HbA1c < 7,9%, revelaram maior mortalidade cardiovascular no grupo de tratamento intensivo<sup>39</sup>, dados que poderiam causar preocupação maior ainda nos diabéticos com insuficiência renal crônica. No entanto, dados do estudo ADVANCE não confirmaram os resultados do estudo ACCORD<sup>40</sup>.

De acordo com a ADA, metas menos rigorosas de HbA1c podem ser apropriadas para pacientes com histórico de hipoglicemias graves, pacientes com limitada expectativa de vida (uma descrição que poderia incluir muitos pacientes com doença renal crônica), crianças, indivíduos com comorbidades, e aqueles com diabetes de longa duração e com complicações microvasculares mínimas ou estáveis<sup>40</sup>.

Conforme o *National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease*, um valor-alvo de HbA1c de 8% pode ser recomendado para fornecer proteção razoável contra distúrbios metabólicos e infecções associadas a hiperglicemia, com menor risco de hipoglicemia em pacientes para os quais um controle intensivo da glicemia não pode ser recomendado<sup>41</sup>.

Um artigo de revisão publicado recentemente<sup>42</sup>, abordando aspectos relevantes relacionados à insulino-terapia em pacientes com diferentes graus de doença renal, propôs metas de glicemia e HbA1c para os vários estágios da doença renal diabética (Quadro 51.2).

A escassez de dados específicos na literatura acerca do tratamento de pacientes diabéticos com doença renal crônica dificulta a formulação de recomendações sobre as metas glicêmicas para esta população. Portanto, sugerimos que a avaliação terapêutica seja feita de forma individualizada e cautelosa, levando em consideração os dados apresentados anteriormente.

## AGENTES HIPOGLICEMIANTES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (QUADRO 51.3)

O uso de medicação para o controle do diabetes em pacientes renais crônicos deve ser feito de forma cautelosa, considerando as alterações farmacocinéticas ocorridas com a perda da função renal, que favorecem eventos hipoglicêmicos.

### SECRETAGOGOS DE INSULINA

#### SULFONILUREIAS

Essa classe de hipoglicemiantes é capaz de promover a secreção de insulina pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas. As sulfonilureias de primeira geração, que incluem a clorpropamida, possuem risco importante de hipoglicemia, não sendo usadas em pacientes com redução da função renal. Algumas drogas da segunda geração (glibenclâmida, glipizida, gliclazida e glimepirida) podem

**Quadro 51.2** – Parâmetros propostos para o controle glicêmico em diabéticos com doença renal.

	Hemoglobina glicada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)	Glicemia pós-prandial – 2h (mg/dL)
Nefropatia diabética	< 6,5	80-120	< 140
Pré-diálise (ClCr < 10mL/min)	< 7,5	100-120	< 140-160
Diálise	< 7,5-8,0	100-140	< 200

Cl Cr = *clearance* de creatinina.

**Quadro 51.3** – Hipoglicemiantes orais usados na doença renal crônica<sup>46</sup>.

Droga	Doença renal crônica estágios 2, 3 e 4	Diálise
Sulfonilureias 1ª geração: não recomendados	Risco de hipoglicemia	Risco de hipoglicemia
Recomendados Gliclazida Glipizida	Sem ajuste de dose	Sem ajuste de dose
Glinidas Repaglinida Nateglinida	Risco de hipoglicemia Sem ajuste de dose Uso cauteloso	Sem ajuste de dose Evitar
Glitazonas Pioglitazona Rosiglitazona	Dose baixa se creatinina > 2mg/dL Monitorar a retenção hídrica Não usar se insuficiência cardíaca classe NYHA III ou IV Não recomendadas com insulina Atenção para a possibilidade de aumento dos eventos coronarianos isquêmicos com a rosiglitazona	
Exenatida	Não recomendado se <i>clearance</i> de creatinina < 30mL/min	Evitar
Acarbose	Risco de hipoglicemia Não recomendada se creatinina > 2mg/dL	Evitar
Metformina	Não recomendada se creatinina ≥ 1,5mg/dL em homens e ≥ 1,4 em mulheres	Evitar

ser usadas com mais segurança em pacientes com doença renal crônica. A glibenclamida possui metabolismo hepático, embora alguns metabólitos com excreção renal conservem propriedades hipoglicemiantes, podendo contribuir para a elevação do risco de hipoglicemia em pacientes com redução do *clearance* de creatinina<sup>43</sup>. A glipizida sofre metabolização hepática com formação de metabólitos inativos, e sua meia-vida não é afetada pela função renal, tornando a sulfonilureia de escolha em pacientes com doença renal crônica<sup>44</sup>. O risco de hipoglicemia com esta medicação também existe, porém é menor quando comparado com o uso da glibenclamida e glimepirida<sup>45</sup>. A gliclazida também pode ser usada em pacientes com doença renal crônica<sup>46</sup>. A glimepirida também possui metabolismo hepático, com alguns metabólitos excretados na urina, com risco aumentando de hipoglicemia<sup>45</sup>.

#### GLINIDAS

Diferencia-se clinicamente das sulfonilureias por ter tempo de ação curto, devendo ser administrada pouco antes das refeições. Elas possuem também menor risco de hipoglicemia e podem ser usadas em pacientes com

doença renal crônica e diabetes tipo 2 com hiperglicemia pós-prandial predominante. A nateglinida apresenta excreção renal e alguns de seus metabólitos produzidos no fígado também são eliminados na urina, o que aumenta o risco de hipoglicemia, devendo, portanto, ser evitada em pacientes dialíticos<sup>44</sup>. A repaglinida é completamente metabolizada pelo fígado, com formação de metabólitos inativos, sem risco aumentado de hipoglicemia, podendo ser usada na doença renal crônica<sup>47</sup>.

#### ANÁLOGO DO GLUCAGON-LIKE PEPTID 1 (GLP-1)

##### EXENATIDA

Essa droga funciona como análogo do GLP-1, sendo usada em pacientes com diabetes tipo 2 por via subcutânea antes das refeições. Apresenta modesto efeito no controle glicêmico, porém é o único agente hipoglicemiante associado à perda de peso<sup>48</sup>. Sua excreção é feita por via renal, no entanto, o ajuste de dose não é necessário para pacientes com *clearance* de creatinina > 30mL/min, não sendo, portanto, recomendado para pacientes em diálise<sup>49</sup>.



## SENSIBILIZADORES DE INSULINA

### BIGUANIDAS

A metformina é atualmente a única biguanida em uso. Devido ao risco de acidose láctica, a metformina não deve ser utilizada em pacientes com níveis séricos de creatinina  $\geq 1,4\text{mg/dL}$  em mulheres e  $\geq 1,5\text{mg/dL}$  em homens<sup>50</sup>. A hemodiálise é eficaz na eliminação da metformina da circulação.

### GLITAZONAS

A rosiglitazona e a pioglitazona são os dois representantes disponíveis no mercado atualmente. As glitazonas possuem metabolismo hepático e sua farmacocinética não muda com a redução do *clearance* de creatinina, não sendo necessário ajuste posológico em pacientes com doença renal crônica<sup>51,52</sup>. Ganho de peso é o principal efeito colateral das glitazonas, principalmente quando associadas à insulina. Outro importante efeito colateral é o risco de precipitação de insuficiência cardíaca, havendo contraindicação para pacientes em classe funcional de insuficiência cardíaca III ou IV (New York Heart Association).

### INIBIDORES ALFAGLICOSIDASE

#### ACARBOSE

A menor eficácia no controle glicêmico, associada aos efeitos gastrointestinais frequentes e à escassez de estudos em paciente com redução da função renal limitam o uso dessa droga no tratamento do diabético com doença renal crônica, não sendo recomendada para pacientes com creatinina  $> 2\text{mg/dL}$ <sup>44</sup>.

### INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

A literatura dispõe de poucos dados acerca do uso de insulina em pacientes com graus avançados de insuficiência renal. Protocolos de tratamento para esses pacientes são difíceis de ser estabelecidos devido à ausência de estudos sobre a farmacocinética dos diversos tipos de insulina em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Alguns autores recomendam que as insulinas de ação longa e intermediária sejam evitadas em pacientes com doença renal crônica, enquanto outros apoiam seu uso<sup>12,53</sup>.

O controle glicêmico adequado em diabéticos em diálise parece ser viável com o uso de duas doses de insulina de ação intermediária, adicionando-se uma dose de insulina de ação rápida antes das refeições, quando necessária<sup>12</sup>.

Comparados aos pacientes com função renal normal, os pacientes com doença renal crônica têm necessidade de doses menores de insulina, por motivos já discutidos anteriormente. Nesses pacientes, a insulina humana regular tem meia-vida maior, enquanto os análogos de insulina de ação rápida mantêm meia-vida e concentração similares, sendo menos propensos a causar hipoglicemia comparando-se a pacientes com função renal normal<sup>54</sup>. Por esses motivos, uma revisão sobre o manejo da glicemia em diabéticos com doença renal crônica, publicado em 2007, sugere que o uso de análogos de ação rápida é preferível ao uso de insulina humana regular<sup>44</sup>. O mesmo ocorre com os análogos de ação longa, que são preferidos em relação à insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). No entanto, não existem estudos adequados que justifiquem o uso dos análogos de insulina, com base em suas propriedades farmacocinéticas, na melhora do controle glicêmico e redução dos eventos hipoglicêmicos em diabéticos com doença renal crônica (Quadro 51.4).

Essa mesma revisão conclui que, na maioria dos pacientes em diálise, a insulina será a terapia mais adequada, embora admita para esses pacientes o uso de sulfonilureias de curta duração em doses baixas e das glitazonas sem ajuste de dose.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo dos pacientes diabéticos com doença renal crônica é uma tarefa difícil, principalmente quando fazem uso de terapia renal substitutiva. São pacientes de alta complexidade, que possuem características próprias que elevam o risco de hipoglicemia. O tratamento medicamentoso pode ser feito com insulina humana e seus análogos, e também com drogas orais. Estas, no entanto, frequentemente apresentam contraindicações.

#### Agradecimentos

À valiosa contribuição do Prof. Renan Magalhães Montenegro e ao colega Geraldo Bezerra da Silva Júnior pela revisão do texto e pelas sugestões dadas para o aprimoramento deste capítulo.

Quadro 51.4 – Potenciais vantagens e desvantagens do uso de análogos na doença renal crônica terminal<sup>42</sup>.

Vantagens	Desvantagens
Redução das hipoglicemias	Custo mais elevado
Melhor controle glicêmico com o regime basal-bolo	Poucos dados sobre o perfil de segurança
Maior flexibilidade no horário das refeições	Ausência de estudos clínicos
Menor hiperglicemia pós-prandial	Poucos dados sobre a eficácia clínica
Maior comodidade para o paciente	Maior risco de hipoglicemia em caso de atraso de refeição
Recuperação mais rápida em caso de hipoglicemia	

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK *et al.* Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity – The Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int Suppl* 2005; 98: S1-S6.
- Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1): S37-S40.
- Torquato MT, Montenegro Junior RM, Viana LA *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (Sao Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J* 2003; 121: 224-230.
- Takaoka HH, Tecchio GT, Fukuda PE *et al.* Perfil de pacientes diabéticos em diálise. *J Bras Nefrol* 2009; 31: 100-104.
- Sesso R, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 233-238.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 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): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- Yu CC, Wu MS, Wu CH *et al.* Predialysis glycaemic control is an independent predictor of clinical outcome in type II diabetics on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 262-268.
- Morioka T, Emoto M, Tabata T *et al.* Glycaemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909-913.
- United States Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kid Dis* 2006; 47(Suppl. 1): 1-286.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH *et al.* Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
- Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycaemic control. *Semin Dial* 2000; 13: 4-8.
- Akmal M, Massry SG, Goldstein DA *et al.* Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 75: 1037-1044.
- Mak RH, Bettinelli A, Turner C *et al.* The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 229-233.
- Mak RH. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992; 41: 1049-1054.
- Heaton A, Taylor R, Johnston DG *et al.* Hepatic and peripheral insulin action in chronic renal failure before and during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci* 1989; 77: 383-388.
- Schmitz O. Insulin-mediated glucose uptake in nondialyzed and dialyzed uremic insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 1985; 34: 1152-1159.
- Cano N. Bench-to-bedside review: Glucose production from the kidney. *Crit Care* 2002; 6: 317-321.
- Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 103-121.
- Fluckiger R, Harmon W, Meier W *et al.* Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981; 304: 823-827.
- Lamb E, Venton TR, Cattell WR *et al.* Serum glycosylated albumin and fructosamine in renal dialysis patients. *Nephron* 1993; 64: 82-88.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y *et al.* Glycosylated albumin is a better glycaemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 896-903.
- Boland E, Monsod T, Delucia M *et al.* Limitations of Conventional Methods of Self-Monitoring of Blood Glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858-1862.
- Kaufman FR, Austin J, Neinstein A *et al.* Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141: 625-630.
- Lu H, Castells S, Hagerty D *et al.* Study of glucose profiles with continuous glucose monitoring in adolescents with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 729-736.
- Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S *et al.* Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2866-2871.
- Ravid M, Savin H, Lang R *et al.* Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1225-1229.
- Okada T, Nakao T, Matsumoto H *et al.* Association between markers of glycaemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 2007; 46: 807-814.
- Tascona DJ, Morton AR, Toffelmire EB *et al.* Adequacy of glycaemic control in hemodialysis patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2247-2251.
- Oomichi T, Emoto M, Tabata T *et al.* Impact of glycaemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1496-1500.
- Williams ME, Lacson E Jr, Teng M *et al.* Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: characteristics, glycaemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70: 1503-1509.
- Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T *et al.* Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Diabetologia* 2007; 50: 1170-1177.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL *et al.* A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1049-1055.
- Catalano C. De novo diabetes in dialysis patients: when diabetes is not diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 938-941.
- Catalano C, Postorino M, Marino C. The impact of diabetes on patients' survival in dialysis patients with non-diabetic renal disease and in patients who develop diabetes during chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1124-1128.
- McMurray SD, Johnson G, Davis S, Mc-Dougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566-575.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(Suppl 2): S12-S154.
- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S12-S54.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- Manske CL. Hyperglycemia and intensive glycaemic control in diabetic patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S157-S171.
- Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. Review article. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 811-823.
- Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycaemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care* 1994; 17: 1026-1030.

44. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 865-879.
45. 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.
46. Ahmed Z, Simon B, Choudhury D. Management of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2009; 121: 52-60.
47. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886-891.
48. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
49. Lilly: Prescribing information for Byetta. Amylin Pharmaceuticals, San Diego, CA, 2007.
50. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997; 102: 99-110.
51. Lilly: Prescribing information for Actos. Pharmaceuticals America, Inc, Lincolnshire, IL, 2007.
52. 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.
53. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26: 73-85.
54. 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.

# PAPEL DAS REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DA ESPIRITUALIDADE/RELIGIOSIDADE NO ENFRENTAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Sávio Ananias Agresta



## INTRODUÇÃO

Os pacientes que se encontram em tratamento em clínica de hemodiálise perderam parcial ou totalmente sua função renal. A terapia renal substitutiva pode ser feita por meio de hemodiálise, diálise peritoneal intermitente, diálise peritoneal ambulatorial contínua, diálise peritoneal automatizada ou transplante renal.

Segundo Cayres e Gióia-Martins<sup>1</sup>, a hemodiálise “não propicia ao paciente um estado de saúde similar ao que tinha antes de adoecer (...) o corpo em geral fica mais debilitado”. Esta debilidade física dificulta a manutenção dos hábitos de vida do paciente, sendo comum em portadores de insuficiência renal crônica, a aposentadoria antecipada ou a diminuição de rotina e carga horária de trabalho, o que diminui consideravelmente sua produtividade. Esta diminuição da produtividade provoca um sentimento de inutilidade, como se o paciente estivesse privado de dar contribuições à vida e ao mundo. A insuficiência renal crônica e a hemodiálise provocam também mudança brusca na vida dos pacientes que têm de alterar, de maneira significativa, seus hábitos e seu cotidiano (dietas, cuidados, limite de atividades, dentre outros) para se adequar ao regime de tratamento. Além disso, é comum encontrar nesses pacientes sensação de perda de tempo durante o tratamento. O fato de terem de permanecer na clínica por 4 horas, três vezes por semana, é considerado, por grande parte deles, um período de tempo muito grande que foi perdido.

Do ponto de vista psicológico, a hemodiálise é também um tratamento que causa muito sofrimento, tornando o paciente frágil e debilitado emocionalmente. Todos os trabalhos pesquisados são unânimes em chamar a atenção para a grande incidência do mal-estar emocional no paciente, em decorrência de seu mal-estar físico.

Almeida<sup>2</sup> coloca que “as perdas reais e imaginárias em torno da doença, associadas ao risco de morte, suscitam sentimentos de impotência e desamparo diante desta situação. Nesse contexto, observa-se a emergência de inúmeros conflitos e dificuldades psicológicas”. Cayres e Gióia-Martins<sup>1</sup> definem bem a situação desses pacientes do ponto de vista psicológico: o modo como se manifesta a doença, sua condição crônica às intensas mudanças na rotina do paciente e sua família, o ambiente do ambulatório, e o prolongado e doloroso tratamento realizado precipitam uma série de consequências nos pacientes que, por si só, influencia na dinâmica psíquica, tornando-a mais suscetível a conflitos e instabilidades, independente do histórico de vida de cada um.

Alguns autores apresentam ainda uma investigação acerca dos mecanismos de defesa encontrados frequentemente no funcionamento psíquico desses pacientes. Para Santos e Sebastiani<sup>3</sup>, as enfermidades crônicas produzem uma diversidade de conflitos emocionais, ansiedade, angústia, que vão desencadear no paciente uma série de mecanismos defensivos; entre os mais frequentes e interessantes de comentar se encontram: regressão, somatização, negação e intelectualização. Para Bellodi<sup>4</sup>, “a negação tem sido vista como o mecanismo de defesa mais comumente usado pelos pacientes em diálise”.

Além de marcar significativamente este período de vida, o tratamento crônico traz mudanças importantes e altera os aspectos da vida do indivíduo. Estas experiências e sentimentos são, em sua maioria, resultantes do ambiente frio e, muitas vezes, desumano da clínica ou do hospital e do tratamento, geralmente impessoal, dos profissionais que ali atuam. Em decorrência de sua formação extremamente técnica e muito pouco humana, estes profissionais geralmente buscam tratar a doença, o



mal e não a pessoa que foi acometida por alguma enfermidade. Ao se substituir os rins pelas máquinas, substituem a pessoa pela doença, esperando preservar aquela vida, sem dar o devido valor aos sentimentos e experiências do indivíduo. É certo que, neste ambiente, o principal objetivo acaba sendo a manutenção da vida, mas não se pode deixar de considerar que esta se encontra repleta de mal-estar e sofrimento emocional.

Partindo de reflexões de como modificar o ambiente da terapia renal substitutiva e a frieza dos profissionais de saúde em relação ao tratamento, considerando o ser humano completo, isto é, os aspectos biológicos, mentais, psíquicos, sociais e espirituais articulados entre si, serão apresentadas neste capítulo algumas perspectivas para o enfrentamento da doença renal crônica, baseadas principalmente na teoria das representações sociais de Moscovici<sup>5</sup>.

## REPRESENTAÇÕES SOCIAIS

Moscovici<sup>5</sup>, representante da psicologia social, foi o autor responsável pela modificação do termo representação coletiva para a representação social e seu trabalho é fundamental para entender as representações na atualidade. Esse autor, a partir de suas preocupações com as mudanças e as permanências da vida social, indaga sobre o motivo das representações, das reações do grupo e do indivíduo.

Moscovici<sup>5</sup> percebe as representações como entidades “quase tangíveis”, presentes na realidade, que se manifestam em palavras e expressões, em produções e consumo de objetos, em relações sociais. Para ele, “correspondem, por um lado, à substância simbólica que entra na elaboração e, por outro, à prática que produz a dita substância, tal como a ciência ou os mitos correspondem a uma prática científica e mítica”.

Na mesma linha, Horochovski<sup>6</sup> percebe as representações sociais como categoria de análise social; como instrumento de pesquisa que permite entender as concepções dos grupos e atua como uma das formas de compreender as mudanças e permanências promovidas socialmente.

Moscovici<sup>5</sup> afirma também que as representações sociais na sociedade atual são equivalentes aos mitos e crenças nas sociedades chamadas primitivas. Remetem-se, portanto, à maneira como os homens pensam, agem, procuram compreender o sentido de suas ações e pensamentos. Seu estudo “focaliza-se na maneira pelas quais os seres humanos tentam captar e compreender as coisas que os circundam e resolver os lugares comuns e quebra-cabeças que envolvem seu nascimento, seus corpos, suas humilhações, o céu que veem, os humores de seu vizinho e o poder a que se submetem”. Moscovici<sup>5</sup> afirma que as representações sociais “são conjuntos dinâmicos, seu *status* é o de uma produção de comportamentos e de relações com o meio ambiente, de uma ação que modifica aquelas e estas e não de uma reprodução desses comportamentos ou dessas relações, de uma reação a um dado estímulo exterior”.

Jodelet<sup>7</sup> afirma que, tratando-se de representações sociais, suas definições, partilhadas pelos membros de um mesmo grupo, constroem uma visão consensual da realidade para o grupo. Visão que pode entrar em conflito com aquela de outros grupos e que serve de guia para a ação. Nesse sentido, as representações sociais são fenômenos complexos, sempre ativos dentro da vida social, sendo que a investigação científica tem por tarefa descrever, analisar, explicar suas dimensões, formas, processos e funcionamento. Destaca também que as representações sociais são, por um lado, sistemas que registram nossa relação com o mundo e com os outros, orientando e organizando as condutas e as comunicações sociais. Por outro lado, interferem nos processos, diversificando a difusão e a assimilação dos conhecimentos, o desenvolvimento individual e coletivo, a definição das identidades pessoais e sociais, a expressão dos grupos e transformações sociais. É o duplo movimento das representações sociais, fazendo com que seja uma forma de interpretação e comunicação, mas igualmente de produção e elaboração de conhecimentos.

É o caso de se perguntar a respeito das representações sociais dos pacientes renais crônicos em relação à existência da vida após a morte. Existe um conjunto de representações que afetam sua conduta, em relação à própria vida e em relação ao tratamento? Se existe, qual seu impacto na adesão ou evasão ao tratamento? Que relação entre o sujeito e a doença elas estabelecem?

Não diretamente preocupado com essas questões, mas com os aspectos psicológicos gerais dos pacientes em tratamento, Matthews<sup>8</sup> *et al* avaliaram os efeitos da psicoterapia em portadores de doença renal sobre o enfrentamento da doença, observando que houve melhora na grande maioria. No entanto, dois casos de sua casuística não apresentaram resposta clínica.

Recentemente, têm-se dado atenção a este tema. Vários autores como Angerami-Camon<sup>9</sup>, Santos e Sebastiani<sup>3</sup>, Hartmann<sup>10</sup>, Coelho<sup>11</sup>, Maciel<sup>12</sup> e Pires<sup>13</sup> já destacaram que o vínculo mantido pelo profissional de saúde e o paciente é o principal fundamento a ser cultivado no processo de saúde e doença, sendo uma necessidade de primeira categoria na avaliação dos pacientes.

Santos<sup>14</sup> *et al*, estudando “as representações sociais do processo saúde-doença entre nefrologistas e pacientes renais crônicos, evidenciou que a aceitação para os médicos, é o que mais se destaca. Segundo os autores, a aceitação fundamentada na informação e compreensão objetiva da doença é a postura mais adequada a ser assumida diante do quadro. Já os pacientes, por outro viés, relatam que o afeto é o principal fator para o enfrentamento de uma doença, estando, segundo eles, fundado no apoio e estabilidade das relações familiares, a forma de lidar com sua doença. Eles deduziram que a postura de aceitação defendida pelos médicos é de difícil prática por dois motivos: o primeiro é a concepção de que a doença, sendo externa, desculpabiliza o indivíduo e compromete a ação do profissional, pois o doente é inicialmente inocente; o segundo motivo é que, para que

essa aceitação ocorra, são necessários o apoio e o estabelecimento de um bom vínculo entre a família e o doente – expectativas do paciente –, que são as premissas básicas para a percepção das mudanças requeridas.

Nas representações sociais do processo de saúde-doença dos médicos, usualmente, a ciência e a forma impessoal de lidar com a doença do indivíduo são as condições básicas para o estabelecimento deste relacionamento. Nota-se que as representações sociais dos pacientes sobre o processo de saúde-doença estão calcadas essencialmente em valores afetivos e no saber próprio do sujeito. Dessa forma, tanto as concepções saúde e doença, como promoção de saúde, postura ante a doença e restauração da saúde encontram-se em polos diferentes de entendimento, o que causa um distanciamento entre o que o profissional tem a oferecer e o que o paciente espera como resposta.

Santos *et al*<sup>4</sup> entendem que a diferença de representações sociais vêm implicar a postura do paciente no enfrentamento e manutenção de cuidados essenciais na sua doença, podendo chegar a comprometer a ação do médico, como também de toda a equipe de saúde, por não conseguir adentrar na realidade da doença do indivíduo em si, mas somente percorrer os dados científicos que o identificam com uma doença isolada dentro da normalidade estatística.

Em acordo com os resultados obtidos, Santos *et al*<sup>4</sup> deduziram que a principal característica a ser estabelecida na relação médico-paciente é a empatia. A capacidade de perceber uma situação tendo como parâmetro a óptica do outro, conhecendo como ele vivencia sua experiência, compreendendo suas motivações para agir de determinada forma e não de outra, é entender o sujeito a partir das suas intenções e expectativas sobre seus atos, criando, na relação empática, a possibilidade de intervenção científica e também pessoal, baseada na sua demanda biológica e afetiva, pois, ao procurar ajuda, não é só o biológico que precisa ser tratado, mas é a integridade de um sujeito que está enredada no estar doente.

Concordando com Angerami-Camon<sup>15</sup>, Santos *et al*<sup>4</sup> acreditam que “é o resgate de nossa condição humana que está em questionamento quando abordamos essa maneira peculiar de compreensão da doença e do paciente”, seu significado afetivo da relação. Enfim, para que se possam conhecer tudo isto é preciso ser compreendido na relação com o paciente, basta começarmos com uma singela, porém essencial, atitude: “perguntar e ouvir.”

## RELIGIOSIDADE E ENFRENTAMENTO

Atualmente, a relação médico-paciente tem sido repensada. Há necessidade de se buscar alternativas para tratar o paciente, em detrimento de focar exclusivamente a doença. Baer<sup>16</sup> chama este movimento de saúde holística e atribui papel de vanguarda a dois renomados médicos: Andrew Weil e Deepak Chopra, de cujos trabalhos faz uma análise crítica nas últimas duas décadas.

Em nosso meio, Panzini e Bandeira<sup>17</sup> apresentam uma revisão de literatura sobre CRE (*Coping* religioso/

espiritual), enfocando sua base teórica, avaliação e aplicação na prática clínica. CRE ou simplesmente enfrentamento religioso é o uso da religião, espiritualidade ou fé para lidar com o estresse. Estratégias de CRE, conforme consequências que trazem para quem as utiliza, podem ser classificadas como positivas ou negativas, estando geralmente associadas, respectivamente, a melhores ou piores resultados de saúde física/mental e qualidade de vida. Evidências apontam que as pessoas utilizam CRE especialmente em situações de crise e, também, mais CRE positivo que negativo. Segundo Panzini e Bandeira<sup>17</sup>, existem cinco estilos de CRE: autodireção, colaboração, delegação, súplica e renúncia.

Bermann *et al*<sup>18</sup> não encontraram correlação entre crenças religiosas e qualidade de vida como citado por diversos outros autores: Finkelstein *et al*<sup>9</sup>, Kimmel *et al*<sup>10</sup>, Ko *et al*<sup>1</sup>, Patel *et al*<sup>2</sup>, Weisbord *et al*<sup>3</sup>. No entanto, Bermann *et al*<sup>18</sup> observaram uma correlação desta religiosidade/espiritualidade com a satisfação dos cuidados médicos.

Por outro lado, apesar de Ko *et al*<sup>1</sup> terem observado correlação entre crenças religiosas e qualidade de vida em pacientes em hemodiálise, chamam a atenção para uma relação paradoxal entre crenças religiosas e níveis de ureia sanguínea, o que acreditam estar associada à menor saúde física, acompanhada de menores níveis de nitrogênio ureico no sangue, no grupo de pacientes estudado que não tinha crenças religiosas. Tomasz e Piotr<sup>24</sup>, estudando dois grupos distintos, um realizando hemodiálise e o outro transplantado, podem fazer uma comparação entre dois instrumentos que usualmente são utilizados para analisar qualidade de vida: o WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life) e o QOL (Quality of Life). Além de observar melhor qualidade de vida no grupo de transplantados, validaram o WHOQOL-100 como importante instrumento para a triagem de qualidade de vida.

No estudo de Giaramazidou *et al*<sup>25</sup>, no qual foram avaliados dois grupos com representação social distinta de religiosidade (cristãos *vs.* islâmicos) no que diz respeito ao enfrentamento da doença, puderam ser observadas diferenças marcantes entre eles. Tanyi e Werner<sup>26</sup>, avaliando dois grupos distintos de mulheres (caucasianas *vs.* africanas), encontraram correlação entre a maior religiosidade das africanas com seu melhor enfrentamento da doença, traduzido por boa qualidade de vida, elevada auto-estima e boa relação com o Criador. Este dado foi reforçado por Weisbord *et al*<sup>23</sup> que, ao estudar dois grupos distintos (afro-americanos *vs.* brancos), observaram maior significado da religiosidade para os afro-americanos em relação aos brancos, o que, acreditam os autores, tem relevância na marcante diferença de qualidade de vida entre os dois grupos.

O risco iminente de morte, que no estudo transversal de Lai *et al*<sup>27</sup> ocorreu em 11,9% do grupo analisado, é citado como fator de mudança da representação social da doença renal crônica na vida destes pacientes em análise. Já para Walton *et al*<sup>28</sup>, o envolvimento com trabalhos pesados, ocupações lúdicas e envolvimento amoroso também são poderosos instrumentos facilitadores do enfrentamento da doença.

Tanyi e Werner<sup>29</sup>, estudando voluntárias em estágio terminal da doença renal, encontraram papel de relevância da representação social da religiosidade/espiritualidade na vida destas pacientes, demonstrando relação entre a espiritualidade e melhor enfrentamento da doença renal crônica.

Em 2003, Tanyi e Werner<sup>30</sup>, estudando vários ajustamentos em relação à representação social da espiritualidade, encontraram correlação significativa apenas para o ajustamento psicossocial. Em 2006, Tanyi *et al*<sup>31</sup> observaram, entre um grupo de pacientes portadoras de doença renal em hemodiálise, que havia uma demanda por enfermeiros que entendessem suas necessidades individuais espirituais e pudessem, assim, incorporar técnicas de cuidados espirituais ao tratamento convencional. Neely e Minford<sup>32</sup> questionaram como as escolas médicas estão preparando futuros médicos para cuidar das necessidades espirituais de alguns pacientes, sugerindo a padronização de um currículo mínimo de ensino da espiritualidade nas escolas médicas. Em nosso meio, Panzini e Bandeira<sup>17</sup> sugerem a inclusão do CRE na formação de todos os profissionais da área de saúde, o que poderia trazer um impacto significativo na saúde e na qualidade de vida populacional, além de reduzir custos de intervenção em termos de saúde pública.

No contexto das práticas de saúde, Faria e Seidl<sup>33</sup> observaram alusão frequente à influência de aspectos religiosos na cura e no tratamento de enfermidades. Nessa perspectiva, a interface entre religiosidade e enfrentamento tem sido investigada, principalmente nas últimas duas décadas, em especial, por pesquisadores das ciências sociais e da saúde. Este artigo é uma revisão da literatura sobre religiosidade e enfrentamento no processo saúde-doença. O uso de estratégias cognitivas e/ou comportamentais para lidar com estressores, advindas da religiosidade da pessoa, é denominado enfrentamento religioso. São abordados aspectos históricos da associação entre religiosidade e saúde, as funções positivas e negativas do enfrentamento religioso, instrumentos de medida e avaliação do enfrentamento religioso e resultados de pesquisas na área.

Sabe-se também que nem sempre o objetivo do tratamento é o mesmo para o paciente e a equipe, podendo não existir uma preocupação com as representações sociais do paciente em relação a sua perda renal e dependência da máquina de hemodiálise. Será que os sentimentos que desenvolvem determinados comportamentos por parte do doente renal crônico não foram ainda avaliados por falta de interesse dos investigadores ou por não despertar interesse científico?

Diante disso, foi proposto avaliar o papel das representações sociais da religiosidade/espiritualidade no enfrentamento da doença renal crônica nos pacientes da Nefroclínica de Unai – MG, por meio de um estudo de caso. Trata-se de uma clínica de hemodiálise independente administrativa e economicamente, definida como unidade satélite, credenciada junto ao SUS (Sistema Único de Saúde). O programa de Hemodiálise é realiza-

do em três sessões por semana (sendo três turnos na segunda, quarta e sexta-feira e dois turnos nos demais dias da semana).

Os sujeitos participantes foram os funcionários e os pacientes que voluntariamente se dispuseram a participar deste estudo de caso.

Sabendo-se da importância da empatia entre os profissionais de saúde e os pacientes, especialmente aqueles portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva, bem como das relações entre os pacientes e sua comunidade nas representações sociais do processo saúde-doença, a população da Nefroclínica (pacientes, acompanhantes, funcionários e médicos) foi dividida em 12 possíveis grupos. Cada grupo recebeu um nome de um dos filhos de Israel, em homenagem às **Doze Tribos de Israel** citadas no livro dos Números (2, 1-34) na Bíblia Sagrada, traduzida por Almeida<sup>34</sup> em 1993.

### Os instrumentos utilizados foram:

Entrevistas – inicialmente, utilizou-se como instrumento uma entrevista acerca da temática do processo saúde-doença, com perguntas semidirigidas, sob a óptica da pesquisa qualitativa, que foi aplicada a cada potencial participante do estudo (funcionários e pacientes).

Foram entrevistados todos os participantes do estudo: médicos, funcionários da clínica e pacientes. Os sujeitos estavam na fase adulta, com idade entre 17 e 88 anos, de ambos os sexos. As entrevistas eram semiestruturadas e efetuadas na própria clínica e na sala de hemodiálise durante o tratamento. Objetivou-se, em consonância com essa investigação, compreender de forma crítica o sentido das comunicações por meio de uma descrição objetiva, sistemática e quantitativa do conteúdo manifesto ou latente das significações explícitas ou ocultas do conjunto de informações colhidas.

Para analisar a percepção do paciente da terapia renal substitutiva sobre o tratamento a que é submetido, a Nefroclínica de Unai – MG fez uma pesquisa, utilizando-se de entrevistas semidirigidas que foram aplicadas em 82 sujeitos, entre pacientes em hemodiálise e acompanhantes. Destes, 4 acompanhantes e 2 pacientes se recusaram a participar. As entrevistas foram realizadas durante a hemodiálise, de acordo com o seguinte roteiro: 1. Como é estar na clínica? 2. O que geralmente você faz enquanto dialisa? 3. O que você aprecia fazer? Acha que poderia passar melhor o tempo em que se encontra na clínica dialisando? Você se lembra de alguma experiência agradável na clínica onde foi proposta alguma outra atividade além da hemodiálise? As respostas foram agrupadas por semelhança ou natureza, sendo que para a análise se seguiu um referencial teórico psicanalítico, considerando emoções, sentimentos e experiência vivenciada na clínica por cada paciente.

Os principais resultados obtidos estão apresentados na tabela 52.1.

Em primeiro plano, o que chamou a atenção foi a grande quantidade de “não” nas respostas, o que demonstra um estado de limitação ou falta de liberdade: “eu não



Tabela 52.1 – Principais resultados obtidos por meio das entrevistas.

Pergunta 1			Pergunta 2			Pergunta 3		
Resposta	N	%	Resposta	N	%	Resposta	N	%
Boa	41	53	Dorme	49	40	Trabalhar	22	23
Ruim	16	20	TV/música/leitura	29	24	TV/música/leitura	20	21
Costume	21	27	Conversa	34	28	Namoro/festa	8	8
–	–	–	Nada	11	8	Família/casa	38	39
–	–	–				Nada	9	9
Total*	78	100	Total	123	100	Total	97	100

\* Existe mais de uma resposta por paciente.

posso mais fazer nada”, “não tenho mais o apoio de minha família”, “não posso comer quase nada”. Outrossim, alguns entrevistados colocaram de forma clara a possibilidade de passar melhor o tempo na clínica, e como tentativa de amenizar a negação relembrou momentos bons vividos na clínica, “o dia das mães foi inesquecível”, “a festa de aniversário com o pastor é uma bênção”. Conclui-se, a partir destes dados, que é possível tornar o ambiente da terapia renal substitutiva mais agradável ao paciente, no entanto, para isso faz-se necessário que os profissionais trabalhem juntos, superando os melindres e buscando uma visão completa do paciente e de seu bem-estar, trabalhando assim a qualidade de vida e morte.

**Dinâmicas de grupo** – o tema utilizado nas dinâmicas foi construído a partir das representações que foram encontradas em cada grupo, tendo sido possível serem abordados diferentes assuntos entre os diversos grupos.

Antes de iniciar cada dinâmica, foram esclarecidos ao grupo os objetivos da reunião, a importância de saber ouvir enquanto outro participante estivesse falando e, caso quisesse partilhar, deveria aguardar a conclusão por parte do coordenador para que lhe fosse passada a palavra. Também deveria ser observada a ética de se guardar a história de cada um ou qualquer outro assunto que viesse a ser discutido no grupo como um “sagrado” de cada indivíduo, que deve ser respeitado e mantido o sigilo sob quaisquer circunstâncias. Foi solicitado que todos desligassem telefones celulares, *pager*, *bips* ou quaisquer formas de contato com o ambiente externo, para que cada um se permitisse ser cuidado naquele momento de reflexão. Não era permitida a entrada ou a saída de participantes durante a reunião, a não ser em casos extremos. Foi mantido um intervalo mínimo de 15 dias entre as dinâmicas de um mesmo grupo.

Após os esclarecimentos iniciais, o coordenador ou, na sua impossibilidade de estar presente, um dos assessores, previamente nomeado, dava início aos trabalhos do grupo. Todas as dinâmicas obedeceram à mesma sequência de evolução. Era feita uma representação teatral pelo grupo e, a partir de uma história repassada pelo coordenador aos participantes, foi dada a possibilidade de escolher o papel que cada um desejava encenar. Quando se tratava de uma personagem mais complexa, era

feito um ensaio para ajudar na elaboração da personagem a ser representada. Após a representação (cerca de 30 minutos), o coordenador dava início à partilha, de acordo com a vontade e a disponibilidade do grupo. Durante a partilha, era solicitado que se usasse o discurso na primeira pessoa. Duarte<sup>35</sup> refere que as pessoas encontram na doença sua “forma última e superior de expressão”, valendo-se desta para fugir da ansiedade de seu problema e tornar, a partir do discurso na terceira pessoa, a realidade mais suportável. Caso não houvesse nenhuma partilha, o grupo permanecia em silêncio, refletindo e aguardando o término da dinâmica. Após 1 hora do início, o coordenador pedia a algum participante para que encerrasse a reunião, sempre alternando o ator responsável pela conclusão dos trabalhos. Neste momento, era solicitada uma avaliação da dinâmica ao grupo.

O que chamou atenção foi a facilidade com que surgiram as partilhas e descrição das experiências individuais no discurso de pacientes, acompanhantes e funcionários:

“fui abandonado pela minha família”; “eu não consigo perdoar minha esposa que me traiu”; “não quero fazer transplante porque meu amigo morreu”; “tenho certeza que serei transplantado, pois é uma vontade de Deus”; “eu quero pedir perdão caso tenha magoado alguém do grupo”; dentre outros. Conclui-se, a partir destes dados, que é possível tornar o ambiente da terapia renal substitutiva mais suportável ao paciente e, para isso, é necessário dar ao paciente a possibilidade de externalizar seus sentimentos, trabalhando seu comportamento para amenizar seus sofrimentos. Faz-se necessário que os profissionais trabalhem juntos, participando de forma corajosa e transparente do grupo, melhor dizendo, sem utilização de máscaras.

Foi realizado um total de 54 dinâmicas em grupo, de 12/02/2008 a 02/10/2009, em sua grande maioria em ambiente externo (no ambulatório conhecido como “casinha”), com a elaboração de um relatório final e, em seguida, a categorização dos discursos pela psicóloga do serviço.

#### Apresentação discussão de filmes:

- “Patch Adams – o amor é contagioso” – 1998, EUA, Warner Home Vídeo.



Patch Adams é um estudante de medicina que acredita que o humor pode contribuir muito para a recuperação de pacientes. Mas terá de enfrentar professores e colegas conservadores que são contra seu método.

- “O Nevoeiro” – 2007, EUA. Frank Darabont.

Depois que uma violenta tempestade que devasta a cidade de Maine, David Drayton – um artista local – e seu filho de 8 anos de idade correm para o mercado, antes que os suprimentos se esgotem. Porém, um estranho nevoeiro toma conta da cidade, deixando David e um grupo de pessoas presas no mercado – entre elas um cético forasteiro e uma fanática religiosa. David logo descobre que o nevoeiro esconde algo sobrenatural e que, ao sair do mercado, pode ser fatal. Mas, conforme o grupo tenta desvendar o mistério, o caos instala-se e fica evidente que as pessoas dentro do mercado podem tornar-se tão ameaçadoras quanto as criaturas do lado de fora. Baseado na obra de Stephen King.

- “Um Golpe do Destino” – 1991, EUA, Randa Haines.

Jack McKee (William Hurt) é um médico completo: bem-sucedido, rico e sem problemas na vida. Até receber o diagnóstico de que está com câncer de garganta. Agora ele passa ver a medicina, os hospitais e os médicos sob uma perspectiva como paciente.

- “Fitzcarraldo” – 1982, Alemanha-Peru, Werner Herzog  
Filmproduktion, [www.dvdversalil.com.br](http://www.dvdversalil.com.br)

No final do século XIX, no apogeu do ciclo da borracha, o aventureiro Brian Sweeney Fitzgerald sonha em construir um teatro de ópera na Amazônia peruana. Para realizar seu sonho, faz com que centenas de índios arrastem um barco a vapor de 160 toneladas pelo coração da selva amazônica. Uma empreitada incrível em busca do impossível...

- “Babel” – 2006, EUA. Alejandro González-Iñárritu.  
Paramount Vantage/UIP

Um ônibus repleto de turistas atravessa uma região montanhosa do Marrocos. Entre os viajantes estão Richard (Brad Pitt) e Susan (Cate Blanchett), um casal de americanos. Ali perto, os meninos Ahmed (Said Tarchani) e Youssef (Boubker At El Caid) manejam um rifle que seu pai lhes deu para proteger a pequena criação de cabras da família. Um tiro atinge o ônibus, ferindo Susan. A partir daí o filme mostra como este fato afeta a vida de pessoas em vários pontos diferentes do mundo: nos Estados Unidos, onde Richard e Susan deixaram seus filhos aos cuidados da babá mexicana; no Japão, onde um homem (Kôji Yakusho) tenta superar a morte trágica de sua mulher e ajudar a filha surda (Rinko Kinkuchi) a aceitar a perda; no México, para onde a babá (Adriana Barraza) acaba levando as crianças; e ali mesmo, no Marrocos, onde a polícia passa a procurar suspeitos de um ato terrorista.

- “Duas Vidas” – 2000, EUA. Jon Turteltaub. Buena Vista.

“Duas Vidas” começa com o seguinte questionamento: se você pudesse falar hoje com a criança que um dia

já fora, que conselho pediria? Russ Duritz (Bruce Willis) é um executivo de 40 anos, bem-sucedido financeiramente, mas com uma vida emocional e familiar fracasadas: é solteiro e sem namorada, não tem filhos, não se dá bem com o pai e nem mesmo tem um cãozinho de estimação, como sonhava quando era pequeno. Um dia, é surpreendido pela presença de um menino desconhecido em sua casa. O garoto, que se diz chamar Rusty (o novato, mas muito expressivo, Spencer Breslin), aparentemente é ele próprio aos oito anos de idade. Ocorre que o garoto não fica nada satisfeito com o que constata sobre seu futuro, pois é o oposto do que idealizava quando crescesse. Por outro lado, Russ quase não consegue se reconhecer nesse menino rechonchudo e emotivo que ele, há muitos anos, havia deixado para trás. Superadas as dificuldades iniciais, Russ acaba “adotando” o menino, fazendo uma verdadeira viagem no tempo e dentro de si próprio para redescobrir os valores que estavam perdidos.

- “De Porta em Porta” – 2002, EUA. Angel/Brown Productions, Rosemont Productions International, Turner Network Television (TNT).

Bill Porter vê poucas perspectivas em seu trabalho como vendedor. Por essa razão, ele se oferece para trabalhar em um território difícil que todos rejeitam. Afinal, o que é um mero território difícil para Bill, portador de paralisia cerebral? William H. Macy é Bill, que com um corpo, mas não um espírito deficiente, faz uma vitoriosa carreira como vendedor de porta em porta – causando grande impacto nas vidas de seus clientes. No filme, Kyra Sedgwick, Helen Mirren e Kathy Baker vivem mulheres com importantes papéis na vida de Bill. Na vida real, outros grandes talentos vivem engraxates, crianças, garçons, motoristas de ônibus, recepcionistas de hotel e outros que também se inspiram na história dele. “De Porta em Porta”, de coração em coração, Bill Porter sabe como se comunicar com as pessoas. Assim como esse filme baseado em uma história real comovente.

Houve uma categorização do grupo de funcionários em administrativos e técnicos da saúde para a apreciação de filmes específicos.

Para os pacientes foram apresentados “Patch Adams – O Amor é Contagioso” e “Um Golpe do Destino”. A dinâmica da apresentação dos filmes para os pacientes foi:

1. Inicialmente, os técnicos da saúde apreciaram sob a supervisão da psicóloga os filmes que seriam apresentados aos pacientes.
2. Posteriormente, cada técnico da saúde assistiu, juntamente com os pacientes de seu bloco de trabalho, no máximo 4 pacientes por técnico em enfermagem, aos filmes sugeridos.

Como resultado, pode-se observar uma maior aproximação entre os profissionais da saúde e seus pacientes, criando, inclusive, novas perspectivas das representações sociais sobre a existência da vida após a morte, respeitando-se as necessidades individuais e espirituais de cada ser humano. Para os funcionários administrativos foram apresentados e discutidos os filmes: “Fitzcarraldo”, “Ba-

bel” e “O Nevoeiro”. Os filmes “Duas vidas” e “De Porta em Porta” foram apresentados para todos os funcionários, tanto os administrativos quanto os técnicos da saúde.

Durante este estudo de caso, não houve nenhuma situação de abandono ou desistência do tratamento por parte dos pacientes, demonstrando melhor aderência e aceitação.

Outro fato importante foi observado com a redução significativa das complicações ou eventos adversos durante a terapia renal substitutiva. A redução mensal do número de ocorrências foi notória e progressiva.

Estes dados podem ser confirmados nas figuras 52.1 e 52.2. Na figura 52.1 é apresentada a evolução mensal dos eventos adversos, tendo-se por base a média de 1.500 sessões/mês.

A evolução dos eventos adversos durante a terapia renal substitutiva é comparada entre os meses de ocorrência dos extremos de maior e menor incidência mensal na figura 52.2.

Pode-se observar uma redução na maioria dos eventos adversos. A hipotensão arterial reduziu de 137 para 51 episódios/mês (\* $p < 0,5$ ). Este fato correlacionou-se diretamente com um ganho ponderal menor no período interdialítico, o que poderia indicar maior compreensão por parte dos pacientes da importância de se ingerir pouco líquido. Outro fator que pode ter contribuído para esta redução de eventos adversos durante a terapia renal substitutiva, está relacionado à assimilação por parte dos profissionais da saúde da importância de seguirem atentamente o POP (Procedimento Operacional-Padrão), o que teria ocasionado melhor controle da pressão arterial durante a terapia renal substitutiva, inclusive com intervenção preventiva quando necessária: por exemplo, a redução do fluxo de sangue na bomba e/ou da taxa de ultrafiltração, quando se observava queda nos níveis pressóricos, mesmo que estes se mantivessem em valores considerados dentro da normalidade. Ao se comparar a incidência das variáveis de eventos adversos no mês de maior ocorrência, período Pré-Estudo de Caso, com sua

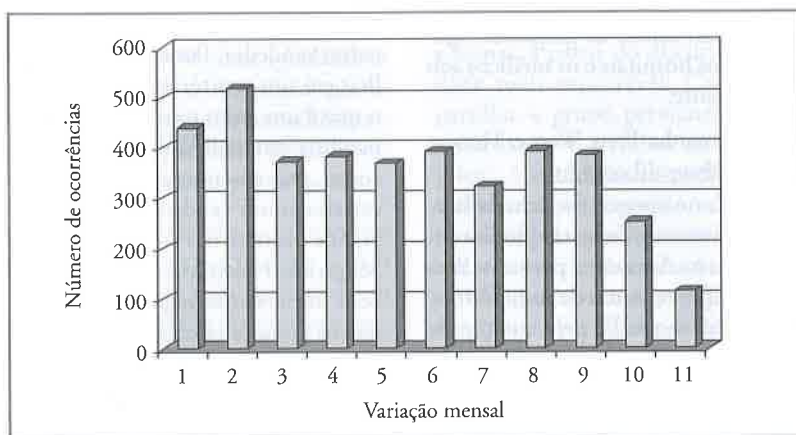


Figura 52.1 – Evolução mensal dos eventos adversos durante a terapia renal substitutiva.

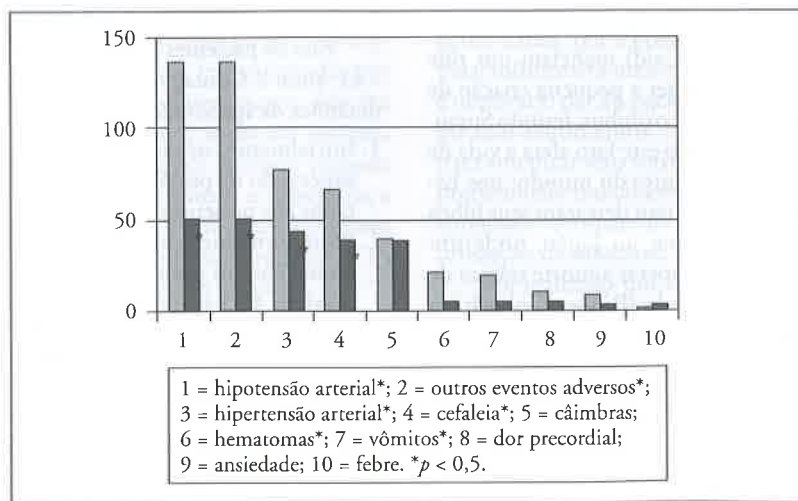


Figura 52.2 – Evolução dos eventos adversos durante a terapia renal substitutiva. Comparação entre os meses de maior e menor ocorrência.

incidência no mês de menor ocorrência, período Pós-Estudo de Caso, pode-se observar uma variação estatística significativa para a maioria dos eventos adversos. Para a ocorrência de câimbras, dor precordial, ansiedade e febre, não houve variação estatisticamente significativa. Curiosamente, a ocorrência de febre foi maior no período Pós-Estudo de Caso, sugerindo a existência de dois tipos de eventos adversos: “controláveis”, pela melhora da assistência ao paciente em terapia renal substitutiva, e “não controláveis”, apenas pela assistência, visto que dependeriam de outros fatores, como o estado nutricional do paciente e a ocorrência de epidemias na comunidade, como é o caso da febre, enquanto sinal de infecções.

Analisando-se 80 pacientes em terapia renal substitutiva, todos realizando hemodiálise, constatou-se a distribuição por religião, citada na tabela 52.2.

Entre os pacientes católicos, 75% diziam-se praticantes, tendo sido batizados e realizado a primeira comunhão e crisma, que são três dos sete sacramentos da igreja católica. A confissão, também um sacramento da igreja católica, mostrou a característica apresentada na tabela 52.3.

No grupo dos evangélicos, 60% eram batizados e participavam da “Santa Ceia”. Um paciente pertencia aos mórmons, era batizado e recebia os sacramentos; e um outro era espírita, que não tem ritual nem líder, segundo ele próprio relatou, existiria uma mesa e quem guia os trabalhos é o “espírito de luz”.

A este grupo de pacientes foi pedida a opinião sobre as dinâmicas de grupo para “partilhar sobre a vida” e “para falar de Deus”.

Os resultados estão apresentados nas tabelas 52.4 e 52.5.

Estes resultados demonstram a boa aceitação dos pacientes pelas dinâmicas em grupo. Tais dinâmicas em grupo são estratégias cognitivas e comportamentais que lidam com os estressores advindos da religiosidade. Como apresentado no discurso dos pacientes durante as partilhas em grupo, eles tiveram a oportunidade de trabalhar seus sentimentos e suas reações/defesas comportamentais.

Há necessidade de estudos complementares para o tema, além de ser oportuna e necessária a implantação da disciplina CRE no currículo mínimo das escolas médicas e de formação dos demais profissionais da saúde, tendo em vista esta busca de uma maior aproximação entre o científico e o espiritual, abrindo novas perspectivas no enfrentamento da doença renal crônica, o que torna este assunto altamente relevante para toda a nefrologia nacional.

Quicá tenhamos no futuro uma nova possibilidade para o tratamento humanizado do paciente renal crônico: a “hemodiálise tipo III”. Esta nova classificação teria um diferencial na tabela de pagamentos que contemplaria a humanização do atendimento de forma integral, abrindo, inclusive, espaço para se trabalhar as representações sociais da espiritualidade do renal crônico em relação a seu tratamento nas clínicas de terapia renal substitutiva, uma nova alternativa que visa amenizar o sofrimento e favorecer o enfrentamento de desafios da doença renal crônica.

Tabela 52.2 – Distribuição por religião de pacientes em terapia renal substitutiva.

Religião	n	%
Católica	53	66,25
Evangélica	22	27,50
Espírita	01	1,25
Mórmons	01	1,25
Outros	03	3,75
Ateu	00	00
Total	80	100

Tabela 52.3 – Frequência de confissões.

Frequência	N	%
Mensal	01	2,3
Anual	11	25,0
Nunca	04	9,1
Outros	28*	63,6
Total	44	100

\* Dos 28 pacientes que não se enquadraram em confissão com período regular, 70% apenas confessavam por obrigatoriedade, como para casar ou batizar um filho ou afilhado.

Tabela 52.4 – Respostas sobre a opinião do paciente sobre as reuniões sobre a vida.

Resposta	N	%
Gostam	57	71,25
Não gostam	07	8,75
Às vezes	11	13,75
Não participaram ou não responderam	05	6,25
Total	80	100

Tabela 52.5 – Falar de Deus.

Resposta	N	%
Gostam	74	92,50
Não gostam	02	2,50
Às vezes	04	5,00
Total	80	100

## Agradecimentos

Em especial aos meus amigos psicólogos, Lilian Lucas Claudino Scano do Serviço de Nefrologia na Nefroclínica de Unaí, incansável, sempre disponível, e ao Professor Dr. Luiz Carlos Avelino, Professor Titular do Departamento de Psicologia da UFU/Universidade Federal de Uberlândia pelas oportunas sugestões e avaliações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cayres AZF, Glória-Martins D. Em busca de novas estratégias terapêuticas em ambiente hospitalar: o uso da caixa de atividade como instrumento interventivo com pacientes renais crônicos. In *Boletim de Iniciação Científica em Psicologia*. Universidade Presbiteriana Mackenzie: São Paulo, 2000, vol 1, pp 14-22.
2. Almeida ACO. Considerações psicológicas acerca do transplante renal. *Rev Psicol Hospitalar Hosp Clín* 1994; 4: 3-6.
3. Santos CT, Sebastiani RW. Acompanhamento psicológico à pessoa portadora de doença crônica. In Angerami-Camon VA (ed). *E a psicologia entrou no hospital*. Pioneira: São Paulo, 1996, pp 147-176.
4. Bellodi PL. Contribuição das técnicas de exame psicológico ao estudo de pacientes com insuficiência renal numa unidade de diálise infantil. Tese de Mestrado. São Paulo/FMUSP, 1994.
5. Moscovici S (ed). A Representação Social da Psicanalyse. Zahar: Rio de Janeiro, 1978.
6. Horochovski MTH. Representações Sociais: Delineamentos de uma Categoria Analítica. Vol. 2. *Em Tese* 1: 92-106.
7. Jodelet D. Representações sociais: um domínio em expansão. In Jodelet D (ed). *As Representações Sociais*. UERJ: Rio de Janeiro, 2001, pp 17-44.
8. Matthews WJ, Conti JM, Sireci SG. The effects of intercessory prayer, positive visualization, and expectancy on the well-being of kidney dialysis patients. *Altern Ther Health Med* 2001; 7: 42-52.
9. Angerami-Camon VA (ed). *Psicologia hospitalar: teoria e prática*. Pioneira Thompson Learning: São Paulo, 1996, pp 99-114.
10. Hartmann JB. Saúde e doença na perspectiva dos profissionais de saúde no hospital. *Aletheia* 1999; 9: 39-49.
11. Coelho, MO. A dor da perda da saúde. In Angerami-Camon VA (ed). *Psicossomática e Psicologia da Dor*. Pioneira Thompson Learning: São Paulo, 2001, pp 69-92.
12. Maciel SC. A importância do atendimento psicológico ao paciente renal crônico em hemodiálise (vários autores), *Novos Rumos na Psicologia da Saúde*. Pioneira, Thompson Learning: São Paulo, 2002, pp 55-72.
13. Pires ACJ. Aspectos emocionais relacionados com a adaptação à situação atual em pacientes renais crônicos em hemodiálise. In Zimmermann D (ed). *Temas de Psiquiatria*. Artes Médicas: Porto Alegre, 1980, pp 53-74.
14. Santos AF, Barbosa RB, Santos Faro SR, Alves A Jr. Representações sociais do processo saúde-doença entre nefrologistas e pacientes renais crônicos. *Psicol, Saúde & Doenças* 2005; 6: 57-67.
15. Angerami-Camon VA. Urgências psicológicas no hospital. Pioneira Thompson Learning: São Paulo, 2002.
16. Baer HA. The work of Andrew Weil and Deepak Chopra – two holistic health/new age gurus: a critique of the holistic health/new age movements. *Med Anthropol Q* 2003; 17: 233-250.
17. Panzini RG, Bandeira DR. Coping (enfrentamento) religioso/espiritual. *Rev Psiquiatr Clin São Paulo* 2007; 34(Supl 1): 126-135.
18. Berman E, Merz JE, Rudnick M *et al*. Religiosity in a hemodialysis population and its relationship to satisfaction with medical care, satisfaction with life, and adherence. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 488-497.
19. Finkelstein FO, West W, Gobin J *et al*. Spirituality, quality of life and the dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2432-2434.
20. Kimmel PL, Emont SL, Newmann JM *et al*. ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors, and ethnicity. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 713-721.
21. Ko B, Khurana A, Spencer J *et al*. Religious beliefs and quality of life in an American inner-city haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2985-2990.
22. Patel SS, Shah VS, Peterson RA, Kimmel PL. Psychosocial variables, quality of life, and religious beliefs in ESRD patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1013-1022.
23. Weisbord SD, Fried LF, Unruh ML *et al*. Associations of race with depression and symptoms in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 203-208.
24. Tomasz W, Piotr S. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Ann Transplant* 2003; 8: 47-53.
25. Giaramazidou T, Giovreki A, Morfakidou L *et al*. A study of dietary knowledge and its religious relationship in patients receiving haemodialysis. *EDTNA ERCA J* 2005; 31: 199-202.
26. Tanyi RA, Werner JS. Spirituality in African American and Caucasian women with end-stage renal disease on hemodialysis treatment. *Health Care Women Int* 2007; 28: 141-154.
27. Lai CF, Kao TW, Wu MS *et al*. Impact of near-death experiences on dialysis patients: a multicenter collaborative study. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 124-132.
28. Walton J. Prayer warriors: a grounded theory study of American Indians receiving hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2007; 34: 377-386.
29. Tanyi RA, Werner JS. Women's experience of spirituality within end-stage renal disease and hemodialysis. *Clin Nurs Res* 2008; 17: 32-48.
30. Tanyi RA, Werner JS. Adjustment, spirituality, and health in women on hemodialysis. *Clin Nurs Res* 2003; 12: 229-245.
31. Tanyi RA, Werner JS, Recine AC, Sperstad RA. Perceptions of incorporating spirituality into their care: a phenomenological study of female patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2006; 33: 532-538.
32. Neely D, Minford EJ. Current status of teaching on spirituality in UK medical schools. *Med Educ* 2008; 42: 176-182.
33. Faria JB, Seidl EME. Religiosidade e enfrentamento em contextos de saúde e doença: revisão da literatura. *Psicol Reflex Crit* 2005; 18: Sept./Dec.
34. Almeida JF. Bíblia Sagrada. Traduzida em Português, revista e atualizada no Brasil, 2<sup>a</sup> ed.; Sociedade Bíblica do Brasil: Barueri SP, 1993, pp 143-144.
35. Duarte SC. Saberes de saúde e doença. Por que vão as pessoas ao médico? Quarteto Editora: Coimbra, 2002.



## DOENÇA CARDIOVASCULAR EM RENAS CRÔNICOS

Rogério Baumgratz de Paula

Carlos Alberto de Oliveira

Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna



### INTRODUÇÃO

As principais causas de doença renal crônica em países desenvolvidos são o *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, as glomerulonefrites crônicas, a doença renal policística e a uropatia obstrutiva<sup>1</sup>.

No Brasil, as estatísticas variam de acordo com os diferentes centros de nefrologia, mas é sabido que o *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial sistêmica estão entre as principais causas de doença renal crônica<sup>2</sup>. Portanto, a maioria dos pacientes renais crônicos apresenta como causa doenças que aumentam o risco cardiovascular. Além disso, estes pacientes apresentam elevada prevalência de outros fatores de risco tradicionais, como a dislipidemia e o tabagismo, e não tradicionais, como a inflamação crônica, a anemia e a calcificação vascular. Como consequência, a maioria dos portadores de doença renal crônica não atinge a terapia renal substitutiva, evoluindo para óbito precocemente, em especial por doenças cardiovasculares.

Embora a prevenção da evolução da doença renal crônica constitua um objetivo cotidiano do nefrologista, a abordagem das doenças cardiovasculares é frequentemente protelada, tanto na fase de tratamento conservador como na terapia renal substitutiva. Em um estudo realizado com 133 pacientes na fase pré-dialítica, constatamos que mais de 80% apresentava dois ou mais fatores de risco cardiovascular de acordo com os critérios de Framingham<sup>3</sup> e que a maioria dos pacientes não recebia medicações como aspirina, betabloqueadores e estatinas na proporção exigida pelas morbidades presentes<sup>4</sup>.

Neste capítulo, os autores abordam os principais fatores de risco e as doenças cardiovasculares mais frequentes na população com doença renal crônica, enfati-

zando a necessidade de detecção e de instituição de terapia adequada, em especial nas fases iniciais da doença renal crônica.

### FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E RELACIONADOS À UREMIA

A doença renal crônica é uma condição altamente prevalente e associada a substancial aumento do risco de eventos cardiovasculares. Foley *et al* mostraram que a mortalidade por doença cardiovascular estratificada para a idade é 10 a 100 vezes maior nos renais crônicos quando comparada à população geral<sup>5</sup>. Estes achados devem-se à presença de múltiplos fatores de risco tradicionais para aterosclerose como o *diabetes mellitus*, a dislipidemia e a hipertensão arterial sistêmica<sup>6</sup>. Entretanto, fatores de risco tradicionais são insuficientes para explicar a maior prevalência e o pior prognóstico das doenças cardiovasculares associadas à doença renal crônica. Assim sendo, fatores de risco não tradicionais, como a anemia, a inflamação, a calcificação vascular e a hiper-homocisteinemia, têm sido cada vez mais associados à aceleração da aterosclerose na doença renal crônica<sup>7</sup>. Adicionalmente, estes pacientes apresentam alterações hormonais como hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, alterações que se associam a aumento da pós-carga, hipertrofia ventricular esquerda, maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e disfunção do endotélio, que são condições relacionadas ao agravamento do risco cardiovascular<sup>6</sup>.

Dentre os fatores de risco tradicionais à aterosclerose, consequentemente, a doença arterial coronariana é o mais prevalente, com incidência de três a 20 vezes maior

que na população geral<sup>7</sup>. Devido a sua importância na morbidade e na mortalidade cardiovascular, este fator de risco será discutido separadamente.

A hipertensão arterial sistêmica, presente em cerca de 80% dos pacientes renais crônicos, e o *diabetes mellitus*, cuja incidência é quatro vezes maior nos pacientes renais crônicos que na população geral, constituem fatores de risco maiores em renais crônicos<sup>7,8</sup>. Portadores de *diabetes mellitus* e de doença renal crônica são considerados de altíssimo risco para o desenvolvimento de eventos isquêmicos, apresentando risco relativo de morte prematura até 100 vezes superior ao observado na população não diabética<sup>8,9</sup>.

Outro fator de risco relevante para doença arterial coronariana é a dislipidemia<sup>10</sup>. O perfil lipídico na doença renal crônica é tipicamente aterogênico, com predomínio de elevação dos triglicérides, redução acentuada do HDL-colesterol e níveis normais ou mesmo baixos de LDL-colesterol, porém com predomínio de partículas densas que são aterogênicas. Essas alterações devem ser tratadas precocemente, pois a intervenção em fases avançadas da doença renal crônica não tem sido associada à redução de eventos cardiovasculares<sup>11,12</sup>. Ao contrário, quando feito precocemente, o uso de estatinas pode retardar a queda da taxa de filtração glomerular, sobretudo em pacientes proteinúricos<sup>13</sup>, possivelmente por seus efeitos anti-inflamatórios<sup>14</sup>.

Outro aspecto que diferencia pacientes em terapia renal substitutiva da população geral é o aumento paradoxal da mortalidade observado com níveis reduzidos de colesterol plasmático (colesterol total < 100mg/dL), achado indicativo da presença da síndrome da desnutrição-inflamação-aterosclerose<sup>7</sup>.

Considerando a relevância da doença renal crônica na determinação do aumento do risco cardiovascular, a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose adotou critérios como a presença de microalbuminúria, a redução do *clearance* de creatinina e/ou a elevação da creatinina para valores superiores a 1,5mg/dL (indicativos da presença de doença renal crônica) como fatores agravantes do risco cardiovascular. Diante desta situação, na presença de doença renal crônica, o escore de risco cardiovascular de Framingham é elevado à categoria de risco imediatamente superior<sup>15</sup>. Esta política reflete a preocupação com a instituição precoce de medidas terapêuticas para a aterosclerose em portadores de doença renal crônica.

Entre os fatores de risco não tradicionais, ou emergentes, destaca-se a hipertrofia ventricular esquerda. Em estudo realizado no *New York Medical College*, constatou-se, por meio da ecocardiografia, a presença de hipertrofia ventricular esquerda em 64% dos pacientes com doença renal crônica<sup>16</sup>. Um estudo Canadense, que incluiu 433 pacientes em terapia renal substitutiva, mostrou que 74% tinham hipertrofia ventricular esquerda, sendo que, destes, 44% apresentava hipertrofia concêntrica; 30%, hipertrofia com dilatação ventricular esquerda; e 15%, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo<sup>17</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica, idade, anemia, uremia, hiperatividade simpática, presença de fistula arteriovenosa, hipervolemia têm sido implicados na fisiopatologia da hipertrofia ventricular esquerda<sup>18</sup>. Em estudo realizado em nosso serviço, cerca de 80% dos pacientes em hemodiálise apresentavam hipertrofia ventricular esquerda, em especial hipertrofia septal, achado que se correlacionou positivamente com a pressão arterial sistólica na pré-diálise<sup>19</sup>.

A hipertrofia ventricular esquerda relaciona-se com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, sendo responsável por diminuição do enchimento ventricular esquerdo, de modo que pequenas alterações na pré-carga podem induzir a grandes alterações na pressão de enchimento cardíaco, predispondo à ocorrência de hipotensão intradiálítica ou de edema pulmonar.

Dos fatores trombogênicos, a homocisteína, um aminoácido cujo metabolismo depende das vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> e do ácido fólico, encontra-se elevada na doença renal crônica. Sua concentração plasmática aumenta de modo paralelo ao grau de redução da taxa de filtração glomerular, persistindo após o início da terapia renal substitutiva. Este marcador promove o aumento do estresse oxidativo, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, proliferação de células musculares lisas e agregação plaquetária, fatores que favorecem a trombogênese. A administração de ácido fólico e de vitaminas do complexo B diminui os níveis séricos de homocisteína, porém ainda é desconhecido seu efeito sobre a mortalidade<sup>20</sup>.

Também são considerados fatores de risco cardiovasculares emergentes a proteína C-reativa, a dimetilarginina assimétrica, a hiperatividade simpática e a apneia do sono<sup>16</sup>. Além desses, citam-se os fatores relacionados à síndrome urêmica, como a anemia, a inflamação, os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo e a calcificação vascular acelerada, que serão abordados a seguir.

Portanto, pacientes renais crônicos apresentam maior prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais e não tradicionais, constituindo uma população de alto risco de morte por doenças cardiovasculares.

## INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Está bem estabelecido que a doença renal crônica é um estado inflamatório crônico sistêmico, que tem início precocemente na evolução da doença. Diversos estudos têm demonstrado que a inflamação crônica é altamente prevalente tanto na pré-diálise como na hemodiálise e na diálise peritoneal. O processo inflamatório insidioso reflete a geração de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1, interleucina-6 e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), entre outras, todas comprovadamente elevadas na uremia e que guardam relação com a elevação da proteína C-reativa na prática clínica<sup>21,22</sup>.

Embora a causa deste fenômeno seja multifatorial, a importância relativa de cada fator contribuinte ainda não está bem estabelecida. Possivelmente, tanto fatores não relacionados à diálise, que estão associados à própria

uremia, como o procedimento dialítico *per se* interagem com fatores genéticos e ambientais, contribuindo para o estado de hiperцитocinemia observado na doença renal crônica<sup>21-24</sup>.

Entre 35 e 65% dos pacientes na pré-diálise apresentam evidências laboratoriais de ativação crônica da resposta inflamatória. As causas desta alteração não estão esclarecidas, porém tanto a diminuição da depuração renal quanto a elevação na síntese de citocinas podem contribuir para a hiperцитocinemia. De fato, pacientes com doença renal crônica sob tratamento conservador apresentam correlação positiva entre redução da depuração de creatinina e elevação do nível sérico de várias citocinas, assim como diminuição da excreção urinária de TNF- $\alpha$  e interleucina-6<sup>23</sup>.

Outra causa está relacionada ao acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada na doença renal crônica. Os produtos de glicosilação avançada podem desencadear inflamação por se depositarem nos tecidos e estimularem o sistema monocítico-fagocitário, provocando disfunção endotelial. Na verdade, atualmente, as citocinas pró-inflamatórias são consideradas, juntamente com os produtos de glicosilação avançada, toxinas urêmicas, e, assim como estas, muitas outras toxinas, sobretudo as "moléculas médias" como a  $\beta_2$ -microglobulina e o paratormônio, possuem atividade inflamatória<sup>25</sup>.

Além do aumento da produção, outro fator associado à elevação dos níveis séricos de citocinas inflamatórias na pré-diálise é a presença de comorbidades como o *diabetes mellitus*, a insuficiência cardíaca congestiva, a doença vascular aterosclerótica periférica, as neoplasias e as doenças autoimunes<sup>21</sup>.

A estes somam-se, processos infecciosos crônicos como hepatites virais, periodontite, infecções por *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* e citomegalovírus<sup>26</sup>.

Outro fator pró-inflamatório é representado pelo tratamento dialítico *per se*, devido à biocompatibilidade incompleta do material utilizado. No caso da hemodiálise, há sempre a possibilidade de contaminação direta do sangue por micro-organismos ou endotoxinas, uma vez que o procedimento não é totalmente estéril. A água usada na diálise, mesmo que tratada por osmose reversa, ou a presença de contaminantes no concentrado de bicarbonato são fontes de preocupação<sup>26</sup>.

A membrana de diálise íntata não permite a passagem de bactérias íntegras, porém fragmentos de parede celular, pirógenos solúveis ou endotoxinas podem passar através da membrana por filtração ou difusão retrógrada, ativar o sistema monocítico-fagocitário e levar à produção de citocinas<sup>22,26</sup>. Uma forte evidência para esta hipótese tem sido os estudos com a utilização de água ultrapura para hemodiálise, em que foi observada importante redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes<sup>22</sup>. Além disso, o procedimento de reuso dos capilares pode favorecer a quebra de barreira e o aumento da contaminação. No caso da diálise peritoneal, o banho de diálise é livre de contaminantes biológicos, no entanto, não impede que a contaminação ocorra durante o pro-

cedimento de conexão e desconexão do paciente. A própria hiperosmolaridade do banho e seu baixo pH, assim como a presença de produtos de degradação da glicose e radicais livres, podem induzir um processo inflamatório subclínico intraperitoneal<sup>26</sup>.

Uma vez estabelecida, a inflamação exerce papel central na aterosclerose, sendo a disfunção endotelial seu evento inicial. A disfunção endotelial compromete a capacidade do endotélio de promover a vasodilatação, de evitar a ativação da cascata da coagulação e de funcionar como uma barreira à passagem de macromoléculas e células para o subendotélio e tecidos<sup>27</sup>.

A falência da capacidade de vasodilatação costuma preceder às demais e ocorre principalmente devido à diminuição da produção de óxido nítrico, mas também devido à redução da síntese de prostaciclina e ao aumento na produção de endotelina 1, tromboxano A<sub>2</sub> e angiotensina II. A partir deste ponto, ocorre ativação endotelial com expressão de moléculas de adesão, produção de fatores pró-trombóticos e aumento da permeabilidade endotelial, ocorrendo acúmulo de células inflamatórias, translocação destas para o subendotélio e estimulação da cascata da coagulação. Esses eventos culminam no surgimento e progressão acelerada da aterosclerose e na ocorrência de fenômenos tromboembólicos, cujo desfecho é a grande mortalidade cardiovascular<sup>28-30</sup>.

## CALCIFICAÇÃO VASCULAR E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo emergiram recentemente como importantes fatores de risco não tradicionais para mortalidade cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. A hiperfosfatemia e a elevação do duplo-produto cálcio-fósforo estão associadas com a mortalidade cardiovascular e por todas as causas em pacientes em diálise, assim como a presença de doença óssea adinâmica e o hiperparatireoidismo<sup>31</sup>.

A calcificação vascular nos pacientes em diálise ocorre de forma precoce e acelerada, configurando um processo distinto do que ocorre na população geral e contribuindo para a elevada mortalidade cardiovascular. Nesta população, a calcificação ocorre não só na íntima vascular, pelo depósito de cálcio nas placas ateromatosas, mas também na camada média das artérias. Ao contrário da calcificação da íntima, a calcificação da camada média não se correlaciona com a dislipidemia e ocorre de forma ativa em um verdadeiro processo de "ossificação"<sup>32</sup>.

A calcificação das placas ateromatosas na íntima coronariana pode contribuir para sua ruptura, correlacionando-se com infarto do miocárdio e com morte súbita<sup>33</sup>.

Por outro lado, a calcificação da camada média causa enrijecimento e diminuição da complacência vascular, com aumento da velocidade da onda de pulso, retorno precoce da sua deflexão, aumento da pós-carga e diminuição da perfusão coronariana. Em estudo recente, observou-se aumento do índice de rigidez arterial



ambulatorial obtido por meio de extrapolação linear de dados obtidos com a monitorização ambulatorial da pressão arterial, em pacientes portadores de doença renal crônica, quando comparados a pacientes com função renal normal<sup>34</sup>.

O aumento da rigidez arterial correlaciona-se com hipertensão sistólica, hipertrofia miocárdica, acidente vascular encefálico e, conseqüentemente, com aumento da morbimortalidade. Além disso, o enrijecimento da aorta, secundário à calcificação da média, predispõe à diminuição da sensibilidade do barorreflexo e à disautonomia, com conseqüente aumento na incidência de arritmias cardíacas e de morte súbita<sup>35</sup>. Evidências sugerem que na uremia ocorre desequilíbrio entre os diversos fatores indutores e inibidores da calcificação vascular (Quadro 53.1).

Dos fatores indutores, a hiperfosfatemia parece exercer papel central no processo ativo de calcificação medial das artérias. Diversos trabalhos experimentais têm demonstrado a capacidade do fosfato em induzir mudança fenotípica nas células musculares lisas, caracterizada pela ativação de genes relacionados à linhagem de células ósseas e de cartilagem, com produção de matriz óssea e conseqüente calcificação. Neste processo, há participação do cotransportador  $\text{Na}^+ \text{-PO}_4^-$  (PIT-1 – *inorganic phosphate transporter-1*), elevando os níveis intracelulares de fosfato e ativando do Cbfa-1 (*core binding factor alpha-1*), que é um fator de transcrição que estimula a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos<sup>36</sup>.

A dislipidemia, o diabetes, a inflamação e o estresse oxidativo agem indiretamente, levando à disfunção endotelial e predispondo à aterosclerose acelerada e à calcificação das placas ateroscleróticas. Além desses, a doença óssea adinâmica, o hiperparatireoidismo e o uso de vitamina D correlacionam-se com níveis elevados de fósforo e cálcio, o que também favorece a calcificação.

Quanto aos fatores protetores, um grande número de estudos tem identificado inibidores locais e sistêmicos da mineralização. Dentre estes, a fetuína A tem-se destacado como o principal inibidor circulante da calcificação vascular. O mecanismo pelo qual a fetuína A inibe a calcificação vascular parece relacionar-se a sua potente capacidade inibitória da precipitação de fosfato de cálcio. No entanto, novas evidências sugerem também a capacidade de antagonizar a sinalização relacionada ao TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* )<sup>37,38</sup>.

Outro fator protetor, o pirofosfato, é produzido pelas células musculares lisas, condrócitos e osteoblastos e atua inibindo o depósito dos cristais de hidroxiapatita

na parede dos vasos. Em pacientes renais crônicos, os níveis de pirofosfato estão significativamente reduzidos e, além disso, este fator é removido pela hemodiálise<sup>37,38</sup>.

A osteoprotegerina, produzida pelos osteoblastos e por diferentes tecidos como pulmões, rins, intestino e endotélio, também exerce efeito protetor, possivelmente por inibir a apoptose dos osteoblastos<sup>37,38</sup>.

A BMP-7 (*bone morphogenic protein 7*) e a MGP (*matrix  $\gamma$ -carboxyglutamic acid protein*) também impedem a calcificação vascular por meio de diversos mecanismos<sup>37,38</sup>.

O diagnóstico de calcificação vascular pode ser feito por métodos clínicos diretos (palpação do vaso calcificado como artéria ou fístula) ou indiretos (índice de resistência, índice tornozelo-braço), bem como por métodos de imagem (Doppler vascular, ecocardiograma, tomografia multi-*slice* ou com feixe de elétrons) e sua presença está associada a aumento de três vezes no risco de eventos cardiovasculares<sup>39</sup>.

Embora a hiperfosfatemia esteja relacionada à calcificação vascular, permanece controverso se o uso de quelantes de fósforo à base de cálcio é protetor ou também favorece a calcificação. Aparentemente, o uso de carbonato de cálcio como quelante de fósforo mostrou-se melhor que medidas dietéticas isoladas em relação à progressão da calcificação coronariana. No entanto, o acetato de cálcio e o sevelamer mostraram-se equivalentes em retardar a progressão da calcificação coronariana, sendo superiores ao carbonato de cálcio<sup>40-42</sup>.

Apesar do sevelamer ser um quelante de fósforo isento de cálcio e de ter efeitos benéficos adicionais como a redução na progressão da calcificação coronariana e a melhora do perfil lipídico, o estudo DCOR (*Dialysis Clinical Outcomes Revisited*), um grande estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado comparando quelantes à base de cálcio e o sevelamer em pacientes em hemodiálise, não evidenciou redução da mortalidade no grupo em uso do sevelamer. Neste estudo houve apenas redução do período de internações, o que representava um desfecho secundário<sup>43</sup>.

## ANEMIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A anemia, complicação extremamente comum na doença renal crônica, se associa à diminuição na oferta de oxigênio, causando desequilíbrio entre oferta e consumo tecidual. Como mecanismos compensatórios, ocorrem redução da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco, alterações indutoras de estresse hemodinâmico.

Quadro 53.1 – Fatores relacionados à calcificação vascular em renais crônicos.

Fatores indutores	Fatores inibidores
Hiperfosfatemia, hipercalcemia, uso de vitamina D, doença óssea adinâmica e hiperparatireoidismo	Fetuína A
<i>Diabetes mellitus</i>	Pirofosfato
Inflamação e estresse oxidativo	Osteoprotegerina
Dislipidemia	Osteopontina
Toxinas urêmicas (p-cresol, indoxil sulfato, ácido úrico)	MGP ( <i>matrix <math>\gamma</math>-carboxyglutamic acid protein</i> )
	BMP-7 ( <i>bone morphogenic protein-7</i> )



Em 2000, Silverberger *et al* descreveram a interação entre insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica e anemia, posteriormente denominada síndrome da anemia cardiorenal<sup>44</sup>. A conexão fisiopatológica dessas alterações é complexa, envolvendo diversos mecanismos compensatórios que geram efeitos deletérios para os demais componentes. Assim, a anemia agrava a insuficiência cardíaca por meio da ativação de sistemas vasoconstritores como o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e pelo aumento da secreção de vasopressina. Ocorre vasoconstrição renal, diminuição da taxa de filtração glomerular e retenção hidrossalina. A isquemia renal, juntamente com a elevação dos níveis séricos de angiotensina II, agrava o dano vascular renal e reduz a produção de eritropoietina, fechando um círculo vicioso que se associa à deterioração das funções cardíaca e renal, assim como piora da anemia<sup>45</sup>.

Com o advento da eritropoietina recombinante humana e da reposição intravenosa de ferro, a anemia pode ser resolvida na maioria dos portadores de doença renal crônica, sendo observada grande melhora da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade, sobretudo nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca<sup>44</sup>.

No entanto, a análise longitudinal dos níveis de hemoglobina de pacientes em terapia renal substitutiva evidencia grande variação, alteração que cursa com o aumento da morbimortalidade cardiovascular<sup>46-48</sup>.

Por outro lado, os níveis-alvo de hemoglobina para portadores de doença renal crônica, ainda constituem fonte de controvérsia. No início da terapia com agentes estimuladores da eritropoiese, estudos observacionais mostraram indiscutível diminuição da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida. Desse modo, imaginava-se que o benefício do tratamento da anemia fosse diretamente proporcional ao aumento da hemoglobina<sup>49,50</sup>. Posteriormente, entretanto, três grandes estudos clínicos prospectivos e randomizados demonstraram ausência de benefício ou mesmo aumento do risco cardiovascular com níveis de hemoglobina mais elevados, tanto na população em hemodiálise como na pré-diálise<sup>51-53</sup>.

Além disso, novas análises dos estudos randomizados apontam para a possibilidade de que o risco aumentado decorreria não dos níveis de hemoglobina/hematócrito e sim da dose de agentes estimuladores da eritropoiese utilizada para atingir estes níveis<sup>54</sup>. Streja *et al* evidenciaram que concentrações de hemoglobina > 13mg/dL só estariam relacionadas à maior mortalidade na presença de trombocitose, o que seria consequência da maior exposição à eritropoietina<sup>55</sup>.

Esta hipótese, de toxicidade da eritropoietina, poderia ser justificada pelos efeitos pleiotrópicos, entre os quais citam-se o aumento da produção de endotelina 1, de tromboxano A<sub>2</sub> e de prostaglandina F<sub>2α</sub>, aumento da expressão de TGF-β, de PDGF (*platelet-derived growth factor*) e de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), além de ativação de vias trombogênicas e de elevação dos níveis de dimetilarginina assimétrica<sup>54</sup>.

À luz dessas evidências, atualmente as diretrizes americanas recomendam que os níveis de hemoglobina

de pacientes com doença renal crônica em uso de agentes estimuladores da eritropoiese sejam mantidos entre 11 e 12mg/dL, ao mesmo tempo que novos estudos com doses fixas de agentes estimuladores da eritropoiese ou baseados em um índice de resistência são aguardados<sup>56</sup>.

## HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E MIOCARDIOPATIA URÊMICA

Estudos epidemiológicos apontam a hipertrofia ventricular esquerda como a alteração cardíaca mais frequente na doença renal crônica, com prevalência superior a 75% em pacientes sob tratamento conservador, sendo quase universal na terapia renal substitutiva<sup>17,57</sup>.

Estudos em modelos experimentais demonstraram que, na doença renal crônica, a hipertrofia ventricular esquerda ocorre mesmo na ausência de estímulos hemodinâmicos (aumento na pré ou pós-carga), evidenciando um processo de remodelação inadequado, que se desenvolve de forma mais precoce e acelerada do que na população geral, representando uma entidade distinta com características próprias, a chamada "miocardiopatia urêmica"<sup>57,58</sup>. Esta caracteriza-se pelo crescimento desorganizado dos cardiomiócitos, por fibrose intersticial e por rarefação capilar. A fibrose miocárdica nesta modalidade de miocardiopatia é do tipo reativa e não reparativa, que piora proporcionalmente ao tempo de diálise e que regride com o transplante renal. O volume do tecido intersticial encontra-se aumentado em detrimento do volume capilar, refletindo um desequilíbrio entre interstício e vasos<sup>57-61</sup>.

A fibrose miocárdica leva a importantes alterações funcionais, como diminuição da complacência funcional, aumento do estresse sistólico e da resistência elétrica, com retardo na progressão da onda de despolarização, predispondo a arritmias<sup>62</sup>.

Em paralelo, a doença microvascular contribui para a baixa tolerância do miocárdio à isquemia. Assim, cerca de 30% dos pacientes em diálise com quadro de *angina pectoris* apresentam coronárias patentes. Nestes pacientes, a angiogênese não acompanha a hipertrofia miocárdica, ocorrendo espessamento da parede das arteríolas intramiocárdicas com aumento da resistência à perfusão<sup>60,62</sup>.

Além do exposto, diversos outros fatores estão implicados no déficit da angiogênese, dentre os quais destacam-se a disfunção endotelial, o aumento dos níveis plasmáticos de dimetilarginina assimétrica, a deficiência de eritropoietina e a diminuição da sensibilidade à hipóxia<sup>60</sup>.

Por fim, alterações metabólicas, como a mudança do substrato energético de ácidos graxos para glicose (remodelação metabólica), menor expressão do cotransportador da glicose (GLUT-4) e desequilíbrio na geração e utilização de ATP (trifosfato de adenosina), além de alterações na expressão de canais iônicos da membrana dos cardiomiócitos, foram identificadas no miocárdio urêmico. Todas estas alterações interferem na contratilidade do miocárdio e na sua atividade elétrica<sup>59</sup>.

Diversos são os fatores relacionados à miocardiopatia urêmica, com destaque para a anemia, hipertensão arterial, hipervolemia, hiperatividade simpática, fatores humorais, toxinas urêmicas e calcificação vascular<sup>59</sup>.

A anemia tem importantes consequências na função e na morfologia cardíaca. Na presença de anemia ocorrem adaptações hemodinâmicas como aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico e, conseqüentemente, do débito cardíaco. Os mecanismos subjacentes incluem redução da resistência periférica, diminuição da viscosidade sanguínea, aumento do retorno venoso e aumento do inotropismo e do cronotropismo.

A hipervolemia também contribui como um fator hemodinâmico por meio de seus efeitos na pré e na pós-carga. A importância da sobrecarga de volume é evidenciada pela observação de que, em pacientes dialíticos, é possível a redução da pressão arterial e das dimensões da massa ventricular esquerda, com um regime rigoroso de ultrafiltração<sup>59,64,65</sup>.

No soro urêmico, foram evidenciados esteroides cardiotônicos, substâncias endógenas com efeito digital-símile, que bloqueiam a  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  da membrana dos cardiomiócitos, aumentam o influxo de  $\text{Ca}^{++}$  via cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ , aumentam a força de contração e dificultam o relaxamento diastólico e o enchimento ventricular<sup>66,67</sup>.

Em nível experimental, *in vitro*, estas substâncias são capazes de induzir à hipertrofia de cardiomiócitos no meio de cultura, a produção de espécies reativas de oxigênio, a formação de fibrose e a ativação gênica via NF-KB (fator nuclear kappa B). Além disso, os níveis séricos de substâncias como endotelina, homocisteína e dimetilarginina assimétrica correlacionam-se com a massa ventricular e com mortalidade de pacientes em diálise<sup>67</sup>.

Além desses, o paratormônio, a hiperfosfatemia, o FGF-23 (*fibroblast growth factor-23*), a angiotensina II, a aldosterona e o estresse oxidativo também são considerados fatores patogênicos para a fibrose intersticial presente na miocardiopatia urêmica<sup>69-71</sup>.

## DOENÇA CORONARIANA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença arterial coronariana acomete aproximadamente 50% dos pacientes com doença renal crônica avançada, com mortalidade anual de até 9%<sup>5</sup>.

Em uma população de pacientes idosos portadores de doença renal crônica constatou-se a presença de doença arterial coronariana e de isquemia silenciosa em 58% dos pacientes, ao passo que no grupo controle, também composto de idosos e com função renal normal, a prevalência foi igual a 38%. Neste estudo, a presença de sinais de isquemia silenciosa detectada pelo Holter 24 horas foi de 27% nos pacientes renais crônicos e de 11% no grupo controle. Após 48 meses de acompanhamento, a incidência de novos eventos coronarianos foi de 70% no grupo portador de doença renal crônica e de 24% nos idosos com função renal normal<sup>72</sup>.

A maior gravidade da doença coronariana em pacientes com doença renal crônica traduz-se em maior mortalidade por eventos cardiovasculares e em má resposta terapêutica após infarto do miocárdio, bem como após procedimentos percutâneos ou de revascularização miocárdica<sup>5,7,73</sup>.

Vale, no entanto, ressaltar que, em uma parcela significativa dos pacientes em hemodiálise, os sintomas isquêmicos não são causados por obstrução coronariana, sendo muitas vezes secundários à miocardiopatia urêmica com doença microvascular e à hipertensão ventricular esquerda, condições que sabidamente reduzem a reserva coronária<sup>74</sup>.

Trata-se, portanto, de uma população de elevado risco cardiovascular, que apresenta evolução bastante desfavorável tanto a procedimentos clínicos como cirúrgicos. Desse modo, o nefrologista deve sempre buscar o diagnóstico precoce para a instituição de medidas terapêuticas apropriadas.

Em renais crônicos, o diagnóstico de doença arterial coronariana é de difícil realização, pois frequentemente os sintomas são atípicos e o eletrocardiograma de base alterado. Por conseguinte, recursos como a ecocardiografia de estresse com dobutamina, marcadores bioquímicos, como a dosagem de creatinofosfoquinase-MB (CK-MB) e de troponina, além de exames perfusionais de imagem como a cintilografia miocárdica, têm sido usados para o diagnóstico de isquemia e para a estratificação de risco de doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica<sup>75</sup>.

Ao contrário da população geral, em portadores de doença renal crônica o teste ergométrico convencional é de valor limitado e de baixa acurácia devido ao comprometimento da capacidade física dos pacientes renais crônicos, a presença de hipertensão ventricular esquerda e de distúrbios de condução ventricular, anormalidades que dificultam a realização ou interferem na interpretação do teste<sup>76</sup>.

Do mesmo modo, a cintilografia miocárdica com estresse farmacológico apresenta baixa sensibilidade e especificidade nesta população, em especial devido à elevada prevalência de hipertensão ventricular esquerda. Em estudo de Marwik *et al*, em pacientes candidatos a transplante renal submetidos à cintilografia com tállo e dipiridamol, a sensibilidade e a especificidade do método para a detecção de doença arterial coronariana, foram de apenas 37% e de 73%, respectivamente, valores significativamente inferiores à população não portadora de doença renal crônica, cuja sensibilidade foi igual a 95%<sup>77</sup>.

Segundo Herzog *et al*, o ecocardiograma de estresse com administração de dobutamina constitui uma alternativa mais sensível e mais específica do que a cintilografia miocárdica para o diagnóstico de doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica. Nesta população, a sensibilidade e especificidade do método são da ordem de 75%<sup>78</sup>.

Outro método de avaliação da doença arterial coronariana é a dosagem de marcadores bioquímicos. Em

renais crônicos, um marcador tradicional de lesão miocárdica, a CK-MB está frequentemente elevada, o que dificulta a interpretação. Do mesmo modo, a troponina T expressa alterações da musculatura esquelética em pacientes em diálise peritoneal, devendo ser interpretada com parcimônia. Por outro lado, elevações da troponina I são altamente específicas para lesão miocárdica, e sua dosagem contribui para a diferenciação entre elevações da CK-MB secundárias à lesão miocárdica ou à lesão da musculatura esquelética<sup>79</sup>.

Apesar da boa sensibilidade e especificidade das técnicas supracitadas, a cineangiocoronariografia é ainda considerada o padrão-ouro no diagnóstico de doença arterial coronariana. No entanto, este método é subutilizado na doença renal crônica devido ao receio da nefrotoxicidade induzida pelo contraste<sup>58</sup>. A estratégia ideal para prevenir a nefropatia induzida pelo contraste ainda é controversa. Hidratação venosa prévia com solução fisiológica ou com a administração de bicarbonato de sódio, N-acetilcisteína oral, hemodiálise preventiva e uso de contraste de baixa osmolaridade são medidas preventivas preconizadas<sup>80,81</sup>. Cabe ao médico responsável pela condução do caso expor os riscos ao paciente e decidir sobre a relação custo-benefício, à luz de cada caso em questão.

Um aspecto fundamental diz respeito à investigação de doença arterial coronariana em candidatos a transplante renal. Neste grupo de pacientes, a presença de doença arterial coronariana associa-se a menores índices de sobrevida do enxerto e de maior mortalidade<sup>82</sup>. Portanto, por se tratar de um grupo de alto risco para eventos coronarianos, recomenda-se o procedimento invasivo de modo precoce na avaliação pré-transplante<sup>83</sup>.

A utilidade deste tipo de procedimento realizado precocemente foi confirmada também em nosso meio por Lima *et al.* Estes autores avaliaram 126 receptores de enxerto renal, com idade maior que 50 anos, e demonstraram a superioridade da cineangiocoronariografia como exame preditor de eventos coronarianos quando comparada com a cintilografia miocárdica e com o ecocardiograma de estresse<sup>83</sup>.

Para padronizar esta conduta, a *American Society of Transplantation* propôs um algoritmo para a estratificação de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal (Fig. 53.1)<sup>84</sup>. No entanto, cerca de 20% dos pacientes candidatos a transplante renal são considerados de baixo risco e liberados para o procedimento cirúrgico sem a realização de cateterismo cardíaco<sup>83</sup>, conduta que tem sido questionada devido à gravidade da população de renais crônicos.

Uma vez realizado o diagnóstico de doença arterial coronariana, a abordagem terapêutica não difere daquela preconizada para pacientes com função renal normal, incluindo cuidadosa atenção aos fatores de risco associados como tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e sedentarismo, além dos fatores não tradicionais, citados anteriormente.

O tratamento clínico baseia-se no uso de nitratos, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos e de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, medicações fundamentais para o controle da doença arterial coronariana e de outras condições associadas. Redução da mortalidade cardiovascular tem sido demonstrada nesta população, particularmente por meio do uso de betabloqueadores e de aspirina<sup>85</sup>. Em relação a esta, seu uso deve ser feito com cautela, devido ao prolongamento do tempo de sangramento em pacientes urêmicos<sup>86</sup> e ao conseqüente aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico e de hemorragia digestiva. Contudo, seu benefício na prevenção da ativação plaquetária intradiálítica, responsável por isquemia durante este procedimento, dever ser considerado.

Vale mencionar que, embora betabloqueadores e aspirina melhorem a sobrevida em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, estas medicações têm sido subutilizadas em pacientes com doença renal crônica<sup>87</sup>. Em levantamento realizado em nosso serviço, observamos predominância de prescrição de inibidores de enzima conversora de angiotensina (72%), ao passo que os betabloqueadores, estatinas e AAS foram recomendados para apenas 26%, 17% e 26% dos casos, respectivamente<sup>4</sup>.

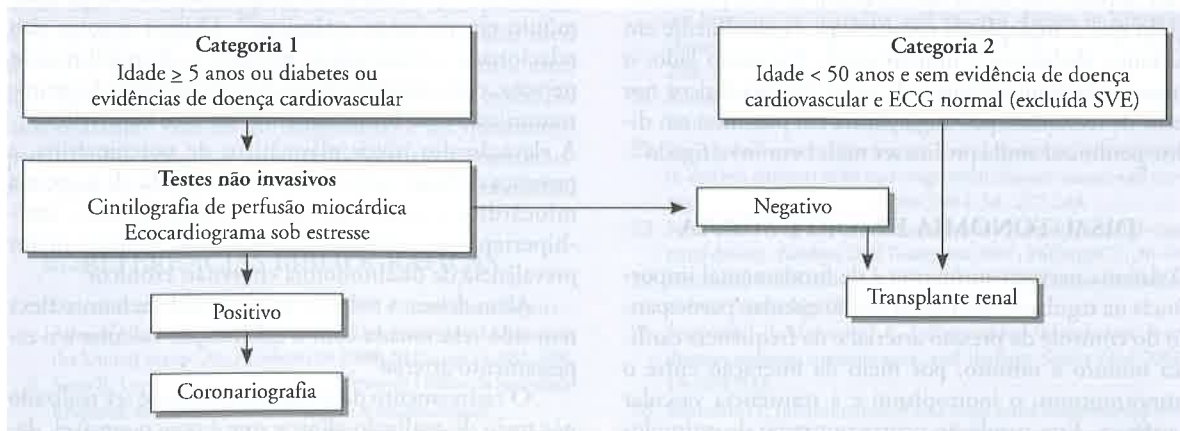


Figura 53.1 – Algoritmo de estratificação de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal. ECG = eletrocardiograma; SVE = sobrecarga ventricular esquerda.



Além do tratamento medicamentoso, nos últimos anos, a realização de exercícios supervisionados tem sido implantada em centros de nefrologia, como estratégia para a prevenção primária de eventos cardiovasculares<sup>88</sup>.

Em nosso meio, a realização de exercícios aeróbicos em bicicleta ergométrica durante as sessões de hemodiálise tem sido preconizada, com boa aceitação e com baixos índices de complicações. Em uma análise retrospectiva de parte desses pacientes, foram avaliados 34 indivíduos, com média de idade igual a  $48,3 \pm 11,4$  anos, sendo 20 mulheres e 14 homens. Foram realizadas 6.666 sessões individuais de exercício aeróbico nos últimos cinco anos, tendo-se obtido aderência média igual a  $65 \pm 19,5\%$ , o que totalizou 3.077 sessões ao longo de cinco anos. O tempo médio de participação no programa foi de  $16 \pm 13,9$  meses e, apesar do registro de alguns episódios de hipotensão, sem repercussões hemodinâmicas significativas, não foram observadas complicações clínicas importantes com a realização do exercício (dados não publicados).

Esta prática tem sido associada com melhor controle pressórico, melhora da qualidade de diálise, redução da necessidade de uso de eritropoietina e com melhora da qualidade de vida (dados *in press*). Além disso, temos observado aumento significativo da capacidade funcional, avaliada por meio do teste cardiopulmonar de esforço e pela análise da cinética do oxigênio.

Em outros serviços, a realização de treinamento aeróbico em pacientes com eventos cardiovasculares prévios (prevenção secundária) também tem sido associada a aumento da sobrevida<sup>89</sup>. Portanto, estudos iniciais indicam que a realização de exercícios em pacientes renais crônicos é segura, bem tolerada e pode contribuir para a redução de eventos nesta população.

Em relação ao tratamento invasivo, pacientes com doença renal crônica que sofreram infarto agudo do miocárdio e foram submetidos a angioplastia primária apresentaram maior mortalidade que a população geral, além de maior incidência de sangramento e reestenose<sup>90</sup>. Além disso, o tipo de intervenção também exerce influência prognóstica. Assim, a revascularização miocárdica com implante de artéria mamária tem melhor prognóstico do que a angioplastia coronariana, especialmente em pacientes diabéticos e multiarteriais. Por outro lado, o impacto da braquiterapia e de *stents* farmacológicos nos casos de reestenose pós-angioplastia em pacientes em diálise peritoneal ainda precisa ser mais bem investigado<sup>91</sup>.

## DISAUTONOMIA E MORTE SÚBITA

O sistema nervoso autônomo é de fundamental importância na regulação do sistema cardiovascular, participando do controle da pressão arterial e da frequência cardíaca minuto a minuto, por meio da interação entre o cronotropismo, o inotropismo e a resistência vascular periférica. Esta regulação ocorre por meio de estímulos de receptores localizados nos seios carotídeos e no arco aórtico, sensíveis à distensão exercida pela pressão arterial

na parede desses vasos<sup>92</sup>. Além desses, as alterações da volemia e da pressão de perfusão são capazes de estimular receptores cardiopulmonares, que também participam da regulação das alterações hemodinâmicas. Estímulos originados nestes territórios são enviados por meio dos nervos glossofaríngeo e vago ao centro vasomotor, estrutura localizada no tronco cerebral, que processa as informações recebidas, de modo a gerar respostas inibitórias ou excitatórias do sistema nervoso autônomo, respectivamente, em situações de hipertensão ou de hipotensão arterial.

O principal mediador químico do sistema nervoso simpático é a norepinefrina, enquanto a acetilcolina é o principal neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático. O efeito do estímulo do sistema nervoso parassimpático sobre o nó sinusal inicia-se rapidamente, modulando a frequência cardíaca dentro de um ou dois batimentos, enquanto a resposta do nó sinusal ao sistema nervoso simpático é bem mais lenta, e o seu efeito só é apreciável em períodos longos de estimulação<sup>93</sup>. Da expressão elétrica da desigualdade entre as velocidades de transmissão nas vias colinérgicas e adrenérgicas sobre o nó sinusal resulta a variabilidade da frequência cardíaca<sup>94</sup>. Esse fenômeno é utilizado para a avaliação das influências simpática e parassimpática sobre o coração e para a identificação de pacientes de risco para eventos cardiovasculares<sup>95</sup>.

O termo disautonomia refere-se à alteração na função do sistema nervoso autônomo tanto na via simpática como na parassimpática<sup>94</sup>. A disfunção autônômica representa papel importante na patogênese das anormalidades hemodinâmicas complexas que podem ocorrer nos pacientes com doença renal crônica, incluindo aqueles em diálise peritoneal. A disautonomia manifesta pela redução da variabilidade da frequência cardíaca associa-se à disfunção e hipertrofia ventricular esquerda e à hipotensão intradiálítica, contribuindo para a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais nesse grupo de pacientes<sup>95-97</sup>.

Os mecanismos da disautonomia são múltiplos e ainda não estão bem esclarecidos, em especial na população de renais crônicos.

Fraser e Arieff sugerem anormalidades na neurotransmissão secundárias a alterações no nível de paratormônio em pacientes urêmicos<sup>98</sup>. Outros autores têm relacionado a neuropatia urêmica à desmielinização nervosa, com consequente comprometimento da neurotransmissão e do funcionamento do arco barorreflexo<sup>97</sup>. A elevação dos níveis plasmáticos de norepinefrina, a presença de hipertrofia ventricular esquerda, de isquemia miocárdica e o uso de determinados agentes anti-hipertensivos também têm sido associados à maior prevalência de disautonomia em renais crônicos<sup>99-102</sup>.

Além desses, a redução da sensibilidade barorreflexa tem sido relacionada com a calcificação vascular e o espessamento arterial<sup>103</sup>.

O rastreamento da disautonomia pode ser realizado por meio de avaliação clínica, que é pouco sensível, detectando apenas casos mais avançados de disautonomia. Métodos laboratoriais, como a medida das catecolaminas



no plasma à microneurografia, a avaliação da sensibilidade barorreflexa, o estudo da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo e da frequência cardíaca (análise espectral), são os mais utilizados<sup>104-106</sup>.

A importância da avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo em pacientes com doença renal crônica reside na prevalência elevada de arritmias cardíacas nesta população, eventos que podem culminar em ocorrência de morte súbita<sup>98,107</sup>. Além disso, vale ressaltar que, de modo diferente de outras complicações cardiovasculares em renais crônicos, uma vez instalada, a disfunção autonômica é de difícil abordagem, parecendo carrear maior risco de eventos cardiovasculares nesta população. Medidas que incluem procedimentos invasivos como angioplastia e cirurgia de revascularização miocárdica, uso de betabloqueadores e de medicações que antagonizam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a realização de transplante renal têm efeito apenas paliativo.

Em nosso serviço, temos utilizado o estresse postural passivo acoplado à análise espectral pelo sistema Holter, para estudo da variabilidade da frequência cardíaca. Trata-se de um método de fácil aplicabilidade, baixo custo, não invasivo, realizado à beira do leito e com boa sensibilidade para a detecção precoce de disautonomia<sup>105,106</sup>. Em estudo realizado em 32 portadores de doença renal crônica em tratamento conservador, sem evidências clínicas de disfunção autonômica, a monitoração contínua pelo sistema Holter acoplada à análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca mostrou que pacientes com doença renal crônica apresentam incapacidade de estimular o sistema nervoso simpático e de bloquear a atividade do sistema nervoso parassimpático diante da situação de estresse postural. Além disso, o grau de disautonomia foi mais evidente no estágio 5 da doença renal crônica, achado sugestivo de efeito das toxinas urêmicas na gênese da disfunção autonômica nesta população<sup>108</sup>. Estes dados reforçam a importância da detecção precoce de disautonomia, com vistas à instituição de medidas preventivas pertinentes, sempre que possível.

## CONCLUSÃO

Com base no exposto, pode-se concluir que pacientes renais crônicos constituem uma população de alto risco de morte por doenças cardiovasculares. Portanto, estes indivíduos devem ser submetidos à minuciosa avaliação cardiovascular visando ao diagnóstico e ao tratamento precoces dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais, bem como das doenças cardiovasculares associadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Renal Data System 2007 Annual Data Report – Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(Suppl 1): S81-S98.
2. Sesso R, Lopes AA, Thomé ST *et al*. Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2008. <http://www.sbn.org.br>
3. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH *et al*. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 1876-1887.
4. Carmo WB, Bastos MG, Paula RB. Fatores de risco cardiovascular em renais crônicos mantidos em tratamento conservador (abstract). *Hipertensão* 2005; 8: 33.
5. Foley RN, Parfrey OS, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl): S112-S115.
6. Silva ACC Jr, Abensur H, Lotaf LD *et al*. Novos fatores de risco cardiovascular. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo* 2007; 1: 50-59.
7. Varma R, Garrick R, McClung J, Frishman WH. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 98-107.
8. Estatísticas do Diabetes no Brasil. Sociedade Brasileira de Diabetes. <http://www.diabetes.org.br>
9. Foley R. Cardiac disease in diabetic patients with renal disease. *Acta Diabetol* 2002; 39(Suppl 1): S9-S14.
10. Klafke A, Moriguchi E, Barros EJ. Perfil lipídico de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador, hemodiálise ou diálise peritoneal. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 116-123.
11. Soraia RC, Ferreira SRC, Rocha AM, Saraiva JFK. Estatinas na doença renal crônica. *Arg Bras Cardiol* 2005; 85(Supl 5): 45-49.
12. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE *et al*. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1394-1407.
13. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM *et al*. Pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-1613.
14. Suassuna PG, Bastos MG. Intermittent doses of statin in hemodialysis patients with spontaneous low LDL cholesterol levels. *Arg Bras Cardiol* 2008; 90: 104-111.
15. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arg Bras Cardiol* 2007; 88(Supl. 1): 2-19.
16. Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency. *Cardiol Rev* 2006; 14: 14-17.
17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD *et al*. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
18. Lima JGG. Doenças cardiovasculares em pacientes renais crônicos tratados por hemodiálise: abordagem prática. *São Paulo Med J* 2006; 124: 36-41.
19. Carmo WB, Almeida SC, Rezende FCM *et al*. Hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 1-9.
20. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS *et al*. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *JAMA* 2007; 298: 1163-1170.
21. Ronco C, Brendolan A, Levin NW. Cardiovascular disorders in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 185-199.
22. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger P *et al*. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56: 237-248.
23. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 36-40.
24. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology* 2006; 11: 36-41.
25. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 329-337.
26. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 8): 33-38.
27. Endemann D, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992.

28. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
29. Stoll G, Bendzus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37: 1923-1932.
30. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 287-296.
31. El-Abbadi M, Giachelli CM. Atherosclerosis, calcium phosphate deposition and cardiovascular disease in uremia: current concepts at the bench. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 519-524.
32. Eddington H, Sinha S, Kalra PA *et al*. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. *J Ren Care* 2009; 35: 45-50.
33. London GM, Marchais SJ, Guérin AP *et al*. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 525-531.
34. Gisondi RAOC. Comparação de parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com e sem doença renal crônica. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2009.
35. Sigrist M, Bungay P, Taal MW *et al*. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 707-714.
36. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890-897.
37. Sinha S, Eddington H, Kalra PA. Vascular calcification: lessons from scientific models. *J Ren Care* 2009; 35(Suppl 1): 51-56.
38. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M *et al*. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67: 2295-2304.
39. Rennenberg RJMW, Kessels AGH, Schurgers LJ *et al*. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 1885-1897.
40. Russo D, Miranda I, Ruocco C *et al*. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007; 72: 1255-1261.
41. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB *et al*. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification: results the BRiC study. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: 273-283.
42. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR *et al*. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: The Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-965.
43. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E *et al*. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and mortality in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 445-454.
44. Silverberger DS, Wexler D, Blum M *et al*. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.
45. Efstratiadis G, Konstantinou D, Chytas L *et al*. Cardio-renal anemia syndrome. *Hippokratia* 2008; 12: 11-16.
46. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN *et al*. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrents, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1205-1210.
47. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN *et al*. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 133-138.
48. Lacson EJr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 111-124.
49. Ma JZ, Ebben J, Xia H *et al*. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 610-619.
50. Fernández-Gallego J, Gutiérrez C. A Hematocrit greater than 36 lessens mortality and hospitalization in hemodialysis. *Nefrologia* 2003; 23: 177-178.
51. Besarab A, Bolton WK, Browne JK *et al*. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590.
52. Singh AK, Szczech L, Tang KL *et al*. Corrections of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
53. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N *et al*. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
54. Singh AK, Szczech LA. Resolved: Targing a higher hemoglobin is associated with greater Risk in Patients with CKD anemia. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1436-1443.
55. Streja E, Kovessy CP, Greenland S *et al*. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 727-736.
56. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
57. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley NR. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079-1084.
58. Remppis A, Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial* 2008; 21: 319-325.
59. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia – beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008; 21: 308-318.
60. Amann K, Ritz E. Microvascular disease – the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1493-1503.
61. Amann K, Týralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure – pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol* 2002; 58(Suppl 1): s62-s72.
62. Amann K, Breitbach M, Ritz E *et al*. Myocyte capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1018-1022.
63. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
64. Paula RB, Milagres M. Total body water reduction is associated with blood pressure drop in hemodialysis patients (abstract). *J Hypertens* 2004; 22: s193.
65. Chazot C. Managing dry weight and hypertension in dialysis patients: still a challenge for the nephrologist in 2009? *J Nephrol* 2009; 22: 587-597.
66. Bagroy AY, Shapiro JI, Fedorova OV. Endogenous cardiotoxic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 9-38.
67. Schoner W, Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides and their mechanisms of action. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 173-189.
68. Elkareh J, Periyasamy SM, Shidyak A *et al*. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy. *Am J Physiol: Renal Physiol* 2009; 296: 1219-1226.
69. Amann K, Ritz E, Wiest G *et al*. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814-1819.
70. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T *et al*. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic disease. *Circulation* 2009; 119: 2545-2552.
71. Diez J. Proinflammatory effects of angiotensin II in the heart a matter of mediators. *Hypertension* 2004; 43: 1164-1165.
72. Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, Epstein S. Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1142-1143.

73. van Straten AH, Soliman Hamad MA, van Zundert AA *et al.* Preoperative renal function as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 971-976.
74. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients. Diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors, and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 58-68.
75. Sharma R, Pellerin D, Brecker SJ. The detection of myocardial ischemia in end-stage renal disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 232-236.
76. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO 3<sup>rd</sup>, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1053-1062.
77. 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.
78. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM *et al.* Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1080-1090.
79. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG *et al.* Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106.
80. Herzog CA. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 42-46.
81. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D *et al.* Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-1217.
82. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA *et al.* Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 553-558.
83. De Lima JJG, 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.
84. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S *et al.* The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 2(Suppl): 44-52.
85. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S *et al.* Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002; 144: 226-232.
86. Gaspari F, Vigano G, Orisio S *et al.* Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1987; 79: 1788-1797.
87. Furgeson SB, Chonchol M. B-blockade in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 43-48.
88. Painter P, Johansen KL. Improving physical functioning: time to be a part of routine care. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 167-170.
89. Huang Y, Zhang R, Culler SD, Kutner NG. Costs and effectiveness of cardiac rehabilitation for dialysis patients following coronary bypass. *Kidney Int* 2008; 74: 1079-1084.
90. Best PJ, Berger PB, Davis BR, Grines CL *et al.* Impact of mild or moderate chronic kidney disease on the frequency of restenosis: results from the PRESTO trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1786-1791.
91. Rabelink TJ, Truin G, Jaegere P. Treatment of coronary artery disease in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15(Suppl 5): 117-121.
92. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 55-62.
93. Goldstein DS, Robertson D, Esler M *et al.* Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002; 137: 753-763.
94. Ribeiro MP, Brum JM, Ferrario CM. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicação clínica. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 141-149.
95. Chesterton LJ and McIntyre WC. The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications for vasomotor instability. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 586-591.
96. Jassal SV, Coulished SJ, Douglas JF, Stout RW. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 219-223.
97. Savica V, Musolino R, Leo RD *et al.* Autonomic dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 1): S118-S121.
98. Fraser CL, Arief AI. Nervous system manifestations of renal failure. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of the Kidney*, 6<sup>th</sup> ed. Little, Brown: Boston, 1997, pp 2625-2646.
99. Campese VM, Romoff MS, Levitan D *et al.* Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981; 20: 216-253.
100. Lugon JR, Warrak EA, Lugon AS *et al.* Revisiting autonomic dysfunction in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2003; 7: 198-203.
101. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H *et al.* Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2532-2538.
102. Coquet I, Mousson C, Riffe G *et al.* Influence of ischemia on heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27: 7-12.
103. Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T *et al.* Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1140-1147.
104. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
105. Parati G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. *Hypertension* 1995; 25: 1276-1286.
106. Spiers JP, Silke B, McDermott U, Shanks RG *et al.* Time and frequency domain assessment of heart rate variability: a theoretical and clinical appreciation. *Clin Auton Res* 1993; 3: 145-158.
107. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM *et al.* Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182-185.
108. Brito Jr HL, Oliveira CA, Oliveira FG *et al.* Depressed cardiac autonomic modulation in patients with chronic kidney disease on conservative treatment: diagnosis elicited by spectral analysis of heart rate variability upon head-up tilt test. *Heart Rhythm* 2009; 6(5 Suppl): S367.

**Litíase Renal**





## OBESIDADE, CIRURGIA BARIÁTRICA E LITÍASE RENAL

Viviane Barcellos Menon

Leila Froeder

Ita Pfeferman Heilberg



### INTRODUÇÃO

A prevalência de nefrolitíase no mundo contemporâneo é elevada, atingindo aproximadamente 5 a 15% da população, e sofre influência importante de fatores genéticos, condições socioeconômicas, ambientais e nutricionais<sup>1-3</sup>. Vários nutrientes dietéticos como cálcio, oxalato, sódio, potássio e proteína exercem influência direta sobre a composição da urina, podendo elevar a excreção de cálcio, oxalato e ácido úrico e reduzir a de citrato, resultando em alterações metabólicas como hipercalcúria, hiperossalúria, hiperuricosúria e hipocitraturia<sup>4</sup>. Mais recentemente, tem sido observado que portadores de síndrome metabólica, associada ou não à obesidade e/ou diabetes, são mais propensos à formação de cálculos puros de ácido úrico, mesmo com níveis de ácido úrico urinário normais devido ao pH urinário extremamente ácido que facilita a precipitação do ácido úrico<sup>5</sup>.

### NEFROLITÍASE E OBESIDADE

A prevalência da obesidade vem aumentando no Brasil e no mundo. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2002-2003 mostraram prevalência de 40% de sobrepeso e obesidade na população adulta. Nos Estados Unidos, 60% dos homens e 55% das mulheres apresentavam sobrepeso e/ou obesidade, segundo registros de 1994 (*National Health Nutrition Examination Survey III-NHANES III*), e em 2000 as taxas de obesidade mórbida (índice de massa corporal  $\geq 40$ ) já atingiam 5% da população americana<sup>6</sup>.

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm demonstrado que o sobrepeso e a obesidade representam fatores

de risco para a formação de cálculos renais<sup>7-13</sup>. O excesso de peso pode favorecer o aumento da excreção de cálcio, oxalato e ácido úrico e redução da excreção de citrato<sup>7</sup>. Em um estudo envolvendo quase 5.000 portadores de nefrolitíase, observou-se uma forte correlação inversa entre o pH urinário e o peso corporal<sup>14</sup>. O índice de massa corporal também se correlacionou inversamente com o pH urinário<sup>15-17</sup>. Estes achados reforçam a ideia de que a obesidade predispõe à litíase úrica, por produzir urina excessivamente ácida devido à resistência insulínica. Além disso, Taylor *et al*<sup>17</sup>, em um grande estudo epidemiológico, observaram que o índice de massa corporal também apresentou associação positiva com a excreção urinária de oxalato, sódio, ácido úrico e fosfato, elevando o risco para a formação de cálculos renais.

Powell *et al*<sup>18</sup> observaram correlação direta entre excreção urinária de sódio e sulfato com as ingestões de sal e proteína, respectivamente, sugerindo que a ingestão excessiva desses nutrientes pelos obesos também explicaria o aumento do risco para a nefrolitíase nessa população.

Nos últimos anos, foi reportada possível associação inversa entre obesidade e consumo de cálcio<sup>19-23</sup> e alguns estudos clínicos demonstraram que o aumento do cálcio dietético possuía efeito sinérgico sobre a redução da adiposidade<sup>24-26</sup>. Segundo Zemel *et al*<sup>19-21</sup>, dietas ricas em cálcio atenuam a agregação de lipídios no adipócito e o ganho de peso durante períodos de dieta hipercalórica e durante restrição calórica, aumentam a lipólise e preservam a termogênese, acelerando assim a perda de peso. O possível efeito "antiobesidade" do cálcio dietético deriva do papel crucial do cálcio intracelular na regulação do metabolismo de lipídios e armazenamento de triglicéridos no adipócito<sup>27-31</sup>. De acordo com esta teoria, quan-

do consumo de cálcio é baixo, ocorre estímulo da 1,25-di-hidroxicolecalciferol [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], que, por sua vez, aumentaria o influxo de Ca<sup>++</sup> para o interior do adipócito. A elevação do cálcio intracelular, por sua vez, estimularia a lipogênese *de novo*<sup>32</sup>, por meio da maior transcrição da ácido graxo sintase (FAS) e também inibiria a lipólise, resultando em aumento no armazenamento de energia e de gordura. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> também suprimiria diretamente a expressão da proteína desacopladora 2 (UCP2) nos adipócitos, independentemente do fluxo de ácidos graxos<sup>17</sup>, reduzindo então a termogênese<sup>33</sup>. De acordo com estes mecanismos, o aumento do consumo de cálcio na dieta suprimiria os níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, revertendo os efeitos estimulatórios da lipogênese e inibitórios sobre a lipólise, favorecendo, em última análise, a perda de peso. Um segundo mecanismo que também relaciona o aumento do consumo de cálcio dietético ao favorecimento à perda de peso baseia-se na possível complexação do cálcio com ácidos graxos e sais biliares no lúmen intestinal formando “sabões”, e prevenindo a absorção de gorduras liberadas durante a digestão lipídica<sup>34,35</sup>. Finalmente, um terceiro mecanismo pelo qual o cálcio dietético aceleraria a perda de peso seria pelo aumento da oxidação lipídica<sup>19,21</sup>.

Recentemente, em nosso Serviço, para avaliar o efeito de maior consumo de cálcio na redução do peso e gordura corporal e as possíveis alterações dessa suplementação sobre os parâmetros séricos e urinários relacionados ao risco de formação de cálculos renais, Menon *et al*<sup>66</sup> conduziram um estudo em litíasicos com sobrepeso submetidos à restrição calórica e à suplementação de cálcio simultaneamente. Neste estudo, demonstrou-se que os litíasicos com sobrepeso em dieta hipocalórica por três meses, suplementados com carbonato de cálcio, reduziram em 8% seu peso e a gordura corporal, porém sem diferenças significantes com o grupo submetido à restrição calórica isolada, sem adição de cálcio. Vale salientar que a suplementação de 400mg de cálcio elementar diariamente não elevou a calciúria nem reduziu a oxalúria dos pacientes litíasicos.

Portanto, apesar de as evidências experimentais terem sugerido associação inversa entre consumo de cálcio e perda de peso, o estudo clínico realizado em nosso Serviço e vários outros não confirmaram tais achados<sup>36-45</sup>.

## NEFROLITÍASE E SÍNDROME METABÓLICA

Além da obesidade, a síndrome metabólica, caracterizada pelo estado de intolerância à glicose e resistência à insulina, hiperinsulinemia compensatória, dislipidemia e hipertensão arterial associadas à obesidade visceral e hiperuricemia, tem sido implicada na formação de cálculos puros de ácido úrico<sup>13,46-52</sup>. Abate *et al*<sup>53</sup> demonstraram, por meio de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que pacientes com nefrolitíase úrica recorrente apresentavam menor taxa de captação de glicose, revelando resistência à insulina, além de exibirem outras características da síndrome metabólica como hiperurice-

mia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e reduzido pH urinário<sup>55</sup>. Tal redução do pH urinário foi atribuída à menor produção e excreção de amônia, provavelmente decorrentes do estado de resistência à insulina<sup>15,53</sup>.

## CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica tem sido o tratamento de escolha para a correção da obesidade mórbida por promover redução de peso considerável, atenuar ou até corrigir consequências da obesidade, como a resistência à insulina, a glicemia de jejum e a apneia do sono<sup>54-56</sup>. A gastroplastia vertical com derivação gastrojejunal ou *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) é a cirurgia bariátrica considerada padrão-ouro por ser o procedimento mais eficaz na perda e manutenção do peso corporal, sem causar danos nutricionais tão graves quanto as cirurgias disabsortivas (*Scopinaro e Duodenal Switch*). O procedimento combina a restrição gástrica com uma derivação intestinal, sendo considerado um método misto (restritivo e disabsortivo) por associar saciedade precoce à má absorção moderada de nutrientes<sup>57-59</sup>. Outro fator que auxilia na perda de peso é a menor ingestão de líquidos altamente calóricos, que, se consumidos, podem causar cólicas abdominais, diarreia e náuseas, sintomas característicos da “síndrome de *dumping*”, consequentes ao rápido esvaziamento gástrico<sup>59,60</sup>. Além das complicações a curto prazo do *bypass* gástrico, complicações mais tardias como osteopenia, osteomalacia, anemia, deficiência de vitamina D, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub><sup>61-65</sup> e, mais recentemente, nefrolitíase<sup>66-78</sup> têm sido descritas.

Anormalidades urinárias que predisõem à nefrolitíase, tais como hipocitúria, hiperossalúria e volume urinário reduzido, foram encontradas em pacientes que realizaram cirurgia bariátrica<sup>66-75</sup>. No passado, uma das cirurgias bariátricas mais comuns foi o *bypass* jejunoileal, que foi totalmente abandonado por causar graves danos renais, hepáticos e nutricionais aos pacientes<sup>79-84</sup>. Em um estudo realizado em pacientes submetidos a *bypass* jejunoileal, observaram-se valores médios de citrato urinário inferiores aos de uma população geral de litíasicos, além de hiperossalúria grave, reforçando o elevado risco de desenvolvimento de litíase renal nestes pacientes<sup>80</sup>. Requarth *et al*<sup>81</sup> acompanharam 453 pacientes com *bypass* jejunoileal por 15 anos e observaram o desenvolvimento de nefrolitíase em 29% dos indivíduos, sendo que 8% apresentaram redução significativa da função renal e 7 deles desenvolveram insuficiência renal terminal.

Mais recentemente, diversos autores<sup>66-75</sup> reportaram prevalência elevada de distúrbios urinários que predisõem à litíase renal em pacientes que realizaram BGYR, *Scopinaro e Duodenal Switch*, mesmo sendo essas técnicas consideradas menos disabsortivas do que o *bypass* jejunoileal. Durrani *et al*<sup>67</sup> coletaram dados retrospectivos de 972 pacientes que realizaram BGYR entre 1990 e 2006 e observaram incidência de 3,2% de nefrolitíase e recorrência de 31% nos indivíduos previamente litíasicos. Outros investigadores observaram prevalência de nefro-

litíase quase duas vezes maior (7,65% vs. 4,63%) em pacientes que realizaram BGYR quando comparada a de um grupo controle de obesos mórbidos<sup>71</sup>. Vários investigadores observaram que a hiperoxalúria é uma manifestação frequente, ocorrendo geralmente a partir de seis meses da cirurgia e representando um fator de risco potencial para nefrolitíase mesmo em pacientes sem histórico de cálculo renal<sup>66-75</sup>. Asplin e Coe<sup>69</sup> analisaram a urina de 24 horas de 132 pacientes que desenvolveram nefrolitíase após realizarem BGYR e observaram uma média de oxalato urinário significativamente maior em relação a um grupo controle de litíasicos sem cirurgia, porém, inferior aos pacientes com *bypass* jejunoileal, respectivamente (83 vs. 39 vs. 102mg/24h). Entretanto, o percentual de pacientes com hiperoxalúria após BGYR varia entre 29 e 74%, de acordo com os diversos relatos<sup>66-75</sup>. Park *et al*<sup>75</sup> avaliaram prospectivamente 45 obesos mórbidos antes e após seis meses de BGYR e encontraram aumento no número de hiperoxalúricos de 11 para 42% e uma elevação de 22 para 60% na supersaturação de oxalato de cálcio. Esses resultados assemelham-se aos encontrados por Duffey *et al*<sup>70</sup>.

Mais raramente, foram descritas complicações mais graves como o depósito de oxalato no parênquima renal levando a quadros de insuficiência renal aguda ou crônica irreversível<sup>77</sup>.

A possível explicação para a hiperoxalúria observada nos pacientes que realizaram cirurgia bariátrica seria a hiperabsorção intestinal de oxalato (hiperoxalúria entérica), devido ao aumento da concentração de sais biliares e ácidos graxos livres no lúmen intestinal, consequentes à má absorção de gorduras que se complexam ao cálcio, resultando em maior quantidade de oxalato livre para a absorção. Esse mecanismo poderia levar ao aumento da absorção de oxalato dietético em 10 a 40%<sup>85-87</sup>. A diminuição da ingestão de cálcio por estes pacientes no período pós-cirúrgico, observada por Goode *et al*<sup>64</sup> e Riedt *et al*<sup>65</sup>, é outro fator que poderia levar ao aumento do risco de cálculo renal devido à menor disponibilidade de cálcio para se ligar ao oxalato no lúmen intestinal, o que limitaria a absorção deste último<sup>85-87</sup>. Sabe-se que bactérias degradadoras de oxalato presentes no lúmen intestinal podem diminuir sua absorção e, conseqüentemente, a oxalúria<sup>88</sup>. Kwak *et al*<sup>88</sup> relataram, em um estudo prospectivo em pacientes litíasicos, que aqueles que estavam colonizados pela *Oxalobacter formigenes* apresentavam oxalúria significativamente menor em comparação aos pacientes não colonizados. Se a cirurgia bariátrica altera a colonização intestinal pela *Oxalobacter formigenes*, não está esclarecido ainda. Allison *et al*<sup>89</sup>, ao avaliar a atividade de degradação de oxalato por bactérias no cólon intestinal de pacientes com *bypass* jejunoileal, verificaram que tal atividade se encontrava reduzida ou ausente, sugerindo ser esta uma das possíveis causas da hiperoxalúria frequente após este tipo de cirurgia.

Apesar de os mecanismos de hiperoxalúria na cirurgia bariátrica não se encontrarem totalmente esclarecidos, o Consenso de Cirurgia Bariátrica de 2009 já considera

a nefrolitíase complicação tardia das cirurgias bariátricas mistas. As Diretrizes das Sociedades de Obesidade e Cirurgia Bariátrica sugerem algumas medidas para a prevenção dos distúrbios urinários, como a ingestão apropriada de líquidos para resultar em diurese maior do que 2 litros por dia, a suplementação de cálcio nas refeições para reduzir a absorção de oxalato dietético e prevenir a hipercalcúria e a restrição de gorduras e alimentos ricos em oxalato na dieta. Entretanto, até o momento não existem estudos que tenham comprovado a eficácia de tais intervenções<sup>90,91</sup>.

Em resumo, diante do exposto, o controle da obesidade é fundamental para a prevenção dos distúrbios metabólicos relacionados à nefrolitíase. A intervenção dietética por meio da redução calórica, consumo moderado de proteína animal e do sal de adição poderá influenciar na redução da formação de cálculos renais, tanto direta, pela influência dos fatores dietéticos na excreção dos promotores e inibidores da cristalização, como indiretamente, pela redução da resistência insulínica resultante da perda de peso. Quanto à cirurgia bariátrica, torna-se evidente a necessidade da avaliação dos fatores de risco para a nefrolitíase nos pacientes tanto antes como após a cirurgia bariátrica, incluindo o período pós-operatório tardio, especialmente naqueles com histórico de litíase renal, para que recomendações dietéticas adequadas sejam instituídas a fim de prevenir a formação de urolitíase.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006; 367: 333-344.
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 2598-2608.
3. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006; 5: 1-7.
4. Mandel N. Mechanism of stone formation. *Semin Nephrol* 1996; 16: 364-374.
5. Wooffson RG, Mansell MA. Hypercalcuria and renal calculi. *Postgrad Med J* 1994; 70: 695-698.
6. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL *et al*. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
7. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455-462.
8. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB *et al*. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645-1652.
9. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12: 106-113.
10. Siener R. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* 2006; 34: 131-133.
11. Lee SC, Kim YJ, Kim TH *et al*. Impact of obesity in patients with urolithiasis and its prognostic usefulness in stone recurrence. *J Urol* 2008; 179: 570-574.
12. Duffey BG, Pedro RN, Kriedberg C *et al*. Lithogenic risk factors in the morbidly obese population. *J Urol* 2008; 179: 1401-1406.
13. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 304-309.
14. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH *et al*. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1422-1425.



15. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW *et al.* Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 883-888.
16. Li WM, Chou YH, Li CC *et al.* Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2009; 37: 193-196.
17. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 905-915.
18. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF *et al.* Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000; 55: 825-830.
19. Zemel MB, Miller SL. Dietary calcium and dairy modulating of adiposity and obesity risk. *Nutr Rev* 2004; 62: 125-131.
20. Zemel MB. Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity. *Lipids* 2003; 38: 139-146.
21. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003; 133: 252S-256S.
22. Carruth BR, Skinner JD. The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 559-566.
23. Dos Santos LC, Martini LA, Cintra IP, Fisberg M. Relationship between calcium intake and body mass index in adolescents. *Arch Latinoam Nutr* 2005; 55: 345-349.
24. Zemel MB, Richards J, Mathis S *et al.* Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes* 2005; 29: 391-397.
25. Zemel MB, Thompson W, Milstead A *et al.* Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; 12: 582-590.
26. Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American Adults. *Obes Res* 2005; 13: 1218-1225.
27. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 907S-912S.
28. Zemel MB, Shi H, Greer B *et al.* Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132-1138.
29. Sun X, Zemel MB. Effects of mitochondrial uncoupling on adipocyte intracellular Ca<sup>2+</sup> and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 219-226.
30. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 146S-151S.
31. Ha E, Zemel MB. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 251-258.
32. Bultman SJ, Michaud EJ, Woychik RP. Molecular characterization of mouse agouti locus. *Cell* 1992; 71: 1195-1204.
33. Ricquier D, Bouillaud F. Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *J Physiol* 2000; 529: 3-10.
34. Shahkhalili Y, Murset C, Meirim I *et al.* Calcium supplementation of chocolate: effect on cocoa butter digestibility and blood lipids in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 246-252.
35. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 492-506.
36. Menon VB, Baxmann AC, Froeder L *et al.* Effects of calcium supplementation on body weight reduction in overweight calcium stone formers. *Urol Res* 2009; 37: 133-139.
37. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of calcium on weight and fat loss in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 632-637.
38. Gunther CW, Legowski PA, Lyle RM *et al.* Dairy products do not lead to alterations in body weight or fat mass in young women in a 1-y intervention. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 751-756.
39. Reid IR, Horne A, Mason B *et al.* Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3824-3829.
40. Lorenzen JK, Molgaard C, Michaelsen KF, Astrup A. Calcium supplementation for 1 y does not reduce body weight or fat mass in young girls. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 18-23.
41. Ricci TA, Chowdhury HA, Heymsfield SB *et al.* Calcium supplementation suppresses bone turnover during weight reduction in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1045-1050.
42. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 632-637.
43. Riedt CS, Schlusell Y, Von Thun N *et al.* Premenopausal overweight women do not lose bone during moderate weight loss with adequate or higher calcium intake. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 972-980.
44. Yanovski JA, Parikh SJ, Yanoff LB *et al.* Effects of calcium supplementation on body weight and adiposity in overweight and obese adults. *Ann Intern Med* 2009; 150: 821-829.
45. Reid IR, Ames R, Mason B *et al.* Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 131-139.
46. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G *et al.* Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 900-906.
47. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA *et al.* Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 741-747.
48. Oblgado SH, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review. *Am J Hypertens* 2008; 21: 257-264.
49. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009; 75: 585-595.
50. Pak CYC, Khashayar S, Peterson RD *et al.* Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001; 60: 757-761.
51. Negri AL, Spivacow R, Del Valle E *et al.* Clinical and biochemical profile of patients with "pure" uric acid nephrolithiasis compared with "pure" calcium oxalate stone formers. *Urol Res* 2007; 35: 247-251.
52. Asplin JR. Obesity and urolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 11-20.
53. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr *et al.* The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386-392.
54. Deitel M. Overview of operations for morbid obesity. *World J Surg* 1998; 22: 913-918.
55. Richardson DW, Vinik AI. Metabolic implications of obesity: before and after gastric bypass. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 9-24.
56. Geloneze B, Pareja JC. Cirurgia bariátrica cura a síndrome metabólica? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 400-407.
57. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ *et al.* Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 359-365.
58. Puzifferri N, Austrheim-Smith IT, Wolfe B *et al.* Three-year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. *Ann Surg* 2006; 243: 181-188.
59. Balsiger BM, Kennedy FP, Abu-Lebdeh HS *et al.* Prospective evaluation of Roux-en-Y gastric bypass as primary operation for medically complicated obesity. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 673-680.
60. Fobi MA, Lee H, Holness R *et al.* Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg* 1998; 22: 925-935.
61. Mason ME, Jalagani H, Vinik AI. Metabolic Complications of bariatric surgery: diagnosis and management issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 25-33.
62. Brodin RE, LaMarca LB, Kenler HA *et al.* Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 195-205.
63. Brodin RE, Robertson LB, Kenler HA, Cody RP. Weight loss and dietary intake after vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 1994; 220: 782-790.



64. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA *et al.* Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12: 40-47.
65. Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM *et al.* True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity* 2006; 14: 1940-1948.
66. Nelson WK, Houghton SG, Milliner DS *et al.* Enteric hyperoxaluria, nephrolithiasis, and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1: 481-485.
67. Durrani O, Morrisroe S, Jackman S *et al.* Analysis of stone disease in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. *J Urol* 2006; 20: 749-752.
68. Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A *et al.* Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int* 2007; 72: 100-107.
69. Asplin JR, Coe FL. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol* 2007; 177: 565-569.
70. Duffey BG, Pedro RN, Makhlof A *et al.* Roux-en-Y gastric bypass is associated with early increased risk factors for development of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1145-1153.
71. Matlaga BR, Shore AD, Magnuson T *et al.* Effect of bariatric bypass surgery on kidney stone disease. *J Urol* 2009; 181: 2573-2577.
72. Patel BN, Passman CM, Fernandez A *et al.* Prevalence of hyperoxaluria after bariatric surgery. *J Urol* 2009; 181: 161-166.
73. Whitson JM, Stackhouse GB, Stoller ML. Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 369-374.
74. Penniston KL, Kaplon DM, Gould JC *et al.* Gastric band placement for obesity is not associated with increased risk of urolithiasis compared to bypass. *J Urol* 2009; 182: 2340-2346.
75. Park AM, Storm DW, Fulmer BR *et al.* A prospective study of risk factors nephrolithiasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Urol* 2009; 182: 2334-2339.
76. Miller NL. Modern bariatric surgery and nephrolithiasis – are we on the verge of a new epidemic? *J Urol* 2008; 179: 403-404.
77. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM *et al.* Oxalate nephropathy complicating roux-en-Y gastric bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1676-1683.
78. Lieske JC. Gastric bypass procedures and renal calculi – how should we counsel patients and bariatric surgeons? *J Urol* 2009; 182: 2105-2106.
79. Hicks K, Evans GB, Rogerson ME *et al.* Jejuno-ileal bypass, enteric hyperoxaluria, and oxalate nephrosis: a role for polarized light in the renal biopsy. *J Clin Pathol* 1998; 51: 700-702.
80. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC *et al.* Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003; 63: 255-265.
81. Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA *et al.* Long-term morbidity following jejunoileal bypass. The continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995; 130: 318-325.
82. Mole DR, Tomson CR, Mortensen N *et al.* Renal complications of jejuno-ileal bypass for obesity. *Q J Med* 2001; 94: 69-77.
83. Hocking MP, Duerson MC, O'Leary JP *et al.* Jejunoileal bypass for morbid obesity: late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med* 1983; 308: 995-999.
84. Annuk M, Backman U, Holmgren K *et al.* Urinary calculi and jejunoileal bypass operation. A long term follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 177-180.
85. Holmes RP, Assimos DG. Impact of dietary oxalate on kidney stones formation. *Urol Res* 2004; 32: 311-316.
86. Jaeger PH, Robertson WG. Role of dietary intake and intestinal absorption of oxalate in calcium stone formation. *Nephron Physiol* 2004; 98: 64-71.
87. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2004; 66: 676-682.
88. Kwak C, Kim HK, Kim EC *et al.* Urinary oxalate levels and the enteric bacterium *Oxalobacter formigenes* in patients with calcium oxalate urolithiasis. *Eur Urol* 2003; 44: 475-481.
89. Allison MJ, Cook HM, Milne DB *et al.* Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. *J Nutr* 1986; 116: 455-460.
90. Mechanick JI, Kushner RF, Sugeran HJ *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(Suppl 1): S1-S70.
91. Kleinman JG. Bariatric surgery, hyperoxaluria, and nephrolithiasis: a plea for close postoperative management of risk factors. *Kidney Int* 2007; 72: 8-10.

SEÇÃO 7  
PORTADORES DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

**Métodos Dialíticos**



## OVO NA DESNUTRIÇÃO DE PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

Jenner Cruz

Fátima Costa Matias Pelarigo

Altair Oliveira de Lima



### INTRODUÇÃO

Os pacientes com doença renal crônica terminal costumam ser encaminhados para as clínicas de hemodiálise fortemente desnutridos, especialmente aqueles provenientes de famílias pobres, da classe D ou E, que são mais numerosos, ou que descobriram sua enfermidade recentemente.

A doença renal crônica é uma moléstia progressiva, porém o tratamento atual tende a retardar e até interromper, em 15% dos casos, essa progressão<sup>1</sup>.

Em nossa experiência, na Casa do Renal Crônico, no Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes, entidade filantrópica criada pela Dr<sup>a</sup> Altair Oliveira de Lima e mantida com a colaboração da Dr<sup>a</sup> Silvana Kesrouani, sem nenhum auxílio governamental, o número de casos em que obtemos uma resposta favorável é bem maior. Poucos pacientes não respondem a nenhum tratamento, a maior parte porque já estava sendo medicada adequadamente pelo seu médico assistente.

As nefropatias crônicas associadas a grandes hiperuricemias costumam melhorar acentuadamente quando a elevação do ácido úrico é normalizada por medicamentos<sup>2</sup>. Acreditamos que, quando a causa da lesão renal é hipertensão arterial associada à nefrosclerose senil e/ou benigna, o tratamento rigoroso dessa hipertensão costuma acompanhar-se de melhora da taxa de filtração glomerular por tempo considerável. A nefropatia lúpica também regride com o tratamento, desde que os rins não estejam muito reduzidos. As nefropatias diabéticas, aquelas por glomerulopatias crônicas primárias e os rins

policísticos são mais resistentes ao tratamento, porém se o paciente é encaminhado ao nosso serviço com pouco ou nenhum tratamento prévio sempre conseguimos melhora de seus sintomas e da sua função renal, embora temporária.

O uso de dietas em pacientes renais é muito antigo. Não encontramos referências sobre as dietas utilizadas na Antiguidade, mas temos certeza que elas existiram. A dieta mais antiga que encontramos foi a de Karrel, em 1868, baseada principalmente em 800mL de leite por dia, 400mg de sódio, 24g de proteínas e 560 calorias<sup>3</sup>.

### SAL

Uma das primeiras citações recomendando o uso de dietas pobres em sal foi feita em 1904 por Ambard e Beaujurd<sup>4</sup>. A dieta, que era apenas pobre em sal, foi indicada para o tratamento da hipertensão arterial.

Allen e Sherril em 1920<sup>5,6</sup> trataram 180 grandes hipertensos com dieta pobre em sal durante um mês e três dias, obtendo normalização da pressão arterial em 18,8%, grande melhora, mas sem normalização em 41,7%, diminuição discreta da pressão em 8,8% e ausência de resposta em 30,7%.

Em 1944, Kempner<sup>7</sup> descreveu sua célebre dieta de arroz, sem proteínas animais, sem sal, sem gordura, deficiente em alguns aminoácidos essenciais (arginina, histidina, lisina e treonina), piridoxina e composta praticamente por arroz. Schroeder *et al*<sup>8</sup> empregaram esta dieta adicionando proteínas em forma de gelatina. Borst<sup>9</sup>, pouco tempo depois, chamou a atenção sobre o perigo

de utilizar muitas frutas em pacientes com oligúria e anúria; sua dieta tinha muita gordura, pouca proteína e melhorava a uremia.

Ainda quando estudantes de Medicina e no início de nossa carreira médica, tivemos a oportunidade de acompanhar, com nossos professores, a evolução de pacientes com doença renal crônica, síndrome nefrótica e hipertensão maligna usando a dieta de arroz. Na dieta utilizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo era permitido adicionar alguns legumes à vontade do paciente, em geral alface e tomate e algum tempero como alho, cebola, limão e pimenta. A uremia e os sintomas diminuía bastante. A síndrome nefrótica genuína (atualmente doença glomerular por lesões mínimas), após cerca de dois anos de tratamento, evoluía para a remissão completa. Anos depois encontrei no Hospital das Clínicas uma destas crianças, já homem feito, ainda em remissão total e bem alto, apesar de ter recebido por cerca de dois anos dieta muito carente na infância, hipoproteica e só com proteínas de origem vegetal. Em um caso de hipertensão maligna, observamos reversão da síndrome de hipertensão maligna após grande redução da hipertensão arterial. Esse hipertenso maligno se transformara em um hipertenso benigno, evoluindo a longo prazo para doença renal crônica.

Atualmente, considera-se que a restrição de sódio na dieta é importante para o tratamento da doença renal crônica, embora algumas vezes seja bastante difícil consegui-la. A menor sensibilidade ao sabor pode ser um fator que influencia o controle da ingestão oral de sódio e, em consequência, a hipertensão arterial. Esta perda latente do gosto parece estar relacionada à deficiência de zinco<sup>10</sup>.

Difícilmente restringimos a ingestão de sódio em nossos pacientes. Eles já estão anoréxicos e desnutridos e uma dieta sem sal vai aumentar esta anorexia; preferimos usar diurético de alça, a furosemida, e liberar a ingestão de sal, evitando apenas o exagero.

## DIETA HIPER E HIPOPROTEICA

A restrição proteica tem sido empregada para o tratamento da uremia há mais de 150 anos<sup>11</sup>.

Chittenden, em 1904, fez uma dos primeiros estudos sobre as necessidades proteicas de um paciente renal crônico, considerando ser da ordem de 1g/kg de peso<sup>12</sup>. Desde essa época, já havia dúvidas sobre qual dieta seria melhor, pobre ou rica em proteínas<sup>3</sup>. Experimentalmente, Addis constatou que o excesso de proteína na dieta se acompanhava de aumento do peso dos rins<sup>13</sup>. Ele ensinava que redução modesta de proteínas na dieta era benigna porque reduzia o trabalho dos rins em excretar a ureia<sup>13</sup>. Em 1949, Pullmam *et al* já haviam demonstrado em humanos, utilizando três dietas com diferentes porcentagens de proteína, que os pacientes que ingeriam dietas mais pobres tinham maior redução do *clearance* de ureia<sup>14</sup>.

Dieta hiperproteica ou administração de proteínas por via intravenosa em humanos com rins intatos provoca aumento da massa renal<sup>15</sup>. Porém, estudos comparando a resposta renal à administração de proteína por via oral em pacientes com função renal moderada ou gravemente reduzida demonstraram que o aumento de proteína da dieta em renais crônicos pode produzir um efeito indesejável sobre a hemodinâmica glomerular em vários níveis de função renal<sup>16</sup>.

Assim, pacientes com função renal moderadamente reduzida (GFR entre 25 e 55 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), não diabéticos, foram submetidos a três dietas, com teores variáveis de proteínas, 1,3g/kg/dia, 0,58g/kg/dia e 0,28g/kg/dia, e seguidos por dois anos e dois meses em média. Os pacientes que receberam a dieta mais pobre apresentaram declínio mais lento de sua função renal, ao contrário daqueles que receberam dieta mais rica, evidenciando que a restrição proteica da dieta em portadores de doença renal crônica produz maior proteção renal. Esse fato foi bem evidente após quatro meses da utilização da dieta e persistiu por todo tempo de estudo<sup>17</sup>.

O aumento de proteína da dieta, como a mera ingestão de um bife, ou a administração de aminoácidos eleva a GFR; os mecanismos envolvidos ainda não foram bem esclarecidos, mas envolvem a ação de hormônios e o teor de sódio na dieta<sup>18</sup>. Nos pacientes idosos, uma diminuição aparente da função renal é decorrente de redução espontânea da ingestão de carne<sup>19</sup>. Uma redução da proteína da dieta tende a diminuir a GFR, sabendo-se que os idosos comem menos proteína do que os mais jovens<sup>20</sup>.

Os pacientes renais crônicos, quando iniciam um programa de hemodiálise, apresentam grande número de anormalidades, entre as quais diminuição importante do peso corporal<sup>21</sup>.

As necessidades calóricas de um renal crônico em tratamento hemodialítico foram pouco estudadas até este momento. O nível de energia gasto em hemodiálise é 7% superior<sup>22</sup>.

Em 1963, Giordano lançou a ideia de usar a ureia endógena ou exógena para a síntese de proteínas em pacientes urêmicos ou não<sup>23</sup>. Coube então a Giovanetti e Maggiore<sup>24</sup>, aproveitando essa ideia, demonstrarem que a ingestão de quantidades pequenas de proteína, 20 a 25g/dia, mas de alto valor biológico, ricas em aminoácidos essenciais, seria capaz de controlar beneficemente o balanço nitrogenado em renais crônicos. Esta descoberta proporcionou o aparecimento de inúmeras dietas, conhecidas como de Giordano e Giovanetti. Há um fato curioso na história dessa dieta. Apesar da dieta ter recebido o nome dos dois, excluindo-se o nome de Maggiore, o Prof. Giordano não gostou, pois estava trabalhando em uma dieta semelhante desde 1961 e julgava que de algum modo o Dr. Giovanetti ficou sabendo e publicou antes seus resultados incompletos. Ele passou a considerar o Dr. Giovanetti seu inimigo pessoal. Em 1966, no 3º Congresso Internacional de Nefrologia, em Washington, eles não se cumprimentaram, apesar de terem



apresentado, na mesma mesa, seus temas<sup>25,26</sup>. Nenhum dos dois citou o outro em suas referências. Foi apenas nesse dia que o Prof. Giordano *et al* apresentaram pela primeira vez suas experiências com este tipo de dieta<sup>25</sup> e foi após este dia que a dieta passou a ser denominada de Giordano e Giovanetti. Contudo, a dieta proposta internacionalmente era monótona e muito desagradável para o paladar, requerendo alto grau de motivação e de cooperação do médico e do paciente. Por isso ela foi modificada em vários serviços. Utilizávamos uma dieta hipoproteica, quase sem proteína, adaptando-a ao paladar de cada paciente, sem um conteúdo fixo, com um ovo por dia, de preferência cozido ou quente. Monastério, Giovanetti e Maggiore indicavam o uso de 12g de proteína de ovo por dia<sup>27</sup>. Giordano *et al* utilizavam proteínas derivadas do leite, queijo, ovo, gema do ovo e carne<sup>25</sup>.

### GEMA DO OVO E COLESTEROL

A gema do ovo é muito rica em colesterol, cerca de 1,281g%<sup>28</sup> e por isso a redução de seu consumo tem sido largamente recomendada para baixar os níveis de hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares<sup>29</sup>.

Limitar o consumo de ovos deveria ser considerado muito importante para a prevenção de doenças cardiovasculares; portanto, utilizar a gema do ovo para melhorar a nutrição de renais crônicos em tratamento dialítico poderia ser um tratamento não recomendado e até anti-ético. Porém, o uso do ovo como fonte de aminoácidos essenciais já foi citado por inúmeros autores e por diferentes modos<sup>27</sup>.

Segundo Nakamura *et al*, em 2006<sup>30</sup>, os pacientes com hipercolesterolemia não gostam de ingerir ovos e são, portanto, menos consumidores de ovos. Para Hu *et al*<sup>31</sup>, em 1999, o consumo de mais de um ovo por dia, por pessoas normais, de ambos os sexos, não costuma aumentar o risco de doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais. Para Song e Kerver<sup>32</sup>, em 2000, o consumo de ovo na dieta americana não foi associado com o aumento da concentração de colesterol no soro. Para Oureshi *et al*<sup>33</sup>, em 2007, consumir mais de seis ovos por semana não aumenta o risco de acidente vascular cerebral isquêmico.

Uma grande revisão da literatura médica, por Fouque *et al*<sup>34</sup>, para The Cochrane Library, de janeiro de 1966 a agosto de 2002, concluiu que a redução da ingestão proteica deve proteger um paciente com doença renal crônica moderada, mas que existem outros mecanismos importantes para retardarem a progressão de nefropatia crônica, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, de outros hipotensores e de remédios capazes de manter ótima a glicemia em pacientes diabéticos.

Na Casa do Renal Crônico do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes, estamos acostumados a utilizar estas medidas, com muito sucesso, às quais acrescentaríamos outros medicamentos como os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II, 100mg de ácido acetilssalicílico, 5mg de ácido fólico diariamente, correção

da anemia e da alteração do metabolismo do cálcio e fósforo e, sempre que necessário, estatinas ou fibratos para a dislipidemia, alopurinol para a hiperuricemia, levotiroxina para o hipotireoidismo etc.

A ideia de se construir um rim artificial surgiu com os trabalhos experimentais de Abel *et al*, em 1913<sup>35</sup>, mas foi somente em 1943 que Kolff e Berek desenvolveriam o primeiro rim artificial, tornando possível a criação de hemodiálise crônica<sup>36</sup>.

Somente após a instalação da hemodiálise crônica (no Brasil, a Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua ou CAPD foi iniciada em 10 de julho de 1980, no Paraná, com os Drs. Miguel Carlos Riella, João Loewen e Luís Sallim Emed, havendo dúvidas sobre quem iniciou a hemodiálise entre a equipe do Dr. Adyr Soares Mulinari no Paraná e a equipe do Dr. Emil Sabagga em São Paulo, em fins de 1962 e início de 1963) e do transplante renal (o primeiro feito no Brasil foi em 21 de janeiro de 1965 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela equipe da Clínica Urológica chefiada pelo Prof. Dr. José Geraldo de Campos Freire, com a colaboração do Dr. Geraldo Verginelli do Serviço do Prof. Dr. Alípio Correa Neto, sendo que a equipe clínica foi chefiada pelo Dr. Emil Sabagga) é que começaram a surgir vários trabalhos demonstrando a importância da desnutrição como um fator de risco para a morbidade e mortalidade dos renais crônicos. Com as manobras dialíticas e com o transplante renal, o paciente não tinha mais necessidade de fazer restrição proteica.

Quando os pacientes iniciam a hemodiálise apresentam grande número de comorbidades; têm maior propensão a doenças cardiovascular, cerebrovascular, vascular periférica e pulmonar obstrutiva crônica. Têm a síndrome MIA (*malnutrition, inflammation and atherosclerosis*)<sup>37</sup> e um aumento de certas substâncias indesejáveis como proteína amiloide, fibrinogênio e citocinas pró-inflamatórias<sup>38</sup>.

### DISLIPIDEMIA

Moorhead *et al* lançaram a hipótese de que anormalidades do metabolismo dos lipídios poderiam contribuir para a progressão da doença renal crônica. Eles propuseram que perdas urinárias de proteína e de ativadores da lipase lipoproteica levariam a um aumento de LDL-colesterol circulante, que por sua vez se ligariam à membrana basal glomerular, diminuindo sua seletividade. As proteínas que fossem filtradas se acumulariam no mesângio, estimulando a proliferação de células mesangiais e síntese de matriz extracelular<sup>39</sup>. A fração LDL-colesterol também seria metabolizada pelos túbulos, lesando suas células e provocando doença intersticial<sup>39</sup>.

Aparentemente, os triglicerídeos poderiam exercer menor papel na lesão renal mediada por lipídios<sup>40</sup>.

As formas mais comuns de hipercolesterolemia primária, entretanto, não estão associadas com aumento da incidência de doença renal na população geral<sup>41</sup>. Po-

rém, os portadores de obesidade mórbida com síndrome nefrótica têm propensão para desenvolver glomerulopatia quando em associação com hiperlipemia<sup>42</sup>.

No estudo MDRD (*Modification of Diet and Renal Disease Study*), o encontro de HDL-colesterol baixo foi considerado um profetizador, independente para maior velocidade de declínio da taxa de filtração glomerular<sup>1</sup>. A associação com hipercolesterolemia e com *diabetes mellitus* tipos 1 e 2 tende a agravar mais a diminuição da taxa de filtração glomerular<sup>43</sup>.

Os possíveis mecanismos pelos quais a hiperlipidemia passa a contribuir para a lesão renal ainda não foram inteiramente elucidados, mas devem atuar por meio da ativação de fatores inflamatórios como o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador beta), TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) e outros<sup>44</sup>.

## DESNUTRIÇÃO, DOENÇA RENAL CRÔNICA E HEMODIÁLISE

Desde 1999, há uma nova classificação definindo o tipo de desnutrição encontrado nos renais crônicos. Eles podem ser agrupados em dois grupos maiores: tipo 1 – aqueles que consomem quantidades adequadas de proteínas e calorias e mesmo assim ficam desnutridos; e tipo 2 – aqueles que ficam desnutridos por apresentar ingestão deficiente de proteínas e de calorias<sup>45</sup>. Em um renal crônico, estágios 2 a 4, a ingestão proteica recomendada é de 0,6 a 0,75g/kg de peso corporal por dia, dependendo da aderência do paciente, acompanhada de administração adequada de calorias, 35cal/kg de peso corporal. Metade dessas proteínas devem ser de alto valor biológico; os desnutridos devem receber quantidades maiores, cerca de 0,90g/kg de peso/dia<sup>46</sup>, juntamente com aminoácidos essenciais e vitaminas, especialmente ácido fólico, piridoxina e vitamina B<sub>12</sub>, que são importantes no metabolismo da homocisteína<sup>47</sup>.

Hipoalbuminemia no início da hemodiálise é um importante indicador de doença coronariana avançada, principalmente em homens e em diabéticos<sup>48</sup>, que, por sua vez, é a principal causa de morbidade e mortalidade destes pacientes<sup>49</sup>. Ela costuma resistir ao tratamento devido a anorexia, gastroparesia, fatores socioeconômicos, infecção, idade, doenças vasculares em geral e infecções crônicas<sup>50</sup>.

Para corrigir a hipoalbuminemia, vários autores, desde Giordano em 1963<sup>23</sup> e Schloerb em 1966<sup>51</sup>, passaram a utilizar uma suplementação de aminoácidos essenciais, principalmente para pacientes desnutridos.

Por iniciativa de Pelarigo *et al*<sup>2</sup>, em estudo desenvolvido no Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes, 19 pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico e com albuminemia igual ou inferior a 3,5g/dL passaram a receber clara de um ovo, gema de um ovo ou um ovo inteiro, com clara e gema, *in natura*, três vezes por semana, acompanhados de 200mL de leite desnatado, uma colher das de sopa de óleo de girassol e uma

colher das de sopa de gelatina preparada, de qualquer sabor, durante 60 dias. Constatou-se que os pacientes que receberam um ovo inteiro tiveram melhor resposta metabólica, aumentando significativamente a albuminemia média de 3,1  $\pm$  0,2 para 4,4  $\pm$  0,3mg/dL e diminuindo significativamente o colesterol total médio de 164  $\pm$  14 para 157  $\pm$  9mg/dL. Portanto, nesta pequena experiência, a adição de um ovo *in natura*, três vezes por semana, foi capaz de corrigir a hipoalbuminemia, em dois meses, sem elevar a taxa sérica de colesterol total. A partir do término deste estudo, todos os pacientes desnutridos, com albuminemia inferior a 3,5g/dL, passaram a receber esta dieta, três vezes por semana.

Escolheu-se o limite de 3,5g/dL de albuminemia porque a concentração sérica de albumina varia de 3,4 a 4,8g/dL<sup>53</sup> e outros autores já a usaram<sup>45</sup>.

Recentemente, tomamos conhecimento de que o ovo *in natura* poderia transmitir salmoneloses e outras infecções<sup>54</sup>, especialmente nestes pacientes que apresentam maior sensibilidade às infecções<sup>55</sup>. Por este motivo estamos substituindo o ovo *in natura* por ovo cozido liofilizado (Berkka Alimentos), o que aumentou o nosso gasto *per capita* de R\$0,68 para R\$0,82 por dia, por paciente. Estamos estudando também o ovo em pó (Fama ovos) e o uso de um ovo cozido, puro, três vezes por semana, nos dias de hemodiálise, para saber se o emprego do ovo isolado seria suficiente para corrigir a desnutrição.

## CONCLUSÕES

Os pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico apresentam, frequentemente, redução da taxa plasmática de albumina. Hipoalbuminemia é um importante profetizador de doença cardiovascular avançada e a principal causa de morbidade e de mortalidade na insuficiência renal crônica terminal.

No Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes, todo paciente em seguimento, que apresenta albumina sérica inferior a 3,5g/dL, recebe um reforço dietético, três vezes por semana, contendo um ovo inteiro (clara e gema), leite desnatado, óleo de girassol e gelatina. Com este procedimento, em até dois meses, a albumina sérica tende a se normalizar, sem que haja aumento do colesterol total.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A *et al*. Predictors of progression of renal disease in the Modification of Diet and Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.
2. Cruz J, Cruz HMM. O uso de uricosúricos em hiperuricemia leve. Considerações a respeito de um caso clínico. *Em Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). Atualidades em Nefrologia 9*. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 129-134.
3. Fishberg A (ed). *Hypertension and Nephritis*, 5th ed. Lea & Febiger: Philadelphia, 1954, pp 174, 176, 226-229.
4. Ambard L, Beaujurd E. Causes de l'hypertension arterielle. *Arch Gen Méd* 1904; 81: 520-533.
5. Allen FM. Arterial hypertension. *JAMA* 1920; 74: 652-655.
6. Allen FM, Sheril JW. The treatment of arterial hypertension. *J Metab Res* 1922; 2: 429-545.

7. Kempmer W. Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. *North Carolina Med J* 1944; 5: 125-133.
8. Schroeder HA, Futcher PH, Goldman ML. The effects of rice diet upon the blood pressure of hypertensive individuals. *Ann Intern Med* 1949; 30: 713-732.
9. Borst JGG. Protein katabolism in uremia. Effects of protein-free diet, infections, and blood-transfusions. *Lancet* 1948; 1: 824-830.
10. Kusaba T, Mori Y, Masami O *et al.* Sodium restriction improves the gustatory threshold for salty taste in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76: 638-643.
11. Lippman RW, Persike ES. Ambulatory management of azotemia and clinical uremia. *Arch Intern Med* 1947; 80: 579-586.
12. Chittenden RH (ed). *Physiological Economy in Nutrition*. Macmillan: New York, 1920.
13. Addis T. *Glomerular Nephritis, Diagnosis and treatment*. Macmillan: New York, 1948, pp 233-237.
14. Pullman TN, Alving AS, Landowne M. Effect of protein in the diet upon certain aspects of renal function (abstract). *Fed Proc* 1949; 8: 129.
15. Krishna GG, Newell G, Miller F *et al.* Protein-induced glomerular hyperfiltration: role of hormonal factors. *Kidney Int* 1988; 33: 578-583.
16. Krishna GG, Kapoor SC. Preservation of renal reserve in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 18-24.
17. Levey AS, Beck GHJ, Bosch JP *et al.* Short-term effects of protein intake, blood pressure, and antihypertensive therapy on glomerular filtration rate in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2097-2109.
18. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A *et al.* Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5 a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 636-644.
19. Kimmel PL, Lew SQ, Bosch JB. Nutrition ageing and GFR: is age-associated decline inevitable? *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 9): 85-88.
20. Kerr GR, Lee ES, Lam MK *et al.* Relationship between dietary and biochemical measures of nutritional status in NHANES I data. *J Am Clin Nutr* 1982; 35: 294-301.
21. Oureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A *et al.* factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-782.
22. Ikisler TA, Wingard RL, Harvell J *et al.* Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-1951.
23. Giordano C. Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic patients. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 231-246.
24. Giovanetti S, Maggiore Q. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* 1964; 37: 1000-1003.
25. Giordano C, Esposito R, de Pascale C, de Santo NG. Dietary treatment in renal failure. In Lovell Becker E (ed). *Proceedings of the Third International Congress of Nephrology, Washington DC, 1966*. Karger: Basel, 1967, vol 3, pp 214-229.
26. Giovanetti S. Diet in chronic uremia. In Lovell Becker E (ed). *Proceedings of the Third International Congress of Nephrology, Washington DC, 1966*. Karger: Basel, 1967, vol 3, pp 231-236.
27. Monasterio G, Giovanetti S, Maggiore Q. Il trattamento dietetico dell'uremia cronica. *Minerva Nefrol* 1964; 11: 131-153.
28. Appendix. In Shills ME, Olson JA, Shiike M, Ross AC (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999, pp A122.
29. Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S *et al.* Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 58-63.
30. Nakamura Y, Iso H, Kita Y *et al.* Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *Br J Nutr* 2006; 96: 921-928.
31. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm *et al.* A prospective study of egg consumption and the risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999; 281: 1387-1394.
32. Song WO, Kerver JM. Nutritional contribution of eggs to American diets. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(5 Suppl): 556S-562S.
33. Oureshi AI, Suri FK, Ahmed S *et al.* Regular egg consumption does not increase the risk of stroke and cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR1-CR8.
34. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001892.
35. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. Transactions of the Association of American Physicians, 1913. *Transfus Sci* 1990; 11: 164-165.
36. Kolff W, Berek H. De Kunstmatiger nier, een dialysator met groot oppervlak. *Ned Tijdschr Geneesk* 1943; 87: 1684-1691.
37. Stenvinkel P, Helmsburger O, Paulter F *et al.* Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 51: 1899-1911.
38. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1557.
39. Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK *et al.* Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2: 1309-1311.
40. Moorhead JF, Brunton C, Fernando RL *et al.* Do glomerular atherosclerosis and lipid-mediated tubulo-interstitial disease cause progressive renal failure in man? *Blood Purif* 1996; 14: 58-66.
41. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910-920.
42. Kasiske BL, Crosson JT. Renal diseases in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1105-1109.
43. Mulec H, Johnson S-A, Bjorck S. Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 1990; 335: 1537-1538.
44. Nishida Y, Yorioka N, Oda H *et al.* Effect of lipoproteins on cultured human mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 919-930.
45. O'Keefe A, Daigle NW. A new approach to classifying malnutrition in the hemodialysis patient. *J Ren Nutr* 2002; 12: 248-255.
46. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1-S246.
47. Kopple JD, Swendseid ME. Vitamin nutrition in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 7: 79-84.
48. Joki N, Hase H, Tanaka Y. Relationship between serum albumin level before initiating haemodialysis and angiographic severity of coronary atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1633-1639.
49. Shah NR, Dumler F. Hypoalbuminemia - a marker of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease stage II-IV. *Int J Med Sci* 2008; 5: 366-370.
50. Kaysen GA. Serum albumin concentration in dialysis patients: why does it remain resistant to therapy? *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S92-S98.
51. Schloerb PR. Essential l-amino acid administration in uremia. *Am J Med Sci* 1966; 252: 650-659.
52. Pelarigo FCM, Cruz J, Kesrouani S *et al.* Papel da clara, da gema e do ovo na nutrição de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *Diagn Tratamento* 2007; 12: 152-155.
53. Elin RJ. Reference intervals and laboratory values. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23rd ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 2983-2995.
54. Thomas ME, Klinkenberg D, Ejeta G *et al.* Quantification of horizontal transmission of Salmonella enterica serovar Enteritidis bacteria in pair-housed groups of laying hens. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 6361-6366.
55. Romão JE Jr. Insuficiência renal crônica. Em Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM (eds). *Nefrologia*, 2ª ed. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 248-265.



## QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE ENTRE PACIENTES DE BAIXA RENDA EM HEMODIÁLISE

Paulo Roberto Santos



### INTRODUÇÃO

Qualidade de vida relacionada à saúde refere-se aos vários aspectos da vida de uma pessoa que são afetados por mudanças no seu estado de saúde<sup>1</sup>. É uma medida subjetiva estimada a partir da valoração que o paciente faz de diferentes aspectos de sua vida<sup>2</sup>. Assim, a qualidade de vida relacionada à saúde é conhecida apenas pelo paciente. É a autopercepção que determina a medida. De maneira geral, a medida da qualidade de vida relacionada à saúde baseia-se na teoria da medida-do-item, isto é, uma medida indireta de um valor mediante respostas do paciente a uma série de questões (itens). Os instrumentos utilizados para sua medida contêm itens cuja intenção é englobar a multidimensionalidade da qualidade de vida com foco nas três principais dimensões: física, mental e social.

Por ser autopercebida, nem sempre os resultados da medida de qualidade de vida relacionada à saúde são convergentes com a visão da equipe de saúde sobre determinado paciente. A autopercepção é resultado de adaptações psicológicas que fazem com que pacientes em situações extremamente estressantes ou com grande debilidade física possam se sentir bem. Pessoas saudáveis geralmente subestimam o bem-estar de pacientes com incapacidades<sup>3</sup>. Entre pacientes em hemodiálise, Rittman *et al*<sup>4</sup> observaram que a vida em diálise aos poucos se constituiu em uma nova vida, uma vida normal; do mesmo modo, no Brasil, Silva *et al*<sup>5</sup> constataram que a maioria dos pacientes em diálise aceitava sua condição de saúde e que essa aceitação se evidenciou na incorporação da doença e do tratamento no dia a dia e o reconhecimento de um viver mais harmônico com sua condição de saúde.

Entre os pacientes com doença renal crônica, não ocorre apenas a adaptação subjetiva (psicológica), também adaptações objetivas, decorrentes de mudanças relacionadas ao ambiente das unidades de diálise, as quais determinam maior ou menor satisfação. Conforme constataram Curtin e Mapes<sup>6</sup>, as características dos bem-adaptados à terapia dialítica foram essencialmente objetivas, tais como apresentar-se bem aos profissionais, queixar-se somente dos sintomas importantes e não de qualquer sintoma e omitir aos profissionais informações sobre adoção de terapias alternativas. Como observado, os pacientes com essas características eram os mais adaptados, independente de adotarem modos subjetivos diferentes de enfrentamento dos problemas.

Não é por acaso que houve na década de 1990 aumento exponencial de trabalhos sobre qualidade de vida relacionada à saúde na literatura médica<sup>7</sup>. Isto aconteceu em virtude da grande utilidade da medida da qualidade de vida relacionada à saúde na prática clínica. Primeiro, a qualidade de vida relacionada à saúde identifica problemas sem expressão, quer pelos exames complementares, quer pelos sintomas, ou ao exame físico. Segundo, a medida serve como um marcador validado de morbimortalidade<sup>8-11</sup>, o que a torna muito usada em diversas doenças crônicas, principalmente aquelas com alta mortalidade. E terceiro, a qualidade de vida relacionada à saúde é um preditor de aderência ao tratamento: pacientes que vivenciam baixa qualidade de vida aderem menos à terapia. Nos Estados Unidos, um quarto das mortes entre pacientes em diálise deve-se à desistência da terapia<sup>12</sup>. Por tudo isto, atualmente os estudos clínicos incluem o desfecho "qualidade de vida" lado a lado, com igual importância, ao tradicional desfecho "sobrevivência" (Fig. 56.1).



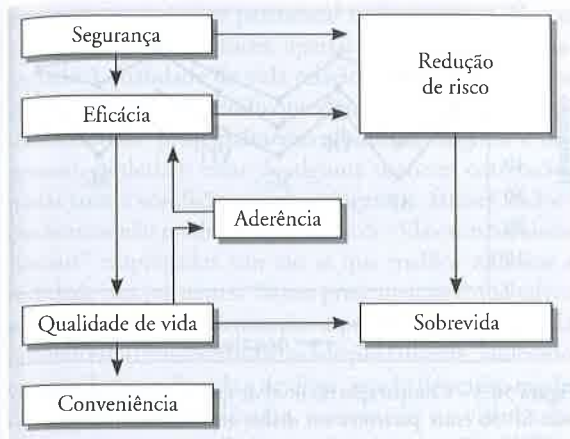


Figura 56.1 – Interação entre os desfechos sobrevida e qualidade de vida no contexto dos estudos clínicos.

De acordo com o evidenciado, a maioria das informações sobre qualidade de vida relacionada à saúde entre pacientes em diálise ainda são oriundas de Países do Primeiro Mundo, originadas de estudos multicêntricos europeu e americano e de grupos de pesquisa, tais como *The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, *The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)*, *Reduction of Morbidity and Mortality Among Hemodialysis Patients (HEMO)*, *North Thames Dialysis Study (NTDS)*, os quais utilizam o instrumento *Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)* para a medida da qualidade de vida relacionada à saúde.

O SF-36 é um instrumento do tipo genérico, podendo ser utilizado entre doentes e saudáveis, sem englobar itens específicos acerca da terapia dialítica. Tem tradução e validação cultural realizada no Brasil por Cicconelli<sup>13</sup>. Foi o instrumento adotado para a estimativa do nível de qualidade de vida da população de Países como Estados Unidos, Canadá, Austrália, Espanha, Suécia e Holanda<sup>14,21</sup>. Tal instrumento possui 36 itens, gera pontuações de 0 (pior) a 100 (melhor) em relação a oito dimensões: Capacidade Funcional, Limitação por Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental. De maneira simplificada, as quatro primeiras dimensões pertencem ao componente físico, e as quatro últimas, ao componente mental. Entretanto, as dimensões Estado Geral de Saúde e Vitalidade interagem com os dois componentes.

Com a utilização do SF-36, observou-se que o efeito negativo da doença renal crônica dialítica sobre o componente físico da qualidade de vida é maior do que o verificado entre pacientes com outras doenças crônicas, como insuficiência cardíaca, *angina pectoris*, *diabetes mellitus*, doença pulmonar crônica, artrite reumatoide, câncer e depressão<sup>22,23</sup>. Ainda como observado, o efeito negativo da doença renal crônica dialítica sobre o componente mental só é menor quando se compara com o provocado pela depressão<sup>23</sup>. Os motivos para o rebaixamento tão acentuado da qualidade de vida relacionada à

saúde são bem conhecidos: limitação do tempo pela duração e frequência das sessões de diálise, dificuldades para conseguir e/ou manter emprego, necessidade de restrições dietéticas principalmente restrição hídrica, dificuldades de transporte até a unidade de tratamento e perda progressiva da saúde física<sup>24</sup>.

Enquanto os estressores citados acima são de caráter universal, a autopercepção da qualidade de vida relacionada à saúde é modulada por fatores culturais, psicológicos e socioeconômicos<sup>25</sup>. O melhor exemplo internacional de fator cultural modulador do nível de qualidade de vida relacionada à saúde em diálise é o Japão. Lá, em divergência com países ocidentais, o componente mental da qualidade de vida é mais afetado do que o físico em pacientes cronicamente mantidos em diálise<sup>26,27</sup>. Isto faz com que no estudo da qualidade de vida relacionada à saúde não seja possível transpor automaticamente resultados internacionais para pacientes do Brasil, País de vasta extensão territorial, grande variedade cultural e discrepâncias socioeconômicas. Infelizmente, ainda há insuficiência de estudos nacionais sobre qualidade de vida relacionada à saúde. Esta insuficiência dificulta a utilização da qualidade de vida relacionada à saúde no contexto pessoal de nossos pacientes para garantir melhor terapia dialítica. Nosso foco de trabalho tem sido a hipótese de que os estressores próprios da terapia dialítica, somados a características socioeconômicas, produzam um quadro peculiar em relação à qualidade de vida, sobretudo entre pacientes de baixa renda. Surge, então, uma pergunta: pacientes com doença renal crônica dialítica das grandes cidades brasileiras vivenciam o mesmo nível de qualidade de vida vivenciado por aqueles de baixa renda que vivem em cidades pequenas de regiões pobres do País?

É urgente o endereçamento dessa questão no Brasil. A incidência crescente de doença renal crônica leva à expansão de unidades de diálise para cidades menores e mais pobres, abrangendo pacientes muitas vezes classificados como miseráveis. Em trabalho clássico no início da presente década, Sesso *et al*<sup>28</sup> afirmavam que estudos seriam necessários para determinar intervenções e medidas em grupos com baixo nível socioeconômico com vistas a melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbidade. Pensamos da mesma forma. A nosso ver, no final da década ainda sabemos muito pouco sobre as particularidades de pacientes com baixa renda em diálise.

Portanto, o objetivo do capítulo foi proceder à revisão não sistemática de estudos nacionais sobre qualidade de vida relacionada à saúde estimada pelo instrumento SF-36, com foco particularmente nos fatores socioeconômicos envolvidos. Refletimos aqui sobre a diferença entre os diversos estudos brasileiros no referente às classes sociais dos pacientes estudados. E permitimo-nos dar atenção aos estudos realizados em Sobral, no Ceará, por dois motivos: primeiro porque lá dialisam pacientes homogeneamente de baixa renda; e segundo porque desde 2004 a cidade origina produção científica constante sobre qualidade de vida relacionada à saúde, sendo possivelmente a amostra de brasileiros de baixa renda mais estudada em relação à qualidade de vida relacionada à saúde<sup>29,36</sup>.

## ESTUDOS BRASILEIROS

Conforme é bem conhecido, o perfil clínico dos pacientes em diálise difere de acordo com o nível de desenvolvimento da região estudada. O perfil típico das regiões desenvolvidas é o de maior prevalência de idosos e diabéticos com alto grau de comorbidades, em contraste com regiões pobres, onde pacientes mais jovens, tendo glomerulonefrite como doença renal primária mais prevalente e baixo grau de comorbidade, formam o maior contingente em diálise. Como exemplo, a Região Nordeste exibe a menor prevalência de doença renal diabética entre pacientes em diálise<sup>37</sup>. O menor número de diabéticos em regiões menos desenvolvidas pode ser decorrente da falta de assistência médica adequada, que ocasiona maior óbito de causa cardiovascular entre diabéticos antes que estes desenvolvam doença renal crônica avançada. Mas, também nestas regiões, a maior frequência de doenças infecciosas relacionadas a condições sociais precárias poderia provocar mais casos de glomerulonefrites.

Nossa preocupação é que nos principais trabalhos brasileiros sobre qualidade de vida o perfil das amostras não corresponda ao encontrado em diversas regiões do País. No estudo de Sesso *et al*<sup>28</sup> sobre a correlação entre nível socioeconômico e qualidade de vida relacionada à saúde, assim como no estudo<sup>38</sup> que estimou o parâmetro populacional de qualidade de vida na cidade de Montes Claros, MG, conforme observamos, as amostras apresentam nível socioeconômico bem superior às regiões menos desenvolvidas do Nordeste, como demonstrado na comparação com o perfil dos pacientes em diálise na cidade de Sobral, CE<sup>39</sup> (Fig. 56.2). Em cidades interioranas do Nordeste como esta, a maior concentração da amostra encontra-se nas classes D e E, em contraste com os dois outros estudos, que concentram a distribuição da amostra nas classes A, B e C.

Como esperado pela hipótese do efeito somatório da carência social com as dificuldades intrínsecas da terapia dialítica, o nível de qualidade de vida entre pacien-

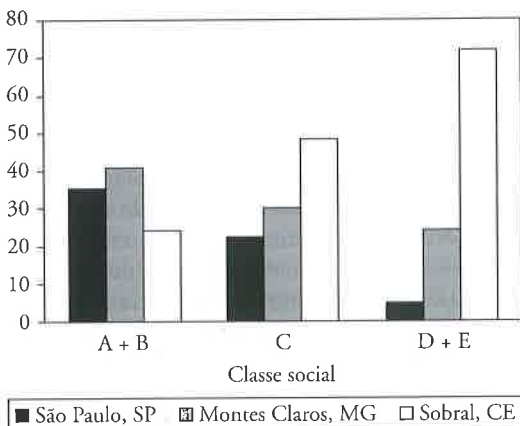


Figura 56.2 – Distribuição de pacientes em diálise das cidades de São Paulo e Sobral e população de Montes Claros avaliados quanto ao nível de qualidade de vida (SF-36), de acordo com a classe social<sup>28,38,39</sup>.

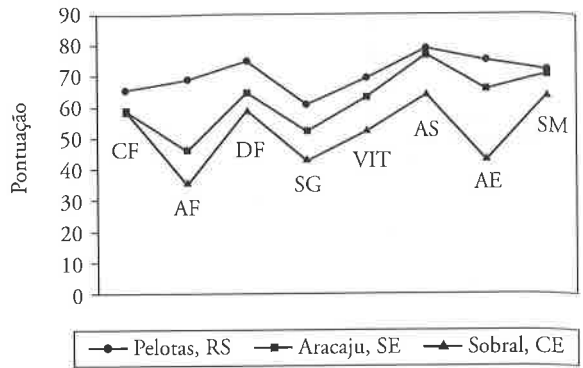


Figura 56.3 – Comparação do nível de qualidade de vida medido pelo SF-36 entre pacientes em diálise em Pelotas, Aracaju e Sobral<sup>35,40,41</sup>. CF = capacidade funcional; AF = limitação por aspectos físicos; DF = dor; SG = estado geral de saúde; VIT = vitalidade; AS = aspectos sociais; AE = aspectos emocionais; SM = saúde mental.

tes da Região Nordeste<sup>35,40</sup> e do Sul<sup>41</sup> diverge de forma impressionante. Apesar dos vieses compreendidos nessa comparação, há evidente inferioridade das dimensões do componente físico da qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes do Nordeste, como mostra a figura 56.3. Os vieses são: a amostra do Sul apresentava 33% em diálise peritoneal e a do Nordeste só incluiu pacientes em hemodiálise; o nível educacional é difícil de ser comparado porque o corte dos trabalhos nordestinos foi de quatro anos de escolaridade, e o do estudo do Sul, de oito anos; o método para a classificação quanto à comorbidade foi diferente: número de comorbidades em um estudo<sup>40</sup>, e utilização do índice de Khan em dois<sup>35,41</sup>. Mas, ao comparar os dois estudos que utilizaram o índice de Khan, os nordestinos têm menor qualidade de vida relacionada à saúde mesmo com 75,6% dos pacientes classificados como baixo risco *versus* 35% com baixo risco no estudo sulista. E, ao comparar os três estudos, os pacientes do Nordeste têm pior qualidade de vida relacionada à saúde, mesmo apresentando idade média inferior em torno de 10 anos: 46,3 e 43 anos *versus* 54,2 anos. Essa diferença de qualidade de vida impressiona quando consideramos o fato de que menor idade e menor grau de comorbidade são fatores associados à melhor qualidade de vida relacionada à saúde<sup>42,43</sup>. A vantagem da faixa etária inferior e do menor grau de comorbidade é de alguma maneira neutralizada entre os pacientes nordestinos.

Nos estudos<sup>40,41,44</sup> cujo objetivo era determinar os preditores de qualidade de vida relacionada à saúde, chama a atenção a falta de influência das variáveis socioeconômicas. As variáveis socioeconômicas estudadas em comum pelos três estudos foram escolaridade e emprego, e em dois estudos, a renda mensal<sup>40,41</sup>. Nesses, os principais marcadores para pior qualidade de vida relacionada à saúde foram as variáveis clínicas tais como idade mais avançada, diabetes, presença de acesso provisório, menor nível de albumina, anemia, maior grau de comorbidade, maior tempo em diálise, modalidade hemodiálise em

comparação à diálise peritoneal e depressão. Entre as variáveis socioeconômicas, apenas o emprego esteve associado à qualidade de vida relacionada à saúde em um estudo<sup>41</sup>. Mesmo sabendo que algumas variáveis clínico-laboratoriais, principalmente albumina, anemia e depressão, poderiam estar de alguma maneira correlacionadas com a condição social, indagamos: fatores socioeconômicos não predizem qualidade de vida ou as variáveis “sociais” empregadas não são as que melhor refletem a realidade dos pacientes? Nossa preocupação é que talvez existam variáveis relacionadas a pessoas de baixa renda que não estão sendo estudadas adequadamente, tais como crenças, hábitos de vida e de dieta, estado dentário, modo de convívio com violências, ocorrências na vizinhança da moradia, acesso aos diversos tipos de suporte social.

Portanto, a classe socioeconômica de pacientes de regiões menos desenvolvidas difere bastante da encontrada em amostras de estudos realizados no Sul e Sudeste do País; há indícios de que a qualidade de vida entre pacientes de baixo nível socioeconômico seja bastante prejudicada; há carência de dados acerca da influência de variáveis sociais particulares da baixa renda sobre a qualidade de vida relacionada à saúde; em conclusão, faltam estudos que incluam pacientes das classes D e E. Relatamos a seguir alguns resultados referentes à população que poderia ser representante de pacientes brasileiros que dialisam em regiões pobres e vivenciam a realidade da baixa renda.

#### ESTUDOS EM SOBRAL, CEARÁ

Sobral é uma cidade do semiárido nordestino, com população estimada em 180.000 habitantes, localizada na Região Norte do Estado do Ceará, distante 230km da capital. É cidade-polo da região onde se localiza a Santa Casa responsável pela assistência terciária. No âmbito deste hospital encontra-se a única unidade de diálise da região atuante há 20 anos. Lá, desde 2004, tem sido aplicado rotineiramente o instrumento SF-36 para a medida da qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes em diálise. A maioria dos pacientes pertence às classes sociais D e E, tal como o encontrado no estado do Ceará, porém diferente do perfil brasileiro, que apresenta menor prevalência da classe E e maior concentração na classe C<sup>45</sup>.

**Raça, nível socioeconômico e doença renal crônica** – por razões históricas, a presença de escravos no Ceará foi pequena. Isto resultou em uma minoria de negros na população. Esta afirmação se confirma na amostra de pacientes em diálise de Sobral<sup>35</sup>, a qual aponta uma diferença racial entre os pacientes e a população. Entre os pacientes, a prevalência de negros é de 9,8% *versus* 3,3% na população<sup>46</sup>. De acordo com dados norte-americanos, a maior prevalência de doença renal crônica entre negros é explicada por fatores biológicos: maior prevalência de hipertensão, diabetes, obesidade entre as mulheres, e de nascimentos com baixo peso; como também por fatores sociais: menor renda e nível educacional, ausência de seguro-saúde<sup>47,48</sup>. Não há dados da influência de fatores

raciais sobre a incidência de doença renal crônica no Brasil. Primeiramente, porque faltam estudos multicêntricos com esse objetivo. Em segundo lugar, porque há grande dificuldade de identificação racial em população com intensa miscigenação. Dados nacionais acerca do binômio raça e saúde, de âmbito geral e não ligados à doença renal, demonstram que os riscos à saúde entre negros estão relacionados primordialmente a fatores socioeconômicos<sup>49</sup>. Se for assim, a maior prevalência de doença renal crônica entre os negros em nossa amostra poderia ser explicada pelo modelo de Norris e Agodoa<sup>50</sup>, que listam várias situações associadas à pobreza que favorecem o aparecimento e a progressão da doença renal crônica.

Proseguindo na comparação, como mostram dados norte-americanos, apesar da maior prevalência de doença renal crônica, os negros em diálise apresentam menor mortalidade, aderem mais ao tratamento e vivenciam melhor nível de qualidade de vida<sup>51-54</sup>. Infelizmente, constatamos o oposto em relação à mortalidade. Nossos pacientes negros apresentaram maior taxa de mortalidade em três estudos<sup>30,33,36</sup>. Ainda que apenas um trabalho<sup>30</sup> tenha tido como objetivo estudar taxa de mortalidade, no estudo<sup>36</sup> com maior seguimento (dois anos) os pacientes negros apresentaram *odds ratio* de 6,25 (IC = 1,61 a 24,24) para óbito, quando comparados aos pardos, que constituem a maioria tanto da população cearense como da amostra. Esse dado indica a necessidade de se estudar as possíveis causas da diferença de mortalidade em diálise em função da raça. Na população brasileira em geral, os indicadores demonstram maior taxa de mortalidade entre os autodeclarados negros na faixa de idade entre 20 e 49 anos<sup>49</sup>.

**Qualidade de vida relacionada à saúde como marcador de morbimortalidade** – vários estudos multicêntricos norte-americano e europeu comprovaram que a medida de qualidade de vida relacionada à saúde é válida como marcador de morbimortalidade<sup>8-11</sup>. Essa excepcional utilidade clínica da medida de qualidade de vida relacionada à saúde também foi demonstrada em nossa amostra<sup>30</sup>. O aspecto físico da qualidade de vida relacionada à saúde, estimada pela pontuação resumida do SF-36, denominada Componente Físico Resumido, correlacionou-se com a duração de hospitalização em seguimento de um ano, assim como as dimensões Capacidade Funcional, Estado Geral de Saúde e Vitalidade. Por sua vez, ambos os aspectos físico e mental, medidos pela pontuação resumida em Componentes Físico e Mental Resumidos, correlacionaram-se com a frequência de hospitalização, assim como as dimensões Capacidade Funcional e Estado Geral de Saúde. As correlações eram negativas, indicando que a maior frequência e duração das internações estavam relacionadas à menor pontuação das referidas dimensões e componentes. Desse modo, tanto as pontuações resumidas (componentes físico e mental) como, especificamente, as dimensões Capacidade Funcional e Estado Geral de Saúde, estão sendo utilizadas em Sobral para classificar o risco de hospitalização entre



os pacientes. Mais impressionante ainda, em virtude do pequeno tamanho da amostra, foi a capacidade do nível de qualidade de vida relacionada à saúde de indicar risco de óbito em função do Componente Físico Resumido (OR = 0,96; IC = 0,92-0,99).

**Questões femininas** – a maioria dos pacientes em diálise em Sobral é proveniente de cidades da redondeza. Alguns municípios distam até 150km, o que dificulta muito o ir e vir para a realização das sessões de hemodiálise. Muitos pacientes moram nos dois albergues mantidos pela Santa Casa, onde recebem nutrição adequada. Esse fato contribui para que a condição nutricional seja razoavelmente adequada apesar do baixo nível socioeconômico. Em média, a ingestão calórica equivale a  $33,1 \pm 11,2$  kcal/kg/dia; e a ingestão proteica, estimada pelo cálculo do Equivalente Proteico do Aparecimento do Nitrogênio (PNA), é de  $1,2 \pm 0,4$  g/kg/dia<sup>32</sup>. Pelo índice de massa corporal – apesar das restrições quanto a esse índice para a classificação de desnutrição entre pacientes dialíticos – há apenas 18% desnutridos<sup>32</sup>. A condição nutricional teve papel distinto no referente à qualidade de vida relacionada à saúde na dependência do sexo<sup>32</sup>: enquanto as variáveis nutricionais não se associaram à qualidade de vida relacionada à saúde entre pacientes masculinos, o PNA correlacionou-se positivamente com várias dimensões de qualidade de vida relacionada à saúde (Dor, Vitalidade, Aspectos Emocionais), além das pontuações resumidas (componentes Físico e Mental Resumidos) entre as mulheres. Ademais, entre os desnutridos, somente as mulheres tiveram a qualidade de vida rebaixada. Por esses resultados, o aconselhamento nutricional das pacientes do sexo feminino tem-se pautado na perspectiva das relações entre nutrição e qualidade de vida relacionada à saúde.

**Questões masculinas** – entre os homens de 18 a 50 anos, havia 42,4% com disfunção erétil<sup>34</sup>. Sua ocorrência foi associada à maior idade e à menor escolaridade, e afetou uma única dimensão da qualidade de vida relacionada à saúde: Saúde Mental<sup>34</sup>. Estudos transversais e longitudinais de três continentes demonstram que o aspecto mental de qualidade de vida é menos afetado do que o físico entre pacientes em hemodiálise, com exceção do Japão<sup>26,27,55-58</sup>. A dimensão Saúde Mental juntamente com Aspectos Sociais costumam ser as mais bem pontuadas (menos afetadas) em nossa amostra<sup>35,36</sup>. A explicação para o menor efeito sobre o componente Mental de qualidade de vida relacionada à saúde é a adaptação psicológica, tal como ocorre em diversas doenças crônicas, com a utilização de estratégias racionais de enfrentamento, as quais, no final, ocasionam uma percepção da vida cotidiana mais valorizada<sup>59-61</sup>. Contextualizamos o comprometimento da saúde mental entre os pacientes com disfunção erétil na seguinte perspectiva: além do comprometimento do componente físico da qualidade de vida relacionada à saúde, presente em todos os pacientes em diálise, pacientes jovens com idade média de 36 anos quando sofrem de disfunção erétil apresentam também

a saúde mental comprometida, o que faz com que o nível de qualidade de vida relacionada à saúde em geral fique muito rebaixado. Ressaltamos, porém, o seguinte: ainda não estudamos o efeito da terapia da disfunção erétil sobre o nível de qualidade de vida.

**Qualidade de vida relacionada à saúde ao longo do tempo** – em seguimento de dois anos, pudemos observar que a pontuação referente às dimensões do componente Físico de Qualidade de Vida não se modifica, mas a pontuação das dimensões Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental, relacionadas ao componente mental, aumenta (melhora)<sup>36</sup>. Estudos estrangeiros corroboram esse resultado entre pacientes em diálise porque mostram piora do componente físico da qualidade de vida relacionada à saúde, ao longo do tempo, e manutenção ou tendência de melhora do componente Mental<sup>23,62,63</sup>. A explicação encontrada tem sido, como visto acima, a adaptação psicológica. Porém, entre os pacientes de baixa renda, a hipótese de melhora motivada pelo suporte social recebido não pode ser descartada e ainda não foi bem estudada por nós. O suporte social deve ser entendido como um conjunto de recursos destinado a beneficiar a habilidade do indivíduo em enfrentar dificuldades, e compreende recursos psicológicos (apoio emocional, amizade, círculo de confiança), materiais (ajuda financeira) e educacionais<sup>64</sup>. Para o paciente de baixa renda, a terapia dialítica oferece um suporte social até então inexistente: suporte psicológico, acompanhamento médico especializado, prioridade aos recursos de saúde em geral, material informativo e, no caso de Sobral, acesso à alimentação balanceada.

**Em andamento** – na tentativa de identificar variáveis não tradicionais possivelmente ligadas ao aspecto social dos pacientes de baixa renda e associadas, talvez, à qualidade de vida relacionada à saúde, estamos estudando atualmente uma variável comportamental: modo de enfrentamento, na literatura internacional citada como *coping*. Conforme mostram nossos resultados preliminares, entre os pacientes de baixa renda o modo de enfrentamento centrado na emoção está associado a menor nível de qualidade de vida relacionada à saúde.

## DESAFIOS

A epidemia de doença renal crônica traz a necessidade da oferta de suporte dialítico a maior número de pacientes. Há algum tempo já se estima que o número de pessoas com necessidade de terapia dialítica se aproxime do dobro do número atual. Possivelmente a maioria daqueles que ainda não dialisam se encontra em regiões socialmente menos favorecidas. Podemos supor que a expansão da terapia dialítica acontecerá em regiões onde prevalecem pacientes de baixa renda. Essa realidade exige novas abordagens por parte dos estudos, sobretudo no que se refere a variáveis determinadas por fatores culturais, sociais e econômicos. Nefrologistas atuantes nessas regiões devem estar preocupados com estes fatores,



os quais, quando conhecidos, devem ser manipulados com vistas a melhores desfechos em relação a qualidade de vida relacionada à saúde, morbidade e mortalidade. Não existem ainda evidências que deem conta dessa nova realidade. Os desafios incluem prioritariamente:

1. realização de estudo para se conhecer o parâmetro de qualidade de vida na população brasileira;
2. estudo de variáveis sociais não tradicionais (suporte social, condições de moradia, estado dentário, convívio com violência, ocorrências na vizinhança) assim como de variáveis comportamentais (crenças, hábitos, aderência, modos de enfrentamento diante de problemas) que possam ser particulares entre pacientes de baixa renda;
3. realização de estudos multicêntricos para detectar diferenças de qualidade de vida relacionada à saúde entre pacientes em diálise de acordo com a diversidade cultural, econômica e racial das regiões brasileiras;
4. em Sobral, temos de iniciar estudos controlados e randomizados para determinar a influência do aconselhamento nutricional diferenciado entre as mulheres, e do tratamento da disfunção erétil sobre o nível de qualidade de vida relacionada à saúde nos homens. Também temos de distinguir as ações de suporte social (psicológicas ou materiais) que estão mais positivamente correlacionadas com a qualidade de vida relacionada à saúde.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Qualidade de vida relacionada à saúde é um dos principais desfechos relacionados à terapia dialítica. Equipes envolvidas no cuidado do paciente em diálise devem reconhecer o potencial dessa medida como meta do tratamento, marcador de morbimortalidade e de aderência. Existem regiões brasileiras onde os pacientes em diálise são jovens, possuem baixo grau de comorbidade e apresentam nível socioeconômico concentrado nas classes D e E. Há indícios, como relatado neste texto, da existência de particularidades relacionadas à qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes de baixa renda. Em nossa óptica, abordagens diferenciadas devem ser propostas para regiões diferentes de acordo com o nível socioeconômico no concernente à qualidade de vida relacionada à saúde. Mas, para isso, são necessários mais estudos brasileiros sobre qualidade de vida relacionada à saúde nas diversas regiões brasileiras, com inclusão de variáveis relacionadas aos aspectos sociais e ao comportamento típico de classe, além das tradicionais como emprego, escolaridade e renda, para dar conta do universo vivenciado pelos pacientes de baixa renda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleary PD, Wilson PD, Fowler FJ. Health-related quality of life in HIV-infected persons: a conceptual model. In: Dimsdale JE, Baum A (eds.). *Quality of Life in Behavioral Medicine Research*. Lawrence Erlbaum Associates: New Jersey, 1995, pp 191-204.
2. Guiteras AF, Bayés R. Desarrollo de un instrumento para la medida de la calidad de vida en enfermedades crónicas. In: Foros M,

Anguera MT (eds.). *Aportaciones Recientes a la Evaluación Psicológica*. Universitat: Barcelona, 1993, pp 175-195.

3. Riis J, Loewenstein G, Baron J *et al*. Ignorance of hedonic adaptation to hemodialysis: a study using ecological momentary assessment. *J Exp Psychol Gen* 2005; 134: 3-9.
4. Rittman M, Northsea C, Hausauer N *et al*. Living with renal failure. *ANNA Journal* 1993; 20: 327-332.
5. Silva DM, Vieira RM, Koschnik Z *et al*. Qualidade de vida de pessoas com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Bras Enferm* 2002; 55: 562-567.
6. Curtin R, Mapes DL. Health care management strategies of long-term dialysis survivors. *Nephrol Nurs J* 2001; 28: 385-394.
7. Garratt A, Schmidt L, MacKintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002; 324: 1417-1419.
8. Knight EL, Ofsthun N, Teng M *et al*. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63: 1843-1851.
9. Lowrie EG, Curtin RB, Lepain N, Schatell D. Medical Outcomes Study Short Form-36: a consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1286-1292.
10. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S *et al*. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003; 64: 339-349.
11. Revuelta KL, López FJG, Moreno FA, Alonso J. Perceived mental health at the start of dialysis as a predictor of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2347-2353.
12. Cohen LM, Germain MJ, Poppel D. Practical considerations in dialysis withdrawal. *JAMA* 2003; 289: 2113-2119.
13. Ciconelli RM. *Tradução para o português e validação do questionário de avaliação de qualidade de vida "Medical outcomes study 36-item short form health survey (SF-36)".* Tese de doutorado. São Paulo/ UNIFESP, 1997.
14. Ware JE. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute: Boston, 1993.
15. Hopman WM, Towheed T, Anastasiades T *et al*. Canadian normative data for the SF-36 health survey. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 265-271.
16. Watson EK, Firman DW, Baade PD, Ring I. Telephone administration of the SF-36 Health Survey: validation studies and population norms for adults in Queensland. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20: 359-363.
17. Mishra G, Schofield MJ. Norms for the physical and mental health component summary scores of the SF-36 for young, middle-aged and older Australian women. *Qual Life Res* 1998; 7: 215-220.
18. Jenkinson C, Stewart-Brown S, Petersen S, Paice C. Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom. *J Epidemiol Comm Health* 1999; 53: 46-50.
19. Alonso J, Regidor E, Barrío G *et al*. Valores poblacionales de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36. *Med Clin* 1998; 111: 410-416.
20. Aaronson NK, Muller M, Cohen PDA *et al*. Translation, validation and norming of the Dutch language version of the SF-36 health survey in community and chronic disease population. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1055-1068.
21. Sullivan M, Karlsson J. The Swedish SF-36 health survey III. Evaluation of criterion-based validity: results from normative population. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1105-1113.
22. Sprangers MAG, Regt EB, Andries F *et al*. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 895-907.
23. Mittal SK, Ahern L, Flaster E *et al*. Self-assessed physical and mental function of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1387-1394.
24. Tsay SL, Lee YC, Lee YC. Effects of an adaptation training programme for patients with end-stage renal disease. *J Adv Nurs* 2005; 50: 39-46.

25. Cukor D, Cohen SD, Peterson RA, Kimmel PL. Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3042-3055.
26. Tsuji-Hayashi Y, Fitts SS, Takai I *et al.* Health-related quality of life among dialysis patients in Seattle and Aichi. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 987-996.
27. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham *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.
28. Sesso R, Rodrigues-Neto JF, Ferraz MB. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 186-195.
29. Santos PR. Correlação entre marcadores laboratoriais e nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 93-98.
30. Santos PR. Associação de qualidade de vida com hospitalização e óbito em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 184-190.
31. Santos PR. Relação do sexo e da idade com nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 275-280.
32. Santos PR, Coelho MR, Gomes NP, Josué CEP. Associação de indicadores nutricionais com qualidade de vida em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 57-64.
33. Santos PR, Kerr LRS. Mudança do nível de qualidade de vida em portadores de insuficiência renal crônica terminal durante seguimento de 12 meses. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53: 209-212.
34. Santos PR. Disfunção erétil e qualidade de vida em pacientes jovens submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 132-136.
35. Santos PR, Kerr LRS. Clinical and laboratory variables associated with quality of life in Brazilian haemodialysis patients: a single-centre study. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1264-1271.
36. Santos PR, Daher EF, Silva-Jr GB *et al.* Quality of life assessment among haemodialysis patients in a single centre: a 2-year follow-up. *Qual Life Res* 2009; 18: 541-546.
37. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo geral 2007. Disponível em: [www.sbn.org.br/censos/anteriores.asp](http://www.sbn.org.br/censos/anteriores.asp)
38. Senna ER. *Estudo sobre a prevalência de doenças reumáticas na cidade de Montes Claros*. Tese de doutorado. São Paulo/UNIFESP, 2002.
39. Santos PR, Pinheiro D, Nascimento TH *et al.* Distribuição dos pacientes em hemodiálise na zona norte do Ceará segundo a classe social: comparação com a distribuição populacional de Fortaleza e do Brasil (abstract). *IV Encontro Nacional de Prevenção da Doença Renal Crônica*, Fortaleza, 2009.
40. Barbosa LMM, Andrade-Jr MP, Bastos KA. Preditores de qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 222-229.
41. Bohlke M, Nunes DL, Marini SS *et al.* Predictors of quality of life among patients on dialysis in southern Brazil. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 252-256.
42. Khan IH. Comorbidity: the major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 1): 76-79.
43. 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.
44. Morsch CM, Gonçalves LF, Barros E. Health-related quality of life among haemodialysis patients – relationship with clinical indicators, morbidity and mortality. *J Clin Nurs* 2006; 15: 498-504.
45. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Disponível em: [www.abep.org](http://www.abep.org)
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)
47. Martins D, Tareen N, Norris KC. The epidemiology of end-stage renal disease among African Americans. *Am J Med Sci* 2002; 323: 65-71.
48. Powe NR, Melamed ML. Racial disparities in the optimal delivery of chronic kidney disease care. *Med Clin North Am* 2005; 89: 475-488.
49. Chor D, Lima CRA. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. *Cad Saúde Publica* 2005; 21: 1586-1594.
50. Norris KC, Agodoa LY. Unraveling the racial disparities associated with kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 914-924.
51. Murtagh F, Cohen LM, Germain M. Dialysis discontinuation: Quo vadis? *Adv Chron Kidney Dis* 2007; 14: 379-401.
52. Pugh JA, Tuley MR, Basu S. Survival among Mexican-Americans, non-Hispanic whites, and African-Americans with end-stage renal disease: the emergence of a minority pattern of increased incidence and prolonged survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 803-807.
53. Tanna MM, Vonesh EF, Korbert SM. Patient survival among incident peritoneal dialysis and hemodialysis patients in an urban setting. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1175-1182.
54. 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.
55. Perneger TV, Leski M, Chopard-Stoermann C, Martin P. Assessment of health status in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2003; 16: 252-259.
56. Vasilieva IA. Quality of life in chronic hemodialysis patients in Russia. *Hemodial Int* 2006; 10: 274-278.
57. Kusek JW, Greene P, Wang S *et al.* Cross-sectional study health-related quality of life in African Americans with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 513-524.
58. Pereira LC, Chang J, Fadih-Romão MA *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde em paciente transplantado renal. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 10-16.
59. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB *et al.* Psychosocial status in chronic illness. *N Engl J Med* 1984; 311: 506-511.
60. Gilbar O, Or-Han K, Plivazky N. Mental adjustment, coping strategies, and psychological distress among end-stage renal disease patients. *J Psychosom Res* 2005; 58: 471-476.
61. Reiss D. Patient, family, and staff responses to end stage kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 194-200.
62. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW *et al.* Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 720-728.
63. Baiardi F, Esposti ED, Cocchi R *et al.* Effects of clinical and individual variables on quality of life in chronic renal failure patients. *J Nephrol* 2002; 15: 61-67.
64. House JS, Khan RL. Measures and concepts of social support. In: Cohen S, Syme SL (eds.). *Social Support and Health*. Academic Press: London, 1985, pp 83-108.

# PAPEL ATUAL DA HEMOFILTRAÇÃO VENOVENOSA CONTÍNUA COMO FERRAMENTA TERAPÊUTICA NA SEPSE

Thiago Gomes Romano  
Marcelo Park



## INTRODUÇÃO

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica é um evento complexo no qual diversas vias de ativação do sistema imunológico e inflamatório culminam, muitas vezes, no desenvolvimento de disfunção múltipla de órgãos e sistemas e/ou morte. A alta incidência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica induzida por agente infeccioso (sepsis), em torno de 3/1.000 habitantes ao redor do globo<sup>1</sup>, e seu impacto na morbidade e mortalidade de pacientes admitidos em unidades de cuidados intensivos levaram ao desenvolvimento de várias estratégias terapêuticas como ventilação mecânica protetora com baixo volume corrente<sup>2</sup>, terapia precoce guiada por metas de acoplamento metabólico<sup>3</sup>, uso precoce de antibióticos<sup>4</sup> e vigilância glicêmica<sup>5,6</sup>.

Porém, o estudo das vias de ativação imunológica e inflamatória bem como de novos potenciais terapêuticos capazes de reduzir os danos teciduais decorrentes da cascata inflamatória endógena está cercado de incertezas<sup>7</sup>. Sabe-se que o reconhecimento de um estímulo nocivo se inicia pela interação entre complexos proteicos do antígeno e células competentes do sistema imunológico e endotelial. O sinal gerado por tal interação ativa as vias de sinalização intracelulares, as quais levam à expressão de fatores de transcrição nuclear como NF- $\kappa$ B, responsáveis pela síntese de mediadores pró-inflamatórios<sup>8</sup>.

Tais mediadores inflamatórios afetam diretamente as funções orgânicas a partir de ações específicas em células-alvo, como leucócitos, células endoteliais, pneumócitos, hepatócitos, enterócitos etc., explicando o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada, síndrome do desconforto respiratório agudo, translocação bacteriana e outras disfunções orgânicas.

Dentro deste contexto, o racional da abordagem terapêutica na sepsis por meio da hemofiltração venovenosa contínua (CVVHF) baseia-se no potencial de modulação inflamatória pelo *clearance* convectivo e adsorptivo do método.

## MÉTODO DA CVVHF

A CVVHF é um método de terapia renal substitutiva na qual o transporte de soluto é diretamente proporcional à quantidade de ultrafiltrado gerado e ao fluxo através dos poros de cada tipo de membrana utilizada<sup>9</sup>. Quando abordamos o método em questão como modo de terapia renal substitutiva, diversas controvérsias estão presentes, como a dose de ultrafiltração ideal<sup>10</sup>, *timing* de indicação do método e melhor esquema de anticoagulação, porém o objetivo deste capítulo é a utilização da CVVHF como meio de atenuar a lesão inflamatória séptica em pacientes ainda sem insuficiência renal, tema não menos controverso.

A dose de hemofiltração, até então, geralmente indicada na prática clínica, como método de substituição da função renal em pacientes com insuficiência renal aguda, gira em torno de 35mL/kg/h, principalmente depois de resultados demonstrados por Ronco *et al* em estudo clínico randomizado<sup>11</sup>, contradizendo os achados de outro estudo clínico randomizado que demonstrou ausência de benefício em sobrevida em 90 dias nos indivíduos submetidos a doses maiores de hemodiafiltração<sup>39</sup>. Subsequentemente, o mesmo autor demonstrou que doses semelhantes são incapazes de promover redução dos níveis séricos de algumas citocinas inflamatórias e anafilotoxinas como interleucinas-6, 8 e 10, fator de



necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e frações do complemento (C3a e C5a)<sup>12</sup>. Assim, o interesse sobre doses maiores de ultrafiltração, membranas de maiores fluxos e capacidade adsorptiva em relação a mediadores inflamatórios permanecem em debate na literatura médica e tentaremos abordar a seguir. Mas, por outro lado, o uso de doses maiores (> 35mL/kg) de CVVHF como terapia renal substitutiva vem sendo desencorajada baseada em três ensaios clínicos recentes, dentro dos limites de cada um deles isoladamente<sup>10,30,31</sup>.

## MEMBRANA

Sabe-se que algumas das principais citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , interleucinas 6 e 8 apresentam tamanho molecular variando de 17, 21 e 8kDa, respectivamente<sup>13</sup> e, portanto, uma característica essencial em sua depuração é a porosidade (característica composta pelo tamanho, distribuição e densidade dos poros das membranas) da membrana utilizada, ou seja, a capacidade de filtrar água e solutos de pesos moleculares progressivamente maiores.

Membranas de alto fluxo modernas apresentam alta biocompatibilidade (ativam pouco o sistema inflamatório no contato com o sangue) e um *cut-off* de porosidade ao redor de 30-40kDa, possibilitando, em teoria, a remoção convectiva de tais mediadores<sup>14</sup>. A remoção de mediadores inflamatórios depende, além do fluxo da membrana, da sua capacidade adsorptiva. Uma membrana sintética, como de um polímero de acrilonitrila e metalossulfonato de sódio (AN69), por sua carga negativa apresenta maior capacidade adsorptiva proteica do que outros materiais como polissulfona ou poliamido. A capacidade adsorptiva da membrana perde-se exponencialmente ao longo da terapia de hemofiltração, sendo a troca do circuito essencial para a manutenção de tal característica, como demonstrado por Vriese *et al*, em que o *clearance* de TNF- $\alpha$ , interleucinas 1 $\beta$  e 6 é inversamente proporcional ao tempo de uso do hemofiltro<sup>15</sup>.

Portanto, características como fluxo, biocompatibilidade/composição da membrana e tempo de troca devem ser observadas quando citamos a CVVHF como arsenal de remoção de interleucinas. Posto a plausibilidade do método em remoção de citosinas inflamatórias, algumas teorias visam explicar a modulação imune/inflamatória/metabólica da CVVHF.

## TEORIA DO PICO DE CONCENTRAÇÃO DE INTERLEUCINAS

Conhecida também como teoria de Ronco e Bellomo<sup>16</sup>. A resposta inflamatória na sepse parece ocorrer de maneira contínua, seguindo um padrão de surtos repetidos de expressão de interleucinas inflamatórias e lipopolissacarídeos de membrana bacteriana, tal visão é denominada de teoria do pico de concentração de interleucinas. Os picos séricos de interleucinas inflamatórias são seguidos de liberação concomitante de citocinas anti-inflamatórias, gerando o paradoxo de ativação concomitante de vias inflamatórias e anti-inflamatórias<sup>16</sup>.

A aplicação da CVVHF promoveria a eliminação dos picos séricos das citocinas, reduzindo assim seu potencial de agressão endotelial/tecidual (Fig. 57.1)<sup>17,18</sup>. Dentro desse conceito, não é considerada a concentração de mediadores inflamatórios teciduais e intersticiais, portanto a remoção de interleucinas dependeria de técnicas que promovem a remoção rápida e substancial de citocinas séricas.

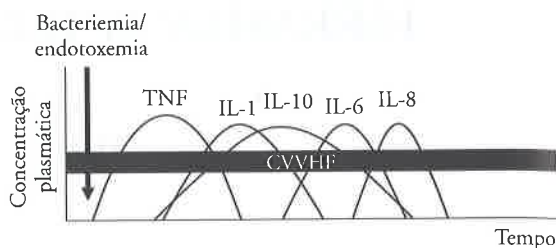


Figura 57.1 – Ilustração da teoria de ação da CVVHF aplinando os picos de mediadores inflamatórios<sup>19</sup>. IL = interleucina.

## REMOÇÃO DE CITOCINAS E CVVHF

Partindo do potencial anti-inflamatório da CVVHF e pela falha da remoção sérica de citocinas inflamatórias por doses “tradicional” de hemofiltração<sup>16</sup>, Honoré *et al*<sup>22</sup>, introduziram o conceito da retirada de metabólitos e mediadores inflamatórios do plasma, com consequente retirada rápida destes moduladores do interstício, mantendo um equilíbrio com os mesmos valores plasmáticos de mediadores inflamatórios, mas com redução da concentração de mediadores intersticiais. Apartir desta hipótese, o Dr. Honoré ainda propôs que o uso de altíssimas doses de CVVHF poderiam, inicialmente, reduzir as consequências inflamatórias e metabólicas intersticiais da reação inflamatória sistêmica e sua manutenção poderia ser realizada com CVVHF convencional (Fig. 57.2)<sup>29</sup>. Di Carlo e Alexander<sup>23</sup> acrescentaram à teoria da “lavagem” intersticial proposta pelo Dr. Honoré o fato de que o fluxo linfático aumenta entre 20 e 40 vezes, com consequente maior escoamento de metabólitos e mediadores inflamatórios do interstício para o sangue, tornando possível a retirada destas substâncias do interstício pela CVVHF mesmo sem queda na dosagem sérica destas (Fig. 57.3)<sup>24,25</sup>.

## ESTUDOS SOBRE CVVHF NA SEPSE

Estudos em animais de diversos portes e com sepse induzida por peritonite ou endotoxemia mostram melhora na contratilidade cardíaca<sup>20</sup>, na complacência pulmonar<sup>35</sup>, na atividade fagocitária<sup>36</sup> e na sobrevida<sup>34,37</sup> quando a CVVHF é aplicada a estes animais. Nos últimos estudos experimentais com aumento da sobrevida, uma dose maior que 30mL/kg foi usada em ratos, e maior que 50mL/kg, em porcos.

Em seres humanos, Cole *et al* estudaram 24 pacientes com sepse grave, sendo um grupo controle e um tratado com hemofiltração com 2L/h, resultando em queda não significativa de mediadores em relação ao



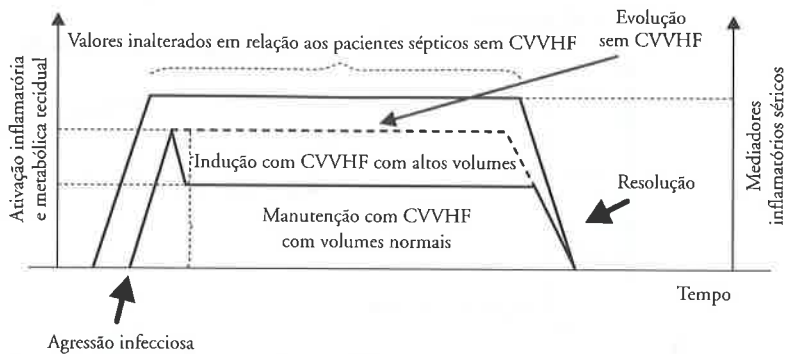


Figura 57.2 – Ilustração da teoria de ação da CVVHF modulando a atividade inflamatória e imune global, com uma dose em “pulso” inicial e manutenção com doses habituais. Nota-se a manutenção das dosagens de mediadores inflamatórios séricos em relação aos pacientes que não usam a CVVHF.

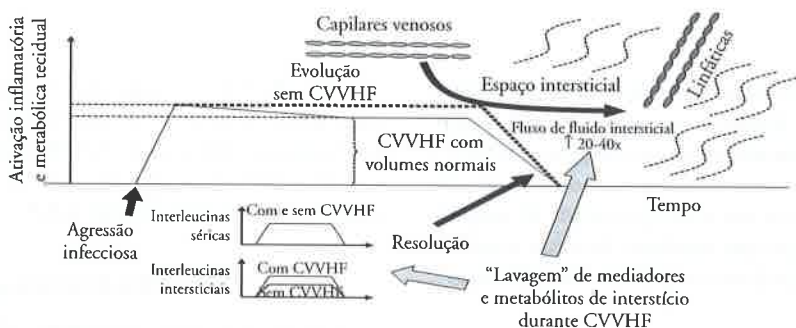


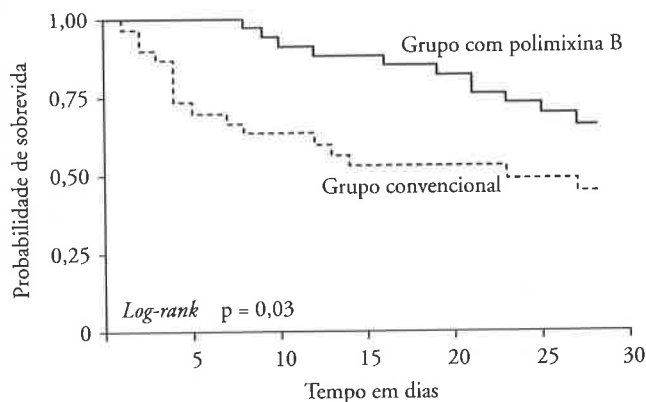
Figura 57.3 – Ilustração da teoria de ação da CVVHF modulando a atividade inflamatória e imune global por meio da “lavagem” intersticial, com doses habituais. Nota-se também a manutenção das dosagens de mediadores inflamatórios séricos em relação aos pacientes que não usam a CVVHF, embora com redução dos mediadores intersticiais.

grupo controle<sup>12</sup>. Em um ensaio randomizado, Payen *et al* demonstraram em 80 pacientes que a CVVHF com doses > 35mL/kg, quando aplicadas nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse grave, não teve impacto em mortalidade ou disfunções orgânicas não renais em pacientes sem insuficiência renal com indicação de terapia renal substitutiva; em contraste, os pacientes que receberam CVVHF evoluíram com fluxo urinário menor<sup>33</sup>. Boussekey *et al* demonstraram que em pacientes com choque séptico e insuficiência renal aguda, uma dose de 65mL/kg ofereceu a vantagem da redução da necessidade do uso de vasopressores em relação aos pacientes que utilizaram uma dose de 35mL/kg<sup>32</sup>. Cole *et al* demonstraram, em um estudo com *cross-over* em 11 pacientes sépticos com disfunção de múltiplos órgãos, que 8 horas de CVVHF com 6L/h de troca *versus* 8 horas de CVVHF com 1L/h foi capaz de reduzir de forma mais importante a necessidade de vasopressores e retirar mais anafilotoxinas<sup>38</sup>. Vale a pena lembrar que nenhum dos estudos foi desenhado para poder definir diferenças em mortalidade.

Em humanos, algumas outras casuísticas apoiam o uso de hemofiltração intermitente usando volumes de

5-9L/h durante 4-12 horas, técnica também conhecida como pulso de CVVHF<sup>21</sup>. Neste sentido, Honore *et al* mostraram melhora metabólica e hemodinâmica em 11 de 20 pacientes com choque séptico refratário submetidos a CVVHF com volume de 35L em 4 horas (até este momento com uma membrana de polissulfona com 35kDa de *cut off* e 450mL/min de fluxo de sangue) seguida de 24L de troca nas 24 horas subsequentes, usando uma membrana AN69. Neste estudo, houve impacto na mortalidade em 28 dias quando comparada à prevista pelos escores de gravidade<sup>22</sup>. Assim surge o conceito de hemofiltração de altos fluxos e em pulso na atenuação da lesão orgânica na sepse, sendo doses de até 45 a 215mL/kg/h propostas para utilização<sup>17</sup>.

Baseado em alguns destes estudos, o 3º Consenso Internacional do *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) mantém a CVVHF como opção ao manuseio hemodinâmico de pacientes sépticos confinada ao nível V de evidência e grau de recomendação E, mantendo a infiltração como uma alternativa para a substituição renal precoce em pacientes sépticos em uso de altas doses de vasopressores<sup>26</sup>.



Número em risco	0	5	10	15	20	25	30
Grupo com polimixina B	34	34	32	30	27	22	18
Grupo convencional	30	22	19	15	15	12	11

Figura 57.4 – Probabilidade de sobrevivência em pacientes com sepse abdominal em uso de hemoperfusão com polimixina B e no grupo convencional<sup>28</sup>.

Outro ponto relevante é sabermos que a farmacocinética dos antimicrobianos durante a CVVHF é complexa e depende de fatores como taxa de ligação proteica, volume de distribuição sérica e tamanho da molécula. Tais variáveis resultam em heterogeneidade de requerimento de dose, fator que também deve ser estudado quando propostas altas doses em pulso de hemofiltração<sup>27</sup>.

### PERSPECTIVAS FUTURAS

Outros métodos de “purificação sanguínea” apresentam resultados promissores, dentre eles o uso precoce de hemoperfusão com membrana impregnada com polimixina B, como demonstrado no *Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock Trial* (EUPHAS), um estudo randomizado demonstrando, apesar do número reduzido de pacientes, melhora hemodinâmica, menor disfunção orgânica e redução de mortalidade após 28 dias em indivíduos com sepse grave/choque séptico de origem intra-abdominal por germes gram-negativos (Fig. 57.4)<sup>28</sup>.

Quanto a doses mais elevadas de hemofiltração, esperamos ansiosamente os resultados do *European multicentre hIgh Volume in Intensive caRE* (IVOIRE – gov ID NCT00241228), até o momento de finalização deste capítulo em andamento, desenhado para incluir mais de 460 pacientes com choque séptico e lesão renal aguda, comparando 35mL/kg/h versus 70mL/kg/h<sup>29</sup>.

### CONCLUSÕES

O uso da CVVHF, na ausência de necessidade de terapia renal substitutiva, como ferramenta terapêutica na sepse, apesar de plausibilidade biológica, não pode ser recomendado rotineiramente até o momento. Os dados na literatura médica baseiam-se em estudos pequenos e com pouco peso de evidência científica.

Os achados demonstrados com melhora hemodinâmica ainda deixam dúvida quanto ao benefício de maiores doses e otimização de *clearance* adsorptivo/convectivo naqueles indivíduos sépticos e com indicação do método como substituição da função renal.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gerlach H, Toussaint S. [Sepsis therapy-Why change-management of sepsis can lower its lethality]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41: 614-624.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM *et al.* Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
- Van den BG, Wilmer A, Milants I *et al.* Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151-3159.
- Azevedo LC, Park M, Schettino GP. Novel potential therapies for septic shock. *Shock* 2008; 30(Suppl 1): 60-66.
- Castellheim A, Brekke OL, Espevik T *et al.* Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol* 2009; 69: 479-491.
- Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1303-1309.
- Bellomo R, Cass A, Cole L *et al.* Screening and study enrolment in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level (RENAL) Replacement Therapy Trial. *Blood Purif* 2009; 27: 199-205.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
- Cole L, Bellomo R, Hart G *et al.* A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-106.

13. Nakada TA, Hirasawa H, Oda S *et al.* Blood purification for hypercytokinemia. *Transfus Apher Sci* 2006; 35: 253-264.
14. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial* 2009; 22: 160-164.
15. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M *et al.* Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med* 1999; 25: 903-910.
16. Ronco C, Tetta C, Mariano F *et al.* Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792-801.
17. Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1077-1082.
18. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif* 2009; 28: 1-11.
19. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine storm and the role of continuous veno-venous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 755-761.
20. Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR *et al.* The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1429-1436.
21. Cornejo R, Downey P, Castro R *et al.* High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 713-722.
22. Honore PM, James J, Wauthier M *et al.* Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3581-3587.
23. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 777-786.
24. Onarheim H, Missavage AE, Gunther RA *et al.* Marked increase of plasma hyaluronan after major thermal injury and infusion therapy. *J Surg Res* 1991; 50: 259-265.
25. Wasserman K, Mayerson HS. Dynamics of lymph and plasma protein exchange. *Cardiologia* 1952; 21: 296-307.
26. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C *et al.* The 3rd International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Int J Artif Organs* 2005; 28: 441-444.
27. Choi G, Gomersall CD, Tian Q *et al.* Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37: 2268-2282.
28. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R *et al.* Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 2445-2452.
29. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Merson L *et al.* The big bang of hemofiltration: the beginning of a new era in the third millennium for extra-corporeal blood purification! *Int J Artif Organs* 2006; 29: 649-659.
30. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ *et al.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
31. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS *et al.* Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1233-1238.
32. Boussekey N, Chiche A, Faure K *et al.* A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1646-1653.
33. Payen D, Mateo J, Cavillon JM *et al.* Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 803-810.
34. Heidemann SM, Ofenstein JP, Sarnaik AP. Efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration in endotoxic shock. *Circ Shock* 1994; 44: 183-187.
35. Stein B, Pfenniger E, Grunert A *et al.* The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxic shock model. *Intensive Care Med* 1991; 17: 293-298.
36. DiScipio AW, Burchard KW. Continuous arteriovenous hemofiltration attenuates polymorphonuclear leukocyte phagocytosis in porcine intra-abdominal sepsis. *Am J Surg* 1997; 173: 174-180.
37. Lee PA, Matson JR, Pryor RW *et al.* Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus* - induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1993; 21: 914-924.
38. Cole L, Bellomo R, Journois D *et al.* High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 978-986.
39. Bellomo R, Cass A, Cole L *et al.* Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638.

## AMILOIDOSE RELACIONADA À DIÁLISE

Sônia Maria Holanda Almeida Araújo  
 Geraldo Bezerra da Silva Junior  
 Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

A amiloidose relacionada à diálise é um tipo específico que acomete pacientes em programa de hemodiálise por longo período. É secundária ao depósito de  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ M), sendo responsável por morbidade significativa e potencial mortalidade.

Os primeiros registros de amiloidose relacionada à diálise foram relatados em 1975 por Warren e Otieno que descreveram os primeiros casos de síndrome do túnel do carpo<sup>1</sup>. Inicialmente, a síndrome do túnel do carpo foi considerada uma complicação local decorrente da colocação de acessos vasculares. Mais tarde, em 1978, Kenzora<sup>2</sup> comprovou que na realidade o que acontecia era o depósito local de material amiloide sobre as estruturas que passam pelo túnel do carpo, compreendendo o nervo mediano e os tendões flexores dos dedos, acarretando compressão do nervo e tenossinovite. Neste mesmo ano, foi relatada pela primeira vez a associação entre depósitos de material amiloide, encontrados na síndrome do túnel do carpo, com a ocorrência de artrite escapuloumeral, também por amiloide, em um mesmo paciente em hemodiálise<sup>3</sup>. Estes achados iniciais foram amplamente confirmados com a descrição de número expressivo de casos em que evidenciavam cada vez mais a presença de material amiloide depositado sobre o ligamento transversal ou teto do túnel do carpo. Em 1985, o componente primário do depósito amiloide identificado passou a ser denominado  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ M)<sup>4</sup>.

### FISIOPATOLOGIA

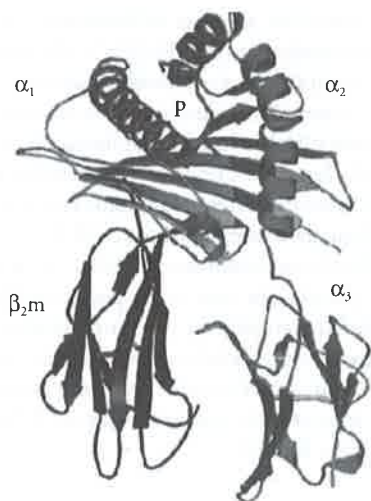
O precursor do amiloide consiste de um polipeptídeo composto de 99 aminoácidos ( $\beta_2$ M – peso molecular 11,7kDa) que representa a cadeia leve do complexo maior de histocompatibilidade classe I (MHC I). Todas as cé-

lulas que expressam moléculas de MHC I produzem  $\beta_2$ M, principalmente linfócitos, cuja síntese aumenta na doença inflamatória crônica, em infecções e nas doenças mieloproliferativas<sup>5-7</sup>. Devido a seu tamanho relativamente pequeno, a cadeia leve é filtrada pelos glomérulos renais, porém quase totalmente reabsorvida pelos túbulos contornados proximais. Nos pacientes com doença renal crônica, a redução da filtração glomerular compromete o *clearance* de  $\beta_2$ M que se acumula nos tecidos<sup>8</sup>. A persistência de níveis mínimos de filtração glomerular residual é suficiente para aumentar a eliminação e catabolismo de  $\beta_2$ M, conferindo uma proteção contra a amiloidose relacionada à diálise<sup>8</sup>.

A  $\beta_2$ M é uma proteína de cadeia leve normalmente solúvel, cuja configuração molecular compreende a estrutura do ramo beta de conformação pregueada, a qual se liga de forma não covalente a outras formações de cadeia pesada na hélice alfa ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$ ), compondo assim a molécula MHC I. A cadeia pesada compõe-se de uma porção extracelular e outra estrutura que se liga ao retículo endoplasmático. A  $\beta_2$ M liga-se à porção extracelular da cadeia pesada  $\alpha$ , na superfície celular, assumindo uma função estabilizadora da molécula (Fig. 58.1)<sup>6</sup>. Quando a molécula MHC I se desprende da superfície celular, a  $\beta_2$ M dissocia da cadeia pesada e entra na circulação como um monômero. O acúmulo desses monômeros de  $\beta_2$ M favorece seu depósito nos tecidos na forma de fibrilas insolúveis. O mecanismo de formação e depósito das fibrilas amiloides, tendo como proteína precursora a  $\beta_2$ M, ainda não está bem elucidado.

A fisiopatologia da amiloidose relacionada à diálise é provavelmente multifatorial, devendo-se, entre outras condições, ao acúmulo de  $\beta_2$ M resultante da baixa depuração endógena e dialítica, ao tipo de membrana da hemodiálise e à contaminação da solução de diálise,





**Figura 58.1** – Estrutura do complexo maior de histocompatibilidade I (MHC I). A  $\beta_2M$  liga-se à porção extracelular da cadeia pesada  $\alpha$ , na superfície celular, assumindo função estabilizadora da molécula<sup>6</sup>.

contribuindo para o aumento de produção de  $\beta_2M$  e de fatores pró-inflamatórios no período intradiálitico, associados à perda da capacidade dos macrófagos de englobar depósitos de  $\beta_2M$ . Outro fator que contribui para o acúmulo de  $\beta_2M$  nos tecidos é a modificação da molécula por meio de sua glicosilação<sup>9</sup>.

A detecção de depósitos teciduais de  $\beta_2M$  ocorre antes das manifestações clínicas e radiológicas da doença. Em estudo retrospectivo, depósitos de material amiloide foram encontrados em 21% dos pacientes em hemodiálise em menos de dois anos de tratamento, 50% daqueles em hemodiálise em quatro a cinco anos, 90% em 7 a 13 anos de tratamento e 100% dos pacientes em hemodiálise em mais de 13 anos<sup>10</sup>.

### CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

O material amiloide encontrado nos cistos ósseos e no tecido sinovial de pacientes com amiloidose relacionada à diálise é semelhante a outras formas de amiloide, compartilhando as mesmas propriedades de corar-se com o vermelho-Congo e exibir típica birrefringência à luz polarizada. Como referido acima, é sabido que os depósitos teciduais de amiloide detectados por técnicas histoquímicas ocorrem bem antes das manifestações clínicas e radiológicas da doença. Os depósitos de amiloide podem ser observados em pele, tecidos subcutâneos, língua, coração, mucosa retal, fígado, baço e vasos sanguíneos<sup>11-13</sup>; entretanto, o envolvimento visceral não costuma causar as manifestações clínicas observadas na amiloidose primária.

### EPIDEMIOLOGIA

Alguns centros de diálise observam prevalência aumentada de manifestações clínicas a partir de cinco anos de diálise (50%), progredindo para 100% nos pacientes com

12 anos de diálise<sup>14</sup>. Entretanto, esses dados foram obtidos quando o uso de membranas menos permeáveis à  $\beta_2M$  era largamente utilizado. Embora evidências mais recentes sejam escassas, admite-se que a prevalência de amiloidose relacionada à diálise esteja decaindo em decorrência do uso difundido de dialisadores de alta permeabilidade, com maior capacidade de convecção de moléculas médias e maior adsorção que contribuem para o aumento do *clearance* da  $\beta_2M$  do plasma<sup>15</sup>. Mesmo utilizando-se de mecanismos mais modernos, o tratamento dialítico pode estar associado com a retenção de  $\beta_2M$ <sup>16</sup>.

A menor incidência de amiloidose relacionada à diálise foi observada com a utilização de água ultrapura no preparo da solução de diálise<sup>17</sup>. Schwalbe *et al*<sup>18</sup> relataram importante queda na prevalência de amiloidose relacionada à diálise em seus pacientes de hemodiálise. Os autores concluíram que os fatores que mais se correlacionaram com esse achado foram mudança na composição do dialisato e pureza da água. Nesse estudo, osmose reversa e solução de bicarbonato associaram-se com baixa incidência de amiloidose relacionada à diálise<sup>18</sup>.

### PAPEL DAS MEMBRANAS E DA ÁGUA ULTRAPURA

Pacientes dialisados com membranas de baixo fluxo apresentam concentração maior de  $\beta_2M$  no plasma, em comparação com os pacientes dialisados com membranas mais porosas. As membranas mais permeáveis apresentam taxa de convecção mais elevada e também podem ligar-se diretamente à  $\beta_2M$ <sup>8</sup>. A amiloidose relacionada à diálise é hoje considerada menos frequente devido ao uso de membranas de diálise de alto fluxo mais biocompatíveis. Em um estudo multicêntrico, foi observado que a probabilidade de um paciente em hemodiálise desenvolver amiloidose era cinco vezes maior naqueles pacientes que usavam membranas de baixo fluxo, em comparação aos que usavam membrana de alto fluxo<sup>19</sup>. A importância da biocompatibilidade das membranas de diálise na gênese da amiloidose relacionada à diálise foi avaliada em um estudo com 159 pacientes em início de diálise, sendo divididos em dois grupos: membranas biocompatíveis de baixo fluxo e membranas bioincompatíveis de baixo fluxo. Os níveis plasmáticos de  $\beta_2M$  aumentaram com o passar do tempo nos dois grupos, mas o aumento em comparação com os níveis iniciais (24,8 para 27,8mg/L) foi significativamente menor nos pacientes tratados com membranas biocompatíveis (2,6 *versus* 11,1mg/L)<sup>20</sup>. A diálise propriamente dita pode estimular a produção intradiálitica de  $\beta_2M$ . Em outro estudo, pacientes em hemodiálise apresentaram produção aumentada de  $\beta_2M$  em cultura de monócitos em sangue periférico após diálise com membrana de cuprofano<sup>21</sup>, mas não com membranas de poliacrilonitrilo, que não ativam o complemento, sendo, portanto, mais biocompatíveis<sup>22</sup>. Dois mecanismos podem contribuir para o estímulo da membrana bioincompatível na produção de  $\beta_2M$ : o contato das células com a membrana e a ativação de componen-

tes do complemento. É possível que o dialisato contaminado com endotoxina estimule a liberação de  $\beta_2M$  dos leucócitos e monócitos<sup>8</sup>. O depósito tecidual de material amiloide está associado com marcado influxo de macrófagos ativados que expressam citocinas, como interleucina-1, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e fator de crescimento  $\beta$ . Estes macrófagos parecem não ter habilidade de fagocitar  $\beta_2M$  depositada nos tecidos. Por isso, a artropatia destrutiva observada nos pacientes com amiloidose relacionada à diálise parece ser mediada em parte pelo depósito de amiloide, pela inabilidade de processar estes depósitos e por inflamação reativa<sup>8</sup>. O aumento de mediadores inflamatórios pode estar relacionado a interações entre a membrana de diálise e o sangue ou a endotoxinas e outros contaminantes da água de diálise. Já é aceito que o dialisato possivelmente contaminado com endotoxina deteriora a biocompatibilidade da diálise e acelera a amiloidose relacionada à diálise<sup>23</sup>. Foram identificados em amiloide de pacientes hemodialisados  $\beta_2M$  modificada por produtos finais de glicosilação avançada (AGEs)<sup>24</sup> e parece que estes podem afetar o impacto fisiopatológico da  $\beta_2M$ . Produtos de glicação avançada também aumentam a migração de monócitos e a secreção de citocinas, sugerindo que o depósito de  $\beta_2M$ -AGE modifica-

da pode desencadear resposta inflamatória, levando à destruição osteoarticular (Fig. 58.2)<sup>25,26</sup>. Os tecidos lesados contendo depósitos de amiloide associam-se com o aumento da expressão de citocinas por macrófagos ativados tais como interleucina-1, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>27</sup>. Parece que estes macrófagos são incapazes de fagocitar adequadamente depósitos de  $\beta_2M$ <sup>28</sup>.

A incidência em pacientes sob diálise peritoneal não é clara, até porque são poucos os pacientes dialisados nesta modalidade terapêutica por longo tempo. Alguns estudos sugerem que a diálise peritoneal se associa de forma semelhante ao risco observado em hemodiálise, achado esse esperado, já que a remoção de  $\beta_2M$  por diálise peritoneal é limitada<sup>29,30</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas usualmente se desenvolvem após vários anos de diálise<sup>31</sup>, decorrentes do depósito preferencial da substância amiloide em ossos, articulações e sinóvia<sup>32</sup>, relacionadas à síndrome do túnel do carpo, periartrite escapuloumeral, ombro doloroso, cistos ósseos e fraturas patológicas<sup>33</sup>.

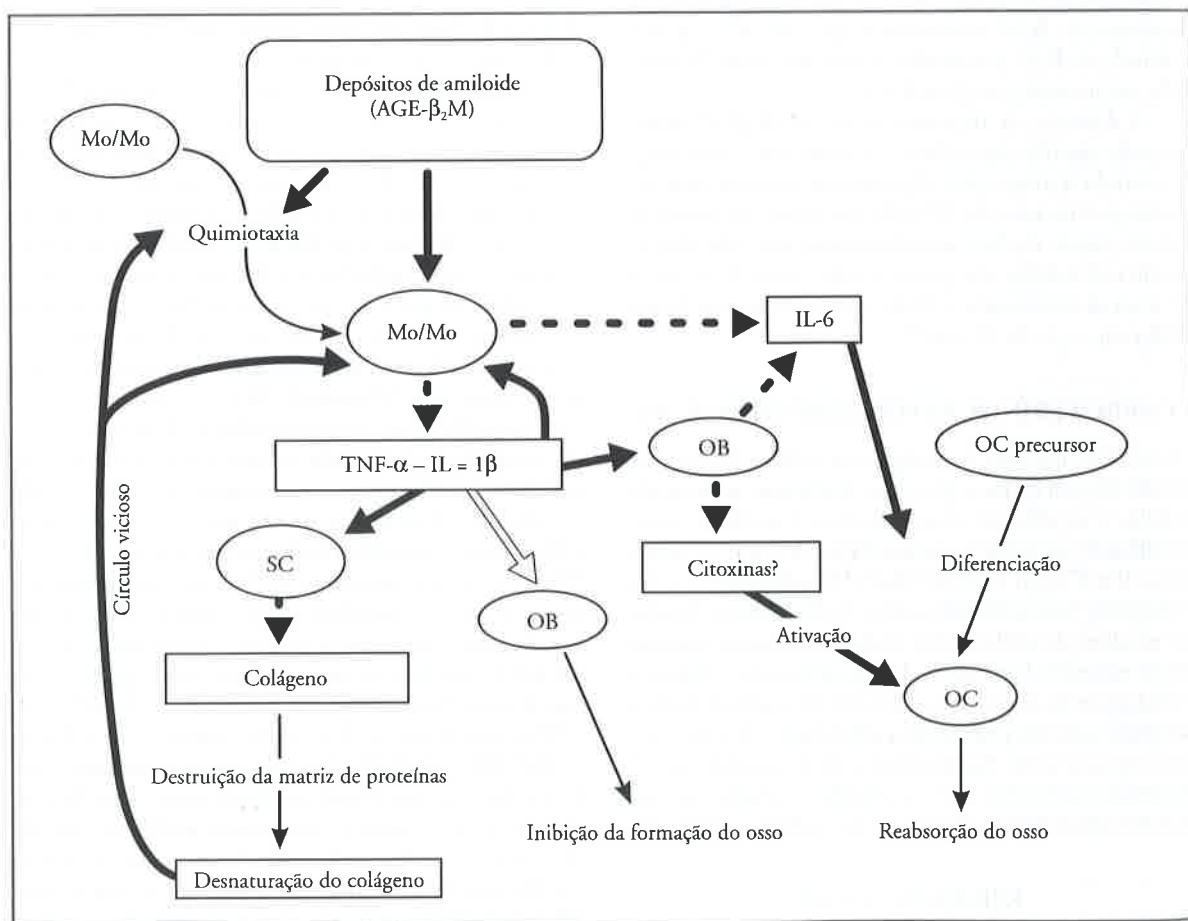


Figura 58.2 – Papel dos produtos de glicosilação avançada (AGEs) na patogênese da amiloidose relacionada à diálise. Mo = monócitos, MO = macrófagos, SC = célula sinovial, OB = osteoblasto, OC = osteoclasto. Setas preenchidas = estímulo. Setas abertas = inibição. Setas quebradas = secreção<sup>25</sup>.

O quadro clínico da amiloidose relacionada à diálise inclui síndrome do túnel do carpo, doença óssea, cistos ósseos, fratura do colo do fêmur, nódulos linguais, periartite escapuloumeral, espondiloartropatia cervical ou dorsal, amiloidoma glúteo e acometimento intestinal e vascular (Figs. 58.3, 58.4 e 58.5). Sintomas relacionados à síndrome do túnel do carpo e dor nos ombros são as manifestações clínicas mais comuns da amiloidose relacionada à diálise<sup>8</sup>. Em um estudo com pacientes em hemodiálise há mais de 10 anos foram encontrados dor articular nas grandes articulações em 80% dos casos, dificuldade de movimentação em 64%, dor e edema nas mãos em 93%, dor nas articulações axiais em 43% e síndrome do túnel do carpo em 43%<sup>34</sup>.

Estes sintomas resultam do depósito preferencial de material amiloide nos ossos, nas articulações e na sinóvia. Entretanto, a amiloidose relacionada à diálise é uma alteração sistêmica e o depósito de amiloide pode ocorrer também no tecido subcutâneo, na pele e, menos frequentemente, na mucosa retal, no fígado, no baço e nos vasos sanguíneos. Ao contrário da amiloidose primária, na amiloidose relacionada à diálise o envolvimento visceral raramente se manifesta<sup>8</sup>.

Dentre as manifestações clínicas, a síndrome do túnel do carpo é a manifestação mais frequente da amiloidose relacionada à diálise. A predileção por pacientes em hemodiálise foi reconhecida há muitos anos, com uma média de início após 8 a 10 anos em diálise. A

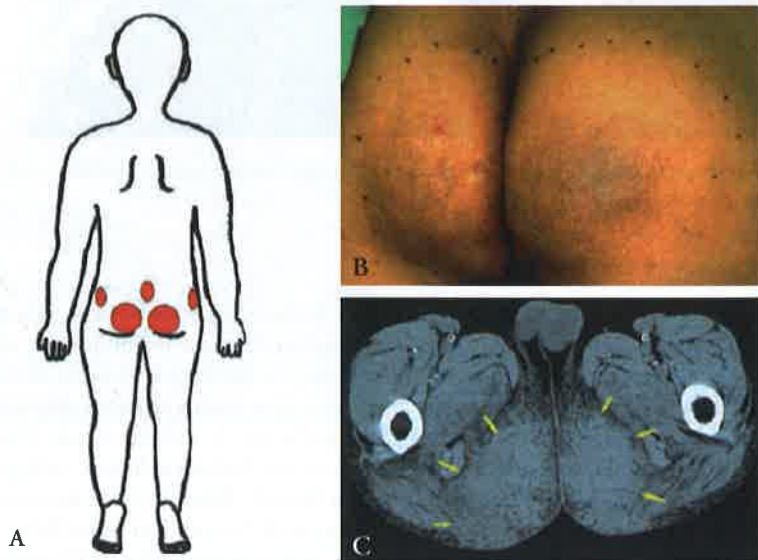


Figura 58.4 – Manifestações clínicas da amiloidose relacionada à diálise. Nódulos subcutâneos em nádegas em paciente com amiloidose relacionada à diálise<sup>48</sup>.

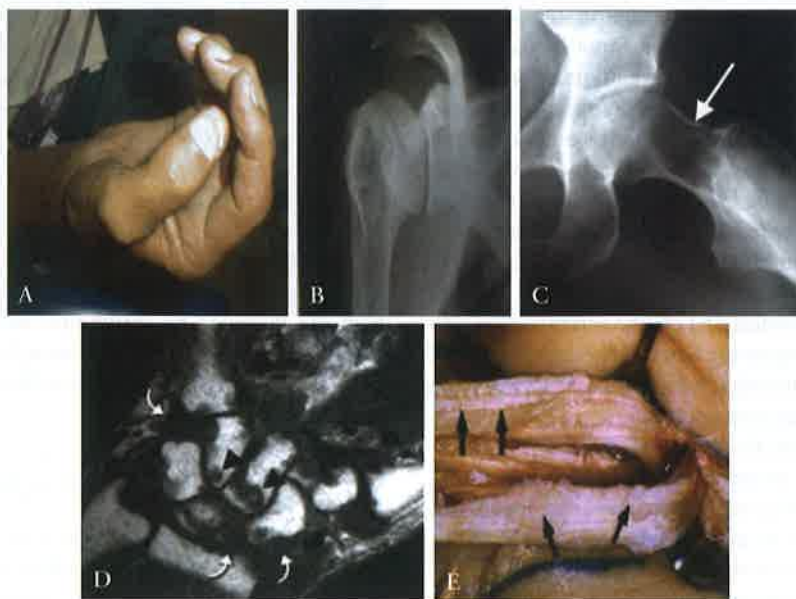
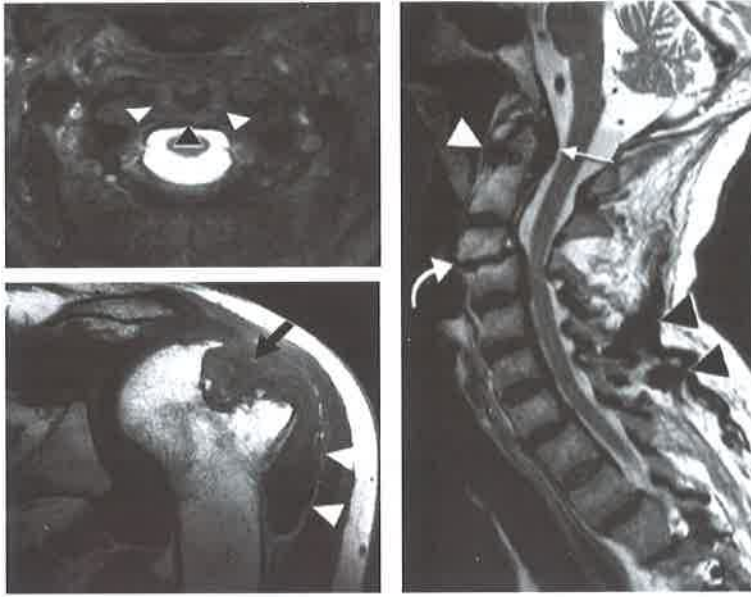


Figura 58.3 – Manifestações clínicas da amiloidose relacionada à diálise. Depósitos subcutâneos em mãos (A) e alterações articulares (B-E)<sup>46,47</sup>.





**Figura 58.5** – Achados de imagem (ressonância magnética) em portador de amiloidose relacionada à diálise<sup>46</sup>.

prevalência desta alteração é tempo-dependente. Outros fatores, entretanto, como compressão direta e isquemia, podem contribuir, uma vez que nem todos os casos desta síndrome em pacientes em hemodiálise são observados naqueles com amiloidose relacionada à diálise.

A doença osteoarticular das amiloidose relacionada à diálise progride em três estágios: *estágio 1* – fibrilas de amiloide são depositadas como uma fina camada em uma cartilagem; *estágio 2* – os depósitos estendem-se até cápsulas e sinóvia; *estágio 3* – macrófagos circundam os depósitos, levando à erosão marginal do osso e à inflamação<sup>35</sup>. O ombro é a articulação mais frequentemente acometida em pacientes em hemodiálise, sendo a amiloidose relacionada à diálise apenas uma das causas de dor crônica do ombro. O depósito amiloide é encontrado no tecido sinovial e na bursa subacromial.

Pacientes dialisados por mais de oito anos podem desenvolver artropatia efusiva, muitas vezes em associação com a síndrome do túnel do carpo. O fluido articular geralmente é seroso, com baixa contagem celular, podendo também ser sanguinolento.

Espondiloartropatia devido o depósito de material amiloide na região cervical e na coluna vertebral tem sido relatada, com conseqüente radiculopatia. Dor cervical pode ser a primeira manifestação da espondiloartropatia amiloide. A ressonância magnética é o exame mais útil para avaliar a extensão da lesão.

As lesões ósseas da amiloidose relacionada à diálise são tipicamente císticas, ocorrendo nas extremidades dos ossos longos. Podem ser confundidas com os chamados “tumores marrons”, como observados em pacientes com hiperparatireoidismo secundário. As lesões císticas contêm material amiloide, aumentam com o tempo e podem estar associadas a fraturas patológicas.

Apesar de menos comuns, complicações gastrintestinais são descritas na amiloidose relacionada à diálise. O cólon é mais frequentemente envolvido, possivelmente levando a síndrome de má absorção, dilatação colônica, perfuração e abdome agudo. Outros locais possivelmente envolvidos são língua, esôfago, estômago e intestino delgado. Recentemente descrevemos o caso de uma paciente de 50 anos, em hemodiálise há mais de 20 anos, que vinha apresentando há 10 anos quadro de artralgia crônica nos ombros e punhos, sendo submetida à cirurgia para decompressão bilateral por síndrome do túnel do carpo. Pouco tempo depois, a paciente iniciou quadro de micronódulos na língua, com progressivo aumento de tamanho e de quantidade, associado à dificuldade de mastigação. O exame clínico revelou a presença de múltiplos nódulos de tamanhos variados na língua, mais proeminentes no lado esquerdo (Fig. 58.6). O exame histopatológico revelou a presença de depósitos amorfos com material eosinofílico (Fig. 58.7), sendo confirmada amiloidose por meio da coloração com vermelho-Congo (Fig. 58.8)<sup>36</sup>.

Envolvimentos cardíaco, pulmonar e cutâneo também são descritos na amiloidose relacionada à diálise. Depósito de  $\beta_2M$  afetando o coração foi demonstrado em necrópsias, que poderia contribuir para miocardiopatia urêmica<sup>10,37</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Vários métodos complementares têm sido utilizados para auxiliar o diagnóstico da amiloidose relacionada à diálise, incluindo ultrassonografia das partes acometidas, sobretudo das articulações. A ultrassonografia é uma excelente técnica de imagem para diagnosticar a presen-





Figura 58.6 – Múltiplos nódulos secundários o depósito amiloide na língua de uma paciente em programa de hemodiálise crônica<sup>36</sup>.

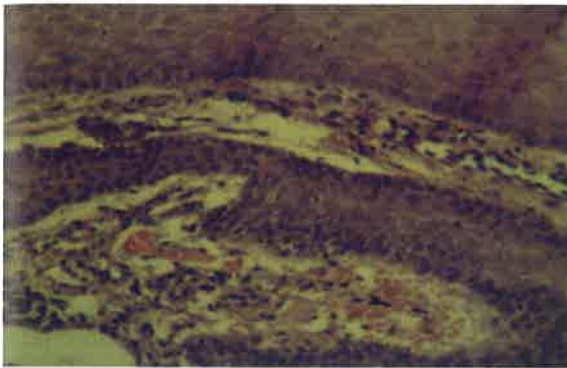


Figura 58.7 – Exame histopatológico de nódulos na língua de uma paciente em programa de hemodiálise crônica revelando a presença de depósitos amorfos com material eosinofílico, compatível com amiloidose<sup>36</sup>.



Figura 58.8 – Coloração com vermelho-Congo confirmando o diagnóstico de amiloidose em nódulos na língua de uma paciente em programa de hemodiálise crônica<sup>36</sup>.

ça de amiloidose relacionada à diálise em ombro e punho, estando amplamente disponível. O diagnóstico pode ser realizado a partir da identificação de material amiloide aspirado das articulações ou por meio de biópsia de tecidos acometidos, com coloração vermelho-Congo, imuno-histoquímica, identificação de anticorpo anti- $\beta_2M$  e cintilografia com  $rh\beta_2M$ . A tomografia compu-

tadorizada e a ressonância magnética são particularmente úteis para a detecção de lesões pequenas e de lesões no esqueleto não axial. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser úteis para a detecção de depósitos de material amiloide em partes moles. A ressonância magnética, com a administração de gadolínio, entretanto, tem sido associada ao desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica em pacientes com doença renal crônica em diálise. Por isso, deve-se evitar seu uso nesse grupo de pacientes<sup>8</sup>. Cintilografia, com o uso de  $\beta_2M$  radiomarcada,  $\beta_2M$  recombinante e componente amiloide P radiomarcado, também pode ser utilizada, com resultados que são influenciados pela proteína utilizada no teste, mas ainda não existem estudos que comprovem sua utilidade na amiloidose relacionada à diálise.

### ACHADOS RADIOGRÁFICOS

A radiografia convencional, que é o método mais frequentemente usado para o *screening* ou diagnóstico inicial da amiloidose relacionada à diálise, revela lesões radioluscentes, ou cistos ósseos, frequentemente com margens escleróticas. As lesões tendem a aumentar com o passar do tempo.

A ultrassonografia pode detectar alterações musculares e articulares, como espessamento dos tendões e depósito de amiloide entre o espaço sinovial e os tendões na articulação examinada<sup>38</sup>.

### TRATAMENTO

Existem poucos estudos para avaliar a eficácia de terapias específicas após amiloidose relacionada à diálise já instalada. A maioria das intervenções propostas é baseada em estudos que mostram *clearance* aumentado de  $\beta_2M$ , embora possíveis medidas que visam reduzir a formação do amiloide e diminuir sua ação inflamatória devam ser consideradas<sup>39</sup>.

Novas estratégias terapêuticas em potencial incluem estabilização da forma nativa dos precursores da proteína nativa, reversão de proteínas para seu estado nativo, inibição da propagação fibrilar e aumento do *clearance* do amiloide pela redução da estabilidade dos depósitos mediante depleção do componente P amiloide.

AGEs circulantes são peptídeos de peso molecular entre 2 e 6kDa, que são normalmente excretados na urina, e sua concentração plasmática é inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular. A aminoguanidina é um agente que inibe a glicação avançada e pode prevenir os efeitos patogênicos da glicosilação da  $\beta_2M$ . A potencial utilidade da aminoguanidina na amiloidose relacionada à diálise foi sugerida por um estudo *in vitro* com a incubação de  $\beta_2M$  e D-glicose na presença ou ausência do agente<sup>40</sup>. Observou-se significativa inibição de AGEs detectados na  $\beta_2M$  incubada com aminoguanidina.

Tratamento paliativo inclui analgésicos, corticoide em dose baixa nos casos mais graves e tratamento cirúrgico das complicações<sup>24</sup>. A analgesia ajuda no controle

da dor entre as manifestações debilitantes da amiloidose relacionada à diálise, como a síndrome do túnel do carpo, ombro doloroso, dor periarticular e predisposição a fraturas patológicas devido aos cistos ósseos. Como a amiloidose relacionada à diálise é uma doença progressiva, a cirurgia precoce é importante. Intervenções cirúrgicas que podem ser benéficas são: artroscopia ou cirurgia aberta do ombro, com remoção do infiltrado sinovial, curetagem e enxerto dos cistos amiloides no colo do fêmur e inserção de prótese em articulação acometida pela amiloidose relacionada à diálise.

Alterar a duração, a frequência e o tipo de diálise é uma estratégia potencialmente benéfica na amiloidose relacionada à diálise. Os maiores determinantes da remoção de  $\beta_2M$  durante hemodiálise ou hemofiltração são o *clearance* do dialisador, duração da diálise e volume ultrafiltrado. A frequência da diálise parece não ser um fator importante, exceto quando contribui para aumentar de fato a duração total da diálise. Uma diálise com duração de 4 horas com fluxo de sangue de 200mL/min remove maior quantidade de  $\beta_2M$  do que quando se obtém uma diálise com fluxo de sangue de 400mL/min com duração de 2 horas<sup>41</sup>. Hemodiálise noturna (realizada em 8 horas, seis noites por semana, com baixo fluxo de sangue e de dialisato) é associada com aumento significativo do *clearance* de  $\beta_2M$  e maior redução da concentração plasmática de  $\beta_2M$ , quando comparada à diálise convencional<sup>18</sup>. Remoção significativa de  $\beta_2M$  ocorre com a hemofiltração e hemodiafiltração, embora os níveis de  $\beta_2M$  permaneçam altos com estas modalidades. Apesar de estar associada com remoção importante de  $\beta_2M$ , a hemofiltração e a hemodiafiltração não fornecem um benefício claro em relação à hemodiálise com membranas biocompatíveis de alto fluxo.

Em comparação às membranas de baixo fluxo, a remoção maior de  $\beta_2M$  está associada às membranas de alto fluxo na hemodiálise convencional. Membranas de polisulfona reprocessadas 24 vezes estão associadas com o aumento da remoção de  $\beta_2M$  e menores níveis plasmáticos pré-diálise. Existem muitas evidências para se evitar as membranas de cuprofano pela sua conhecida bioincompatibilidade e baixo fluxo. As diretrizes da *National Kidney Foundation (K/DOQI)* sugerem que membranas de cuprofano e outros dialisadores de baixo fluxo não devem ser utilizados na amiloidose relacionada à diálise<sup>42</sup>. Observa-se menor prevalência de amiloidose relacionada à diálise nos anos mais recentes, entretanto ainda são escassos estudos evidenciando que as membranas mais biocompatíveis, com poros maiores e maior poder de adsorção que possibilitam menor geração de  $\beta_2M$  e maior eficiência no *clearance* dessa molécula tenha impacto na prevenção ou no retardo da amiloidose relacionada à diálise.

O melhor tratamento para amiloidose relacionada à diálise parece ser o transplante renal, o qual reduz os níveis de  $\beta_2M$ , chegando aos valores normais, com resolução das dores articulares, podendo também haver regressão dos depósitos de amiloide<sup>43</sup>. A melhora dos sintomas imediatamente após o transplante, sem que tenha

ocorrido reabsorção dos depósitos de amiloide estabelecidos, sugere que a imunossupressão, particularmente os corticosteroides, seja a causa dessa melhora<sup>44,45</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes sob tratamento dialítico são em parte relacionados ao acúmulo de moléculas médias, incluindo a  $\beta_2M$ , e o conceito de diálise adequada deve tanto contemplar o *clearance* apropriado dessas toxinas urêmicas, como a utilização para isso, de recursos que minimizem o estado pró-inflamatório do paciente em diálise.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 1975; 51: 450-452.
2. Kenzora JE. Dialysis carpal tunnel syndrome. *Orthopedics* 1978; 1: 195-203.
3. Assenat H, Calamerd E, Charra B *et al.* Hemodialysis: syndrome du canal carpien et substance amyloide. *Nouv Presse Med* 1980; 24: 1715.
4. Gejyo F, Yamada T, Odani S *et al.* A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129: 701-706.
5. Myiata T, Jadoul M, Kurokawa K *et al.* Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1723-1735.
6. Radford SE, Gosal WS, Platt GW. Towards an understanding of the structural molecular mechanism of beta (2)-microglobulin amyloid formation in vitro. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 51-63.
7. Rosano C, Zuccotti S, Bolognesi M. The three-dimensional structure of  $\beta_2$  microglobulin: results from X-ray crystallography. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 85-91.
8. Cronin RE, Henrich WL, Berns JS. Dialysis-related amyloidosis. UpToDate 2009. In *Semin Dial* 2001; 14: 123-1216. <http://www.uptodate.com>
9. Goto Y, Ban T, Hocino M. Conformational stability of amyloid fibril: nanoscale needle. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 2004; 49: 1091-1095.
10. Jadoul M, Garbar C, Noel H *et al.* Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928-1932.
11. Zhou H, Pfeifer U, Linke R. Generalized amyloidosis from  $\beta_2$ -microglobulin, with caecal perforation after long-term hemodialysis. *Virch Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419: 349-453.
12. Sethi D, Hutchinson AJ, Cary NRB *et al.* Macroglossia and amyloidoma of the buttock; evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. *Nephron* 1990; 55: 312.
13. Floege J, Brandis A, Nonnast-Daniel B *et al.* Subcutaneous amyloid-tumor of beta-2-microglobulin origin in a long-term hemodialysis patient. *Nephron* 1989; 53: 73-75.
14. Kessler M, Netter P, Azoulay E *et al.* Dialysis-associated arthropathy: a multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years. The Co-operative Group on Dialysis-associated Arthropathy. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 157-162.
15. Brunner FP, Brynger H, Ehrich JH *et al.* Case control study on dialysis arthropathy: the influence of two different dialysis membranes: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 432-436.
16. Floege J, Koch KM. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin Nephrol* 1994; 42(Suppl 1): S52-S56.
17. Lonnemann G, Koch KM. Beta-2 microglobulin amyloidosis: effects of ultrapure dialysate and type of dialyzer membrane. *J Am Soc Nephrol* 2001; 13: S72-S77.

18. Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer J *et al.*  $\beta$ 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis. *Kidney Int* 1997; 52: 1077-1083.
19. van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J *et al.* Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012-1019.
20. Hakim RM, Wingard RL, Husni L *et al.* The effect of membrane biocompatibility on plasma  $\beta$ 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 472-478.
21. Schoels M, Jahn B, Hug F *et al.* Stimulation of mononuclear cells by contact with cuprophane membranes: further increase of beta 2-microglobulin synthesis by activated late complement components. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 394-399.
22. Linnenweber S, Lonnemann G. Effects of dialyzer membrane on interleukin-1beta (IL-1beta) and IL-1beta-converting enzyme in mononuclear cells. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S282-S285.
23. Masakane I. Review: clinical usefulness of ultrapure dialysate – recent evidence and perspectives. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 348-354.
24. Niwa T. Dialysis-related amyloidosis: pathogenesis focusing on AGE modification. *Semin Dial* 2001; 14: 123-126.
25. Miyata T, Inagi R, Iida Y *et al.* Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1. *J Clin Invest* 1998; 93: 521-528.
26. Iida Y, Miyata T, Inagi R *et al.* Beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products induces interleukin-6 from human macrophages: role in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 1235-1241.
27. Matsuo K, Ikizler TA, Hoover RL *et al.* Transforming growth factor-beta is involved in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 2000; 57: 697-708.
28. Garcia-Garcia M, Argilés A, Gouin-Charnet A *et al.* Impaired lysosomal processing of beta2-microglobulin by infiltrating macrophages in dialysis amyloidosis. *Kidney Int* 1999; 55: 899-906.
29. Evenpoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta (2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 70: 794-799.
30. Jadoul M, Garbar C, Vanholder R *et al.* Prevalence of histological  $\beta$ 2 microglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 956-959.
31. Sprague SM, Moe SM. Clinical manifestations and pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *Semin Dial* 1996; 9: 360-369.
32. Noel LH, Zingraff J, Bardin T *et al.* Tissue distribution of dialysis amyloid. *Clin Nephrol* 1987; 27: 175-178.
33. Fenves AZ, Emmett M, White MG *et al.* Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 130-134.
34. McDonald SP, Coates PTH, Disney APS. Amyloid, advanced glycation end products, and dialysis related arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 193-195.
35. Garbar C, Jadoul M, Noel H, Strihou CY. Histological characteristics  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis and clues for its histogenesis. *Kidney Int* 1999; 55: 1983-1990.
36. Araújo, SMH, Barreto FC, Barreto DV *et al.* Tongue involvement of  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis in a hemodialyzed patient (abstract). In *Bone, Stone and the Kidney*. World Congress of Nephrology Satellite Symposium, Angra dos Reis, RJ, 2007.
37. Kawano M, Muramoto H, Yamada M *et al.* Fatal cardiac beta2-microglobulin amyloidosis in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: E4.
38. Kiss E, Kuesh G, Zannetti M *et al.* Dialysis-related amyloidosis revisited. *AJR* 2005; 185: 1460-1467.
39. De Lorenzi E, Giorgetti S, Grossi S *et al.* Pharmaceutical strategies against amyloidosis: old and new drugs in targeting a "protein misfolding disease". *Curr Med Chem* 2004; 11: 1065-1084.
40. Dember LM. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidosis. *Kidney Int* 2005; 68: 1377-1390.
41. Skroeder NR, Jacobson SH, Holmquist B. Beta-2 microglobulin generation and removal in long slow and short fast hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 519-526.
42. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-S201.
43. Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1992; 41: 1416-1429.
44. Bardin T, Lebaill-Darne JL, Zingraff J *et al.* Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. *Am J Med* 1995; 99: 243-248.
45. Tan S-Y, Irish A, Winearls CG *et al.* Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. *Kidney Int* 1996; 50: 282-289.



## DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA

Daniela Ponce  
André Luís Balbi



### INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda é definida como a perda abrupta da taxa de filtração glomerular, frequentemente associada à retenção de produtos nitrogenados e aos distúrbios hidroeletrólíticos<sup>1</sup>. É uma patologia frequente, podendo desenvolver-se em cerca de 5 a 7% das internações em hospitais gerais e em até 30% dos pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva<sup>1,5</sup>. Recente estudo multicêntrico mostrou que a incidência de lesão renal aguda com necessidade de diálise em pacientes internados em unidade de terapia intensiva é de 4,2%<sup>6</sup>.

O prognóstico da lesão renal aguda continua grave, com mortalidade ao redor de 50%, apesar dos avanços tecnológicos no manejo de pacientes graves e das técnicas de diálise<sup>7</sup>. Certamente, diversos fatores contribuem para a manutenção deste quadro, principalmente a maior gravidade e o maior número de comorbidades que os pacientes atuais apresentam. A despeito deste quadro grave e do aumento da incidência hospitalar da lesão renal aguda, há evidências recentes de queda da mortalidade nos últimos anos. Além disso, têm sido relatadas taxas de morbidade e mortalidade mais elevadas a longo prazo para os pacientes sobreviventes de lesão renal aguda, indicando a necessidade de seguimento ambulatorial após a alta hospitalar<sup>7,8</sup>.

Até o momento o único tratamento para a lesão renal aguda aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão do governo norte-americano responsável pelo controle de medicações e tratamentos médicos, é a diálise<sup>9</sup>.

A definição de diálise adequada em lesão renal aguda, porém, é complexa e abrange o momento da indicação, o método dialítico e a dose de diálise. A experiência do nefrologista com a técnica e a disponibilidade das

diferentes modalidades de diálise no serviço são fundamentais nesta escolha. Não existem, até o momento, evidências substanciais sobre a superioridade de qualquer um dos métodos para o tratamento dialítico destes pacientes. Entretanto, estudos que avaliam aspectos hemodinâmicos mostram que os métodos contínuos são capazes de manter, de forma mais adequada, o débito cardíaco, a pressão arterial, a pressão intracraniana e a pressão de perfusão cerebral quando comparados aos métodos intermitentes. Independente do método dialítico escolhido, não deve haver atraso no início da diálise, devendo ser oferecida a melhor e mais eficiente terapia dialítica disponível. Assim, a escolha do método dialítico depende da avaliação do nefrologista e da condição clínica do paciente naquele momento<sup>10,11</sup>. O quadro 59.1 apresenta sumariamente as principais indicações clínicas e os métodos preferenciais. Entretanto, devem ser consideradas, nestas indicações, a complexidade e a instabilidade dos portadores de lesão renal aguda, com frequentes quadros de falência múltipla de órgãos e de alterações hemodinâmicas e laboratoriais, decorrentes de estados hipermetabólicos, hemorragias ou quadros infecciosos<sup>8</sup>.

Recentemente, a escolha do método dialítico na lesão renal aguda tem sofrido mudanças. Enquanto Ronco *et al*<sup>2</sup>, em 2001, relataram, em estudo envolvendo 345 centros de nefrologia distribuídos por todos os continentes, que a hemodiálise intermitente era o método utilizado em 30,5% dos serviços, a diálise peritoneal em 23,9% e as terapias venovenosas contínuas em 45,6%, Uchino *et al*<sup>6</sup>, em estudo multicêntrico publicado em 2005, mostraram que as terapias venovenosas contínuas eram utilizadas em 80% dos serviços no tratamento dos agudos, a hemodiálise intermitente em 16,8% e a diálise peritoneal em apenas 3,2%. Ricci *et al*<sup>11</sup>, ao analisarem separadamente a Europa e a América Latina, mostraram



Quadro 59.1 – Indicações clínicas de terapia dialítica e métodos preferenciais nos pacientes com lesão renal aguda<sup>8</sup>.

Indicação	Condição clínica	Método preferencial
LRA não complicada	Nefrotoxicidade	DP, HD
Sobrecarga de volume	Choque cardiogênico	UF, HDP, HF, DP, HDC, HDF
Uremia	LRA complicada	HD, HDP, HDF
Hipertensão intracraniana	AVCH, síndrome hepatorenal	HDC, HDE, DP
Choque	Sepse, SARA	HDP, HF, HDF, HDC, DP
Nutrição	Queimados	HD, HDP, HDE, HF
Intoxicações	Barbitúricos, teofilina	Hemoperfusão, HD, HDP, HDF
Alterações eletrolíticas	Hiperpotassemia grave	HD, HDF
LRA na gravidez	Uremia DP	DP

LRA = lesão renal aguda; AVCH = acidente vascular cerebral hemorrágico; SARA = síndrome da angústia respiratória aguda; HD = hemodiálise; HDP = hemodiálise prolongada; DP = diálise peritoneal; UF = ultrafiltração; HF = hemofiltração contínua; HDC = hemodiálise contínua; HDF = hemodiafiltração contínua.

que a diálise peritoneal é utilizada em 20% dos serviços no tratamento de pacientes com lesão renal aguda. Dados da Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão (SLANH) mostram que 35% dos centros de nefrologia da América Latina utilizam a diálise peritoneal como método de diálise no tratamento dos pacientes agudos<sup>13</sup>. No Brasil, segundo Lima *et al*<sup>14</sup>, a diálise peritoneal foi o método de escolha em 43% dos pacientes com lesão renal aguda atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em 1997 e em apenas 23% em 2000.

A diálise peritoneal, embora historicamente muito utilizada na nefrologia, vem sendo progressivamente menos indicada como método de tratamento dialítico para pacientes com lesão renal aguda, em contraposição ao aumento das prescrições de hemodiálise intermitente e das terapias venovenosas contínuas<sup>15-17</sup>.

Os fatores que podem explicar a redução do emprego da diálise peritoneal na lesão renal aguda são os avanços técnicos da hemodiálise com máquinas de proporção e ultrafiltração controlada e a suposta inadequação da diálise peritoneal para o controle satisfatório dos níveis de ureia nesses pacientes. Mehta e Letteri<sup>18</sup>, em 1999, sugeriram que a membrana peritoneal apresenta reduzida capacidade de depuração de solutos, o que não foi confirmado por outros estudos que mostraram que, além do controle metabólico, a diálise peritoneal foi também eficiente no controle volêmico dos pacientes com lesão renal aguda<sup>19-24</sup>. Outras limitações são a menor efetividade da diálise peritoneal no tratamento de situações de emergência, tais como o edema agudo de pulmão, envenenamento ou intoxicação por drogas e a controvérsia quanto a sua utilização nos pacientes com lesão renal aguda e catabolismo grave, havendo, nestes casos, preferência pela hemodiálise ou terapias venovenosas contínuas<sup>25</sup>.

Apesar do declínio em sua utilização, a diálise peritoneal, por sua natureza contínua e por ser tecnicamente de fácil execução, não deve ser descartada como alternativa terapêutica potencialmente válida em grupos se-

leccionados de pacientes. Estudos antigos e outros mais recentes mostram que a diálise peritoneal pode ser comparável ou mesmo superior à hemodiálise<sup>17,26-29</sup> na lesão renal aguda.

Nos últimos anos poucos trabalhos foram publicados estudando a diálise peritoneal na lesão renal aguda, sendo que vários deles apresentaram falhas na randomização dos pacientes e ausência de avaliação da adequação dialítica e do catabolismo dos pacientes, parâmetros fundamentais para estudo de qualquer método dialítico nessa doença. Em 2007, nosso grupo publicou estudo com resultados positivos ao obter as maiores doses de diálise peritoneal descritas na literatura (Kt/V médio de 0,6 por sessão), utilizando grandes volumes de dialisato, cateter flexível e cicladora. Foram obtidos controles metabólico, acidobásico, volêmico e eletrolítico, com incidência de complicações clínicas e mortalidade semelhantes aos dados da literatura<sup>28</sup>. Mais recentemente, em 2008, este mesmo grupo mostrou que a diálise peritoneal de alto volume é semelhante à hemodiálise intermitente diária com relação ao controle metabólico, complicações infecciosas e evolução dos pacientes agudos, podendo ambas ser consideradas terapêuticas equivalentes e alternativas a outras formas de terapia renal substitutiva nos pacientes com lesão renal aguda<sup>29</sup>.

### VANTAGENS, DESVANTAGENS E CONTRAINDICAÇÕES DA DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA

A diálise peritoneal, quando comparada a outros métodos dialíticos, é tecnicamente simples, não exigindo pessoal altamente treinado ou equipamento complexo. Não necessita de circulação extracorporeal e, consequentemente, não necessita de anticoagulação, tendo menores riscos de sangramentos. Por ser gradual e contínua, resulta na remoção de solutos e líquidos com excelente tolerância cardiovascular, apresentando menor instabilidade hemo-

dinâmica, o que pode reduzir a agressão renal por isquemia e promover menor risco de desequilíbrio hidroeletrólítico<sup>27,30</sup>.

São desvantagens relacionadas ao método o risco de peritonite, a perda inevitável de proteínas para o dialisato, a necessidade de integridade peritoneal e a eficiência insatisfatória global quanto à adequação de solutos e de volume<sup>18,27,30</sup>.

São contraindicações absolutas para a realização de diálise peritoneal na lesão renal aguda as cirurgias abdominais recentes (inferior a 30 dias) devido à não integridade na membrana peritoneal, múltiplas cirurgias abdominais prévias (superior a duas), presença de fibrose ou aderências peritoneais, peritonites fúngicas, insuficiência respiratória grave ( $FiO_2 > 70\%$ ), infecções de parede abdominal, hipercalemia extrema com alterações eletrocardiográficas características e edema agudo de pulmão<sup>27,30</sup>. As contraindicações relativas são obesidade, presença de derivação ventriculoperitoneal, implante de próteses vasculares abdominais recentes (menor que oito semanas) e doenças inflamatórias intestinais<sup>30</sup>.

## COMPLICAÇÕES DA DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA

As principais complicações da diálise peritoneal na lesão renal aguda são as infecciosas, as mecânicas e as metabólicas. Trabalhos prévios relatam a incidência de 12 a 25% de peritonites, com predomínio de agente etiológico Gram-positivo e destaque para fungos nos pacientes muito debilitados e em uso de antibioticoterapia<sup>19,24,27-30</sup>. Com a maior utilização da diálise automatizada por meio do cateter flexível, tem ocorrido redução na frequência das peritonites, uma vez que estas estão mais associadas ao cateter rígido e às trocas manuais. Quanto às complicações mecânicas, estudos mostram que a migração do cateter, o sangramento excessivo da parede abdominal e o extravasamento do dialisato ocorrem em aproximadamente 15% dos casos e são decorrentes da utilização do método imediatamente após a inserção do cateter, da própria uremia e da ausência do preparo intestinal adequado<sup>28-30</sup>. Nos estudos de nosso grupo<sup>28,29</sup>, essas complicações foram consideradas leves porque não implicaram na interrupção do método dialítico, sendo tratadas com a reinserção do cateter e com a redução do volume de infusão do dialisato por ciclo (de 2.000 para 1.500mL/ciclo).

Há controvérsias se a distensão abdominal pode causar diminuição da mobilização do diafragma e, conseqüentemente, da complacência pulmonar. Bazari<sup>31</sup> mostrou que a diálise peritoneal compromete a mobilização diafragmática devido ao aumento da pressão intra-abdominal, o que prejudicaria a complacência pulmonar e conseqüentemente a ventilação, além de diminuir o retorno venoso, ocasionando hipotensão e conseqüentemente hipoperfusão de órgãos e tecidos, contribuindo, dessa maneira, para a acidose. Já Epstein et al<sup>32</sup> mostraram que, embora o dialisato peritoneal diminua o volume pulmonar, a capacidade vital e as características do volume expiratório permanecem inalteradas, concluindo que

a diálise peritoneal raramente está associada com prejuízo ventilatório em pacientes sem doenças pulmonares.

Com relação às complicações metabólicas, as perdas proteicas podem ser importantes na diálise peritoneal, principalmente na vigência de peritonites, o que pode agravar o prognóstico de pacientes críticos e desnutridos. Trabalhos da década de 1970 e 1980<sup>19-21,33</sup> relatam que as perdas proteicas durante a diálise peritoneal intermitente variam entre 0,5 e 4g/L de dialisato, podendo atingir 20 a 200g em 24 a 48 horas de diálise, sem haver, entretanto, quedas dos níveis plasmáticos de albumina e proteínas totais. De modo geral, a perda proteica no dialisato, apesar de significativa, não é fator limitante para a realização de diálise peritoneal em pacientes com lesão renal aguda, sendo que, nessas situações, a ingestão proteica deve ser aumentada. Recomenda-se que a ingestão proteica diária de um indivíduo com lesão renal aguda tratado por diálise peritoneal seja de pelo menos 1,5g/kg/dia. Trabalhos de nosso grupo<sup>28,29,34</sup> mostraram que há considerável perda de proteína para o dialisato peritoneal (mediana de 21,7g/dia) e que esta perda é agravada por situações de peritonite ou ascite. Embora a perda proteica para o dialisato seja significativa, os níveis de albumina plasmática não foram reduzidos durante o período de seguimento.

## TÉCNICAS DE DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA

Várias técnicas de diálise peritoneal para pacientes crônicos têm sido descritas na literatura e adaptadas para o uso nos pacientes agudos, conforme mostrado na figura 59.1<sup>35</sup>.

A diálise peritoneal intermitente é caracterizada por trocas rápidas (h/h), com períodos curtos de permanência do dialisato no peritônio (30 minutos), sessões de 16-24 horas, realizadas duas a três vezes por semana, por meio de cateter rígido ou flexível e manualmente.

A diálise peritoneal contínua é caracterizada por menor número de trocas (quatro a seis por sessão), com períodos mais longos de permanência do dialisato na cavidade abdominal (4 a 6 horas), realizada 24 horas, de modo contínuo, por meio de cateter flexível, manual ou automaticamente.

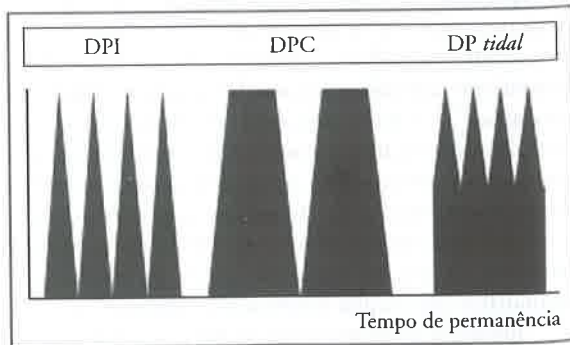


Figura 59.1 – Técnicas de diálise peritoneal na lesão renal aguda<sup>35</sup>. DPI = diálise peritoneal intermitente; DPC = diálise peritoneal contínua; DP tidal = diálise peritoneal por tidal.

A modalidade *tidal* (diálise peritoneal *tidal*) é caracterizada por trocas rápidas, em média a cada 20 minutos, tendo como objetivo principal a otimização da depuração de pequenos solutos, com volume residual de no máximo 20% e tidal de 80%, com sessões de 8 a 10 horas, realizadas diariamente, por meio de cateter flexível e cicladora.

Porém, conforme já mostrado por alguns autores<sup>27-29,35,36</sup>, para minimizar as complicações infecciosas e mecânicas relacionadas ao método, a diálise peritoneal na lesão renal aguda deve ser realizada por meio de cateter flexível e cicladora e para otimizar a dose de diálise recebida deve ser realizada de modo contínuo e com grandes volumes de dialisato. Assim, recentemente foram descritas técnicas mais apropriadas para a utilização da diálise peritoneal na lesão renal aguda, como ilustrado na figura 59.2<sup>37</sup>.

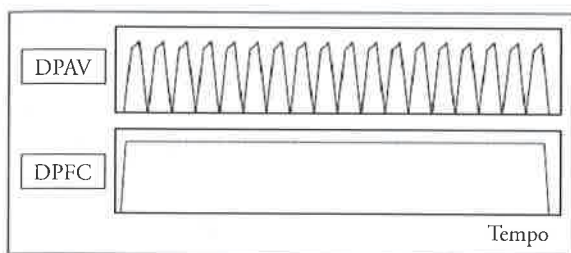


Figura 59.2 – Novas técnicas de diálise peritoneal na lesão renal aguda<sup>37</sup>. DPAV = diálise peritoneal de alto volume; DPFC = diálise peritoneal de fluxo contínuo.

A diálise peritoneal de alto volume, descrita por nosso grupo<sup>28-29</sup>, é caracterizada pela utilização de grandes volumes de dialisato (36 a 48L/sessão), trocas rápidas (h/h) e períodos curtos de permanência (30 a 60 minutos), além de sessões contínuas de 24 horas, sete vezes por semana e realizada por meio de cateter flexível e cicladora. Uma sessão de diálise peritoneal de alto volume é definida como 24 horas de diálise e a dose prescrita é determinada pela fórmula do Kt/V de ureia, sendo o Kt/V prescrito por sessão de 0,65.

A diálise peritoneal de fluxo contínuo, descrita por Ronco e Amerling<sup>35</sup>, é caracterizada pela infusão e drenagem simultâneas do dialisato realizadas por meio de dois cateteres peritoneais. O fluxo de dialisato é de 300mL/min, sendo possível atingir elevado Kt/V de ureia (em torno de 1,0 por sessão). Porém, além de não existirem trabalhos clínicos utilizando esta técnica, há dificuldade em inserir dois cateteres peritoneais, possibilitando maiores complicações mecânicas, dificuldade em identificar a ultrafiltração verdadeira e recirculação do dialisato.

### PRESCRIÇÃO DA DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA

Geralmente, as doses prescritas e recebidas de diálise na lesão renal aguda não são calculadas pelos nefrologistas. Segundo Mehta e Letteri<sup>18</sup>, apenas 13% das sessões de diálise prescritas apresentam cálculo para sua quantificação (Kt/V).

Muitos autores, entretanto, questionam a validade da transposição do conceito de Kt/V aplicada na insuficiência renal crônica para a lesão renal aguda, uma vez que nesta situação clínica o paciente pode apresentar catabolismo aumentado e volume de distribuição de ureia de difícil aferição, decorrente da hipervolemia. Embora ainda não sejam definidos marcadores ideais de dose de diálise na lesão renal aguda, o Kt/V é, atualmente, a forma mais adequada de quantificação da dose de diálise utilizada nessa situação<sup>38-41</sup>.

### Cálculo do Kt/V prescrito<sup>18,39,40</sup>

A dose de diálise prescrita é determinada pelo Kt/V de ureia, onde K é o volume de solução de diálise a ser prescrito em 24 horas (mL) multiplicado por 0,6 (sendo considerada a relação dialisato-plasma de ureia de 60% quando o tempo de permanência do dialisato na cavidade é de 30 a 60 minutos); t, o tempo e igual a um (1 dia); e V, o volume de distribuição de ureia do paciente em litros, determinado pela fórmula de Watson<sup>33</sup>. Segundo a literatura, o Kt/V máximo prescrito por sessão de diálise peritoneal na lesão renal aguda é de aproximadamente 0,65<sup>29,36</sup>.

Após o cálculo do K, seu valor é dividido por 2L, sendo obtido o número de trocas de solução de diálise realizadas em 24 horas.

### Cálculo do Kt/V recebido<sup>18,38-41</sup>

A dose de diálise recebida também deve ser determinada pelo Kt/V de ureia, onde K é o volume de dialisato drenado em 24 horas (mL) multiplicado pela relação dialisato/plasma de ureia (que é determinada pela média da ureia do dialisato – mg/dL – dividida pela média da ureia plasmática pré e pós-diálise – mg/dL) e, por fim, este valor dividido pela volemia do paciente (mL) pela fórmula de Watson<sup>33</sup>.

### EFICIÊNCIA DA DIÁLISE PERITONEAL NA LESÃO RENAL AGUDA

Chitalia *et al*<sup>3</sup> mostraram que, para a manutenção dos níveis de ureia em torno de 100mg/dL nos pacientes com insuficiência renal aguda e hipercatabolismo leve ou moderado, foram necessários Kt/V e depuração de creatinina semanais em torno de 1,8 e 58L para pacientes em diálise peritoneal contínua e de 2,4 e 68L para diálise peritoneal *tidal*. Estudos de nosso grupo<sup>28,29,42,43</sup> mostraram que, na diálise peritoneal contínua, há dificuldades em ser fornecido Kt/Vs de ureia maiores que 0,65 por sessão. Pacientes com Kt/V semanal prescrito de 3,5 receberam dose semelhante de 3,28, enquanto aqueles com prescrição semanal de 5,6 receberam dose de 4,27, estatisticamente inferior à prescrita. Esse fato sugere que a diálise peritoneal contínua fornece uma dose de diálise limitada, com valores semanais máximos de 4,3. Isto ocorre provavelmente pela limitação da membrana peritoneal, uma vez que o número de trocas não deve ultrapassar de 24 por sessão, pois quanto maior o número de ciclos, menor a permanência do dialisato na cavidade abdominal e, por consequência, menor depuração de



solutos, principalmente de moléculas maiores como a creatinina. Dessa forma, a depuração peritoneal é limitada pelo volume e fluxo do dialisato e pela permeabilidade da membrana peritoneal e sua área efetiva (KoA)<sup>44-47</sup>. Trocas de 2L, com aproximadamente 30 minutos de permanência, como proposto pelo nosso grupo<sup>29,42</sup>, podem atingir uma saturação de ureia do dialisato em torno de 50%. Isso equivale, em 24 horas, a uma depuração média de ureia de aproximadamente 48L, quando 24 ciclos são realizados. Este cálculo permite um Kt/V diário de ureia de 0,65 em um paciente de 65 a 70kg e, se realizada de maneira contínua e diária, fornece um Kt/V semanal de ureia de aproximadamente 4,55.

Esta prescrição de diálise peritoneal é comparável a uma sessão de hemodiálise diária, com Kt/V prescrito de ureia de 1,0 por sessão<sup>47-49</sup>, o que torna estes métodos semelhantes no que se refere à depuração de solutos. Quando comparado com outros estudos, em condições semelhantes, os resultados aqui apresentados em relação à diálise peritoneal contínua mostram-se muito superiores, com Kt/Vs próximos aos valores mínimos obtidos com sessões de hemodiálise diária<sup>37,50,51</sup>.

Um estudo ainda não publicado, de nosso grupo, avaliou 91 pacientes com lesão renal aguda divididos em dois grupos, de acordo com a mediana da dose de diálise recebida: G1 = Kt/V recebido menor que 0,5 por sessão (n = 46) e G2 = Kt/V recebido maior ou igual 0,5 (n = 45) por sessão (24 horas, sete vezes por semana). Os grupos foram semelhantes quanto às características clínicas e laboratoriais e tratados com o mesmo tipo de cateter flexível e cicladora. O G1 teve um Kt/V semanal recebido de 3,01, enquanto G2 teve de 4,22. Na evolução, os grupos apresentaram controle metabólico semelhante, sem diferença na sobrevida após 30 dias (42 e 45%, p > 0,05). Desta forma, pacientes com lesão renal aguda e submetidos à diálise peritoneal contínua apresentaram sobrevida semelhante mesmo recebendo doses diferentes de diálise, avaliadas pelo Kt/V. Assim, embora a dose ideal de diálise peritoneal na lesão renal aguda seja desconhecida, este trabalho sugere que o valor de Kt/V semanal de 3,0 seja suficiente para manter o controle metabólico desses pacientes<sup>51</sup>.

## EVOLUÇÃO

Poucos trabalhos estudaram comparativamente os métodos de diálise peritoneal e hemodiálise na evolução de pacientes com lesão renal aguda. Phu *et al*<sup>52</sup>, em 2002, mostraram que, em pacientes com lesão renal aguda por sepse ou malária, a diálise peritoneal não foi capaz de promover o controle metabólico dos pacientes quando comparada com a hemofiltração venovenosa contínua, havendo ainda mortalidade significativamente maior no primeiro grupo. Porém, este trabalho apresenta limitações, tais como pequeno tamanho da amostra e ausência de comparação entre os grupos quanto à gravidade dos pacientes, ao catabolismo e à dose de diálise recebida. Além disso, na diálise peritoneal as trocas foram manuais e o cateter utilizado era do tipo rígido, fatores sabida-

mente relacionados com complicações mecânicas e infecciosas. O tempo de permanência da solução de diálise na cavidade abdominal foi pequeno, acarretando insuficiente depuração de solutos, principalmente de creatinina (molécula maior que a ureia e, portanto, com necessidade de maior tempo para se difundir). Interessante é que esses mesmos autores, alguns anos antes, publicaram estudo mostrando diminuição acentuada na mortalidade de pacientes com malária associada à lesão renal aguda quando tratados por diálise peritoneal, concluindo que este método poderia ser uma alternativa à hemodiálise intermitente<sup>21,22</sup>.

Recentemente, nosso grupo<sup>29</sup> mostrou que não houve diferença estatística na mortalidade observada nos grupos diálise peritoneal contínua (58%) e hemodiálise diária (57%). Os grupos também foram semelhantes em relação à recuperação da função renal após 30 dias de tratamento dialítico (83% no grupo diálise peritoneal contínua e 77% no grupo hemodiálise diária, p = 0,84), não havendo também diferença estatística na sobrevida dos pacientes de ambos os grupos após 30 dias de acompanhamento, conforme mostrado na figura 59.3.

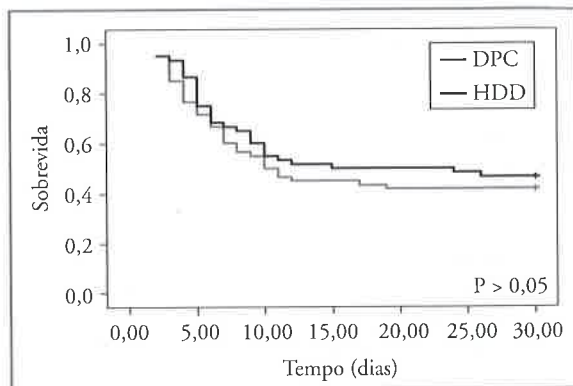


Figura 59.3 – Comparação da sobrevida dos pacientes com necrose tubular aguda tratados por diálise peritoneal contínua (DPC) e hemodiálise diária (HDD)<sup>29</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há consenso, na literatura, sobre qual o melhor método de diálise para pacientes com lesão renal aguda, mas não há dúvidas de que o suporte dialítico ideal é aquele que corrige as anormalidades bioquímicas, restaura o equilíbrio hidroeletrólítico e preserva o órgão, permitindo a recuperação da função renal. Questiona-se, atualmente, se existe um tratamento dialítico na lesão renal aguda capaz de atingir todos estes objetivos. Recentemente, Rondon-Berrios e Palevsky<sup>45</sup> reforçaram o conceito de que o manejo ótimo da terapia renal substitutiva em pacientes com lesão renal aguda permanece incerto.

Os estudos, na literatura, que comparam diferentes métodos de diálise na lesão renal aguda não apresentam diferenças<sup>53-56</sup>. Não há consenso a respeito do melhor método de diálise, de modo que a experiência do nefrologista e a disponibilidade dos diferentes tipos de diálise que dispõem em seu serviço influenciam diretamente na escolha do método.

Estudos clínicos que avaliaram a evolução do controle metabólico dos pacientes com lesão renal aguda tratados por diálise peritoneal contínua apontam resultados conflitantes. Nas séries publicadas por Cameron *et al*<sup>67</sup> e por Katirtzoglou Kontesis<sup>20</sup>, nas décadas de 1960 e 1980, respectivamente, observaram-se níveis de ureia inferiores a 200mg/dL, considerados satisfatórios para a época, em pacientes submetidos à diálise peritoneal, hipercatabólicos ou não. Resultados positivos também foram observados por Chitalia *et al*<sup>3</sup>, em estudo recente, que concluiu que a diálise peritoneal contínua e a *tidal* foram métodos suficientes para a manutenção dos níveis de ureia em torno de 100mg/dL em pacientes com lesão renal aguda não hipercatabólica. De maneira semelhante, nosso grupo<sup>28,29</sup> mostrou que pacientes tratados com alto volume de diálise peritoneal contínua, após quatro sessões, mantiveram níveis de ureia e creatinina séricas inferiores a 100 e 4mg/dL, respectivamente.

Mehta e Letteri<sup>18</sup>, porém, em estudo prospectivo mais antigo, mostraram que a diálise peritoneal intermitente não foi adequada no tratamento de pacientes com lesão renal aguda, por manter níveis de ureia superiores a 150mg/dL. Em 2003, Phu *et al*<sup>2</sup> mostraram que a diálise peritoneal contínua não possibilitou o controle satisfatório dos níveis de ureia e creatinina quando comparada à hemofiltração venovenosa contínua, havendo mortalidade significativamente maior no primeiro grupo. Entretanto, nesse trabalho há falhas metodológicas, tais como pequeno tamanho da amostra e o fato de não serem abordados parâmetros como índices de gravidade, catabolismo e dose de diálise.

Para o controle volêmico, na diálise peritoneal contínua devem-se utilizar bolsas de diálise com diferentes concentrações de glicose (1,5 a 4,25%), variável de acordo com a necessidade de ultrafiltração de cada paciente, não considerando a característica de transporte do peritônio. Resultados de nosso grupo e de Chitalia *et al*<sup>3,28,29</sup> mostraram que a ultrafiltração diária na diálise peritoneal contínua é em torno de 2L/dia.

Quanto à dose de diálise prescrita e recebida na lesão renal aguda, diferente do que ocorre na insuficiência renal crônica, na qual a morbidade e a mortalidade estão inversamente relacionadas à dose de diálise, não está definida, na literatura, a dose adequada para pacientes com lesão renal aguda<sup>37,48-49</sup>. Muitos autores acreditam que também haja relação direta entre morbidade e mortalidade e dose de diálise nesta situação clínica<sup>44,58</sup>, embora poucos estudos tenham avaliado a dose de diálise adequada, mesmo em relação à hemodiálise. Outros questionam a validade da transposição do conceito de Kt/V aplicada na insuficiência renal crônica para a lesão renal aguda, uma vez que nesta condição clínica o paciente apresenta frequentemente catabolismo aumentado e volume de distribuição de ureia variável e de difícil aferição<sup>44,58</sup>. Porém, não há, até o momento, outra forma mais adequada para quantificar a dose de diálise recebida pelos pacientes com lesão renal aguda, além do Kt/V e das depurações de creatinina e ureia séricas<sup>37,48,49,58</sup>. Alguns trabalhos mostram que KtV semanal de 3,0 é sufi-

ciente para a obtenção de controle metabólico adequado, com sobrevida semelhante aos pacientes que receberam Kt/V semanal de 4,22<sup>51</sup>.

Em relação à comparação de métodos, não houve diferença significativa na evolução de pacientes tratados por diálise peritoneal contínua e hemodiálise diária em trabalho realizado por nosso grupo<sup>29</sup>. A mortalidade foi de 53% no grupo tratado por hemodiálise diária e de 58% no grupo tratado por diálise peritoneal contínua, semelhante à descrita na literatura. Após 30 dias de tratamento dialítico, a sobrevida dos pacientes nos dois grupos também foi semelhante, com valores aproximados de 50%. Dentre os sobreviventes de cada grupo, a recuperação e a não recuperação da função renal também foram similares. Entretanto, é importante ressaltar que os pacientes do grupo diálise peritoneal contínua recuperaram mais rapidamente a função renal do que os pacientes do grupo hemodiálise diária, provavelmente devido à natureza contínua e à retirada gradativa de volume proporcionadas pelo método da diálise peritoneal contínua.

Em resumo, a diálise peritoneal é uma alternativa no tratamento de pacientes com lesão renal aguda, comparável à hemodiálise diária. Porém, devem ser consideradas suas limitações, desvantagens e complicações, uma vez que a maioria dos pacientes com lesão renal aguda apresenta condições clínicas críticas e desfavoráveis que não devem ser potencializadas pelo tratamento dialítico. Quando indicada na lesão renal aguda, a diálise peritoneal deve ser realizada por meio de cateter flexível, cicladora, com grandes volumes de dialisato, diferentes concentrações de glicose e de maneira contínua até a resolução da lesão renal aguda, para que possa promover controle metabólico adequado e minimizar as complicações mecânicas e infecciosas relacionadas ao método.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R *et al*. Epidemiologia. In Schor N, Boim MA, dos Santos OFP (eds.). *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*. Sarvier, São Paulo, 1997, pp 1-7.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M *et al*. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370.
3. Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC *et al*. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit-a homogeneous population (abstract)? *Crit Care* 2006; 10: R68.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
5. Balbi AL, Gabriel DP, Silva VS *et al*. Insuficiência renal aguda: análise de 500 pacientes atendidos em Hospital Universitário. *J Bras Nefrol* 2003; 25(Supl 1): S1-S50.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al*. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
7. Liano F, Felipe C, Tenorio MT *et al*. Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int* 2007; 71: 679-686.
8. Barros EJG, Homs E, Burdmann EA *et al*. Insuficiência renal aguda: diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *J Bras Nefrol* 2002; 24: 37-39.
9. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1817-1831.

10. Lameire N, Van biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; **365**: 417-430.
11. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G *et al.* Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 690-696.
12. Ronco C, Zanella M, Brendolan A *et al.* Management of severe acute renal failure in critical ill patients: an international survey in 345 centers. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 230-237.
13. Lombardi R, Yu L, Younes-Ibrahim M *et al.* Acute kidney injury in Latin América. Results of the first survey of the AKI network of SLANH. Symposium of World Congress of Nephrology, Acute Kidney Injury: Emerging Concepts. 2007, pp 9.
14. Lima EQ, Burdmann EA, Yu L. Adequação em diálise em IRA. *J Bras Nefrol* 2003; **25**(Supl 3): 149-154.
15. Hyman A, Mendelsohn DC. Current Canadian approaches to dialysis for acute renal failure in the ICU. *Am J Nephrol* 2002; **22**: 29-34.
16. Steiner RW. Continuous equilibration peritoneal dialysis in acute renal failure. *Perit Dial Int* 1989; **9**: 5-7.
17. Sugino N, Kubo K, Nakazato S *et al.* (eds.). Therapeutic modalities and outcome in acute renal failure: acute renal failure. Marcel Dekker: New York, 1992, pp 443-454.
18. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure. A survey of US nephrologists. The National Kidney Foundation Council on Dialysis. *Am J Nephrol* 1999; **19**: 377-382.
19. Bohorques R, Rivas R, Martínez A. Continuous equilibration peritoneal dialysis in acute renal failure. *Perit Dial Int* 1990; **10**: 183-185.
20. Katirtzoglou A, Kontesis P. Continuous equilibration peritoneal dialysis (CEPD) in hypercatabolic renal failure. *Perit Dial Bull* 1983; **3**: 178-180.
21. Indrapasit S, Charoenpan P, Suvachittanont O *et al.* Continuous peritoneal dialysis in acute renal failure from severe falciparum malaria. *Clin Nephrol* 1988; **29**: 137-143.
22. Trang TT, Phu NH, Vinh H. Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1992; **15**: 874-880.
23. Chitalia V, Almeida AF, Rai H *et al.* Is peritoneal dialysis adequate for hypercatabolic acute renal failure in developing countries? *Kidney Int* 2002; **61**: 747-757.
24. Hayat H, Kauli MA, Sanio R *et al.* Peritoneal dialysis for adults with acute renal failure: an underutilized modality. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2007; **18**: 195-199.
25. Nolph KD, Sorkin MI. Peritoneal dialysis in acute renal failure. In Brenner BM, Lazarus MJ (eds). *Acute Renal Failure*, 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone: New York, 1988, pp 809-838.
26. Ash SR, Bever LS. Peritoneal dialysis for acute renal failure: the safe, effective and low cost modality. *Adv Ren Replace Ther* 1995; **2**: 160-163.
27. Gabriel DP, Nascimento GVR, Caramori JT *et al.* Peritoneal dialysis in acute acute renal failure. *Ren Fail* 2006; **28**: 451-456.
28. Gabriel DP, Nascimento GVR, Caramori JT *et al.* High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int* 2007; **27**: 277-282.
29. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC *et al.* High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008; **108**: S87-S93.
30. Passadakis PS, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in patients with acute renal failure. *Adv Perit Dial* 2007; **23**: 7-16.
31. Bazari H. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection associated acute renal failure. *N Engl J Med* 2003; **27**: 858-860.
32. Epstein SW, Inoue T, Robson M. Effect of peritoneal dialysis fluid on ventilatory function. *Perit Dial Bull* 1982; **2**: 120-122.
33. Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; **33**: 27-39.
34. Blumenkrantz MJ, Gahl MG, Kopple DJ *et al.* Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; **19**: 593-602.
35. Ronco C, Amerling R. Continuous flow peritoneal dialysis: current state of-the-art and obstacles to further development. *Contrib Nephrol* 2006; **150**: 310-320.
36. Ronco C. Can peritoneal dialysis be considered an option for the treatment of acute kidney injury? *Perit Dial Int* 2007; **27**: 251-253.
37. Chionh CY, Soni S, Cruz DN, Ronco C. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: techniques and dose. *Contrib Nephrol* 2009; **163**: 278-284.
38. Ronco C. Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency. *Contrib Nephrol* 2006; **150**: 1-12.
39. Gotch FA. Kinetic modeling of continuous flow peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001; **14**: 378-383.
40. 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.
41. Clark WR, Ronco C. Renal replacement therapy in acute renal failure: solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int Suppl* 1998; **66**: S133-S137.
42. Gabriel DP, Balbi AL. Response to Dr Davenport. *Perit Dial Int* 2008; **28**: 424-425.
43. Gabriel DP, Balbi AL. Response to high-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; **76**: 1117.
44. Himmelfarb J, Evanson J. Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2002; **61**: 317-323.
45. Rondon-Berrios H, Palevsky P. Treatment of acute kidney injury: an update on the management of renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; **16**: 64-70.
46. Bargmann JN, Bick J, Cartier P *et al.* Clinical practice guideline for adequacy and nutrition in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**(Suppl 13): 311-321.
47. Korbet MS, Kronfo ON. Acute peritoneal dialysis prescription. In: Daugirdas TJ, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001, pp 333-342.
48. Leblanc M, Tapoyai M, Paganini EP. What dialysis dose should be provided in acute renal failure? *Adv Ren Replace Ther* 1995; **2**: 255-264.
49. Evanson JA, Ikisler TA, Wingard R *et al.* Measurement of the delivery in acute renal failure. *Kidney Int* 1999; **55**: 1501-1508.
50. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA *et al.* Renal replacement therapy quantification in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**(Suppl 6): S86-S90.
51. Gabriel DP, Abrão JMG, Berbel MN *et al.* Diferentes doses de diálise peritoneal de alto volume na evolução de pacientes com injúria renal aguda. 2<sup>a</sup> Reunion - Latin American Chapter of International Society of Peritoneal Dialysis, Foz do Iguaçu, 2009.
52. Phu NH, Hien TT, Mai NTH *et al.* Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002; **347**: 895-902.
53. Vinsonneau C, Camus C, Combes A *et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2006; **368**: 379-385.
54. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E *et al.* Survival by dialysis modality in critical ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 3132-3138.
55. Himmelfarb J. Continuous dialysis is not superior to intermittent dialysis in acute kidney injury of critically ill patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; **3**: 120-121.
56. Ronco C. Continuous dialysis is superior to intermittent dialysis in acute kidney injury of the critically ill patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; **3**: 118-119.
57. Cameron JS, Ogg C, Trounce JR. Peritoneal dialysis in hypercatabolic acute renal failure. *Lancet* 1967; **1**: 1188-1191.
58. Paganini EP. Dialysis is not dialysis! Acute dialysis is different and needs help! *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 832-833.



## VITAMINA D E RISCO DE MORTALIDADE EM DIÁLISE

Manuel Carlos Martins Castro



### INTRODUÇÃO

Nos pacientes com doença renal crônica a importância da vitamina D no metabolismo ósseo e mineral está bem estabelecida. Nos últimos anos, evidências têm associado a hipovitaminose D com o aumento no risco de mortalidade na população geral. Mais recentemente, alguns estudos têm mostrado relação semelhante em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador ou em diálise. Entretanto, esses estudos ainda não permitem uma conclusão definitiva sobre o assunto. Nesta revisão discutimos aspectos relacionados a esse tema, enfatizando o impacto da reposição terapêutica de vitamina D na mortalidade dos pacientes com doença renal crônica em diálise.

### METABOLISMO DA VITAMINA D

A dieta e a exposição solar são as principais fontes de vitamina D para o homem. Na dieta, a vitamina D é disponibilizada sobre a forma de vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol), encontrada principalmente no óleo de peixe, ou como vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), encontrada em vegetais. Ainda com relação à dieta, alguns alimentos industrializados são enriquecidos com vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>. Entretanto, é por meio da exposição solar à radiação ultravioleta que na pele ocorre a conversão de 7-di-hidrocolesterol para pré-vitamina D<sub>3</sub>, que a seguir é convertida em D<sub>3</sub>. Esta é a principal fonte de vitamina D para o organismo humano.

No fígado, a vitamina D é metabolizada para 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D ou calciferol. A 25(OH)D é a principal forma de estoque da vitamina D, apresenta meia-vida de 30 dias e sua concentração sérica é utilizada para estimar os estoques de vitamina D<sup>1</sup>.

No rim, a 25(OH)D sofre hidroxilação por meio da ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase e forma a 1,25-di-hidroxivitamina

D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D – ou calcitriol. Esta é a forma metabolicamente ativa da vitamina D. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D atua por meio de um receptor nuclear participando na regulação da concentração sérica do cálcio e fósforo e na regulação da reabsorção e depósito de cálcio e fósforo no osso. Além disso, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D atua na regulação da absorção intestinal de cálcio e fósforo e da reabsorção e depósito de cálcio e fósforo no osso, por meio da regulação da secreção de paratormônio<sup>1</sup>. Além dos rins, outros tecidos, incluindo a mama, o cólon e as células do músculo liso vascular, podem expressar a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, que converte 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que em âmbito local exerce funções autócrinas e parácrinas<sup>2</sup>.

Recentemente, uma série de outros efeitos não associados ao metabolismo do eixo cálcio-fósforo-paratormônio têm sido descrita em associação com a vitamina D. Receptores de vitamina D ocorrem no cérebro, próstata, mama, cólon e células do sistema imune, permitindo que ela participe nos processos de proliferação, diferenciação, apoptose e angiogênese celular. Além disso, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D atua sobre monócitos e macrófagos como um imunomodulador. Paralelamente, tem sido relatado o efeito inibidor da 1,25(OH)<sub>2</sub>D na síntese de renina e uma ação estimulante na secreção de insulina e na contratilidade miocárdica<sup>3</sup>.

Essa multiplicidade de ações da vitamina D está associada com a redução no risco do desenvolvimento de várias doenças crônicas, tais como câncer, doenças autoimunes, infecciosas e cardiovasculares, as quais são frequentemente relacionadas com deficiência de vitamina D<sup>4</sup>.

### DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Os níveis séricos de 25(OH)D têm sido utilizados para avaliar os estoques de vitamina D. Isto ocorre não só porque a concentração de 25(OH)D é cerca de mil vezes

maior que da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , mas também porque ela é uma molécula mais estável e de meia-vida mais longa. Além disso, a correlação entre  $25(\text{OH})\text{D}$  e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  tende a ser fraca<sup>5,6</sup>.

A concentração sérica de  $25(\text{OH})\text{D}$  varia de acordo com a região geográfica, a sazonalidade, a latitude e a altitude, presumivelmente como resultado da exposição solar<sup>4</sup>. Sendo assim, existe alguma discordância nos níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  para definir os estoques de vitamina D. Nível inferior a  $20\text{ng/mL}$  é definido como deficiência de vitamina D; níveis entre  $21$  e  $29\text{ng/mL}$ , como insuficiência de vitamina D; e níveis acima de  $30\text{ng/mL}$ , como suficiência de vitamina D<sup>7</sup>. Por outro lado, níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  superiores a  $150\text{ng/mL}$  são tidos como intoxicação por vitamina D. Os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  são inversamente proporcionais ao de paratormônio, até que a concentração de  $25(\text{OH})\text{D}$  alcance valores entre  $30$  e  $40\text{ng/mL}$ ; a partir desse valor a concentração de paratormônio atinge seu nadir. Para converter  $\text{ng/mL}$  de  $25(\text{OH})\text{D}$  em  $\text{nmoles/L}$ , multiplicar por  $2,496$ .

### PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA POPULAÇÃO GERAL

A prevalência de deficiência de vitamina D varia em diferentes regiões do globo terrestre e na mesma região de acordo com as características da população. Sendo assim, mulheres, indivíduos idosos, pacientes institucionalizados e indivíduos com baixa exposição solar e com baixo consumo de dietas enriquecidas com vitamina D são mais propensos à deficiência e à insuficiência de vitamina D. Considerando estas variáveis, a prevalência de deficiência de vitamina D tem sido estimada entre  $30$  e  $50\%$  da população<sup>4</sup>.

### PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

O metabolismo da vitamina D é particularmente importante na doença renal crônica, uma vez que o rim é o principal órgão envolvido na transformação da  $25(\text{OH})\text{D}$  em  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , a forma metabolicamente ativa da vitamina D.

Com o progredir da doença renal, o rim perde a capacidade de metabolizar a  $25(\text{OH})\text{D}$ , de modo que a concentração de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  passa a ser particularmente sensível às concentrações de  $25(\text{OH})\text{D}$ <sup>8</sup>. Entretanto, as células da paratireoide podem converter a  $25(\text{OH})\text{D}$  em  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , inibindo localmente a síntese de paratormônio<sup>9</sup>.

Portanto, em qualquer estágio da doença renal crônica é importante a avaliação e a manutenção dos níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$ , não só para prevenir o desenvolvimento do hiperparatireoidismo, mas também para reduzir os demais riscos associados com a deficiência de vitamina D nos pacientes em diálise.

Dependendo do tipo de paciente renal estudado, a prevalência de hipovitaminose D varia entre  $40$  e  $100\%$ , sendo mais frequente nas mulheres, nos diabéticos e nos

pacientes em diálise peritoneal<sup>8,10-15</sup>. No Brasil, essa prevalência foi estimada em  $40\%$  nos pacientes não diabéticos com doença renal crônica não dialítica<sup>16</sup>.

### MORTALIDADE EM HIPOVITAMINOSE D

As alterações do metabolismo do cálcio, fósforo e paratormônio, bem como suas consequências sobre o tecido ósseo estão bem estabelecidas na literatura médica. Entretanto, nos últimos anos a associação entre deficiência de vitamina D e mortalidade de todas as causas e mortalidade cardiovascular tem recebido atenção crescente. Essa associação tem sido descrita em pacientes com *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, síndrome metabólica, infecção, obesidade, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica. Entretanto, vários desses estudos são observacionais, envolvendo pequeno número de pacientes e em muitos não houve o controle de variáveis envolvidas no risco cardiovascular, dificultando a interpretação correta dos resultados<sup>3</sup>.

Dobnig *et al*<sup>7</sup> avaliaram em um estudo de coorte, prospectivo, a sobrevida de  $3.258$  pacientes com evidência de coronariopatia que foram submetidos à cineangiogramia. Os autores observaram que pacientes com níveis de  $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/mL}$  apresentavam risco de mortalidade de todas as causas e mortalidade cardiovascular cerca de duas vezes maior.

Wang *et al*<sup>7</sup> estudaram  $1.739$  indivíduos sem evidência prévia de doença cardiovascular, os quais participaram do estudo Framingham. Os autores observaram que, em indivíduos com  $25(\text{OH})\text{D} < 15\text{ng/mL}$ , o risco de um evento cardiovascular medido pelo modelo de regressão linear de Cox ajustado para múltiplas variáveis foi  $65\%$  maior. Particularmente, nos pacientes com hipertensão arterial esse risco foi duas vezes maior.

Estudando uma coorte de  $3.011$  pacientes com doença renal crônica não dialítica estágios 1 a 4, os quais participaram do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), Mehrotra *et al*<sup>18</sup> relataram que na análise ajustada e não ajustada os pacientes com  $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/mL}$  apresentavam risco de mortalidade maior. Notoriamente, nos pacientes com  $25(\text{OH})\text{D} < 15\text{ng/mL}$ , o risco estimado de mortalidade cardiovascular foi  $50\%$  maior e a mortalidade de todas as causas de  $52$  a  $65\%$  maior em comparação com os indivíduos com  $25(\text{OH})\text{D} > 30\text{ng/mL}$ .

Ainda em pacientes com doença renal crônica não dialítica nos estágios 2 a 5, Ravani *et al*<sup>6</sup> observaram redução nos níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  em associação com a progressão da doença renal. Nos pacientes com  $25(\text{OH})\text{D} < 15\text{ng/mL}$ , o risco de mortalidade foi maior e o tempo para o início da diálise foi significativamente menor em comparação àqueles com  $25(\text{OH})\text{D} \geq 15\text{ng/mL}$ . Os autores concluíram que nos indivíduos com doença renal crônica estágios 2 a 5 a deficiência de vitamina D é um forte preditor de mortalidade e progressão para diálise. Ainda nessa linha de pesquisa, Melamed *et al*<sup>19</sup>, em análise retrospectiva envolvendo  $13.328$  participantes do estudo NHANES III, confirmaram que níveis

de 25(OH)D < 15ng/mL estão associados com perda mais acelerada da função renal e início mais precoce da diálise.

Em 825 pacientes consecutivos incidentes em diálise, Wolf *et al*<sup>4</sup> relataram que 80% apresentavam níveis de 25(OH)D < 30ng/mL, confirmando um estado de deficiência de vitamina D. Nos indivíduos do sexo feminino, da raça negra e nos diabéticos, o risco de deficiência grave de vitamina D, nível de 25(OH)D < 10ng/mL, foi significativamente maior. Uma vez mais, os autores observaram que o risco de mortalidade de todas as causas e mortalidade cardiovascular nos primeiros três meses de hemodiálise foi 60 a 90% maior nos pacientes com 25(OH)D < 30ng/mL. Independente do nível inicial de 25(OH)D, os autores observaram que pacientes que receberam terapia com vitamina D ativa, em média 14 dias após o início da diálise, apresentaram redução significativa no risco de mortalidade nos primeiros 90 dias após o início da hemodiálise.

Também para pacientes prevalentes em hemodiálise, Pecovnik-Balon *et al*<sup>10</sup>, estudando 102 pacientes, observaram que 75% apresentavam insuficiência ou deficiência de vitamina D. Paralelamente, os autores relatam que nos pacientes com nível de 25(OH)D < 20ng/mL a mortalidade de todas as causas foi significativamente maior.

Finalmente, em 230 pacientes prevalentes em diálise peritoneal, Wang *et al*<sup>1</sup> relataram que 87% apresentavam algum grau de deficiência ou insuficiência de vitamina D. Embora as curvas de sobrevida não fossem diferentes para pacientes com 25(OH)D maior ou menor que 18ng/mL, a probabilidade de apresentar um evento fatal ou não foi maior nos pacientes com 25(OH)D < 18ng/mL, particularmente quando havia associação com a fração de ejeção < 50% e/ou índice de massa do ventrículo esquerdo > 206g/m<sup>2</sup>.

Assim, embora diversos estudos apontem para uma relação entre mortalidade e deficiência de vitamina D, quer na população geral quer nos pacientes com doença renal crônica, ainda não se dispõe de uma explicação fisiopatológica relacionando esses eventos. Alguns mecanismos potenciais, como a supressão do eixo renina-angiotensina<sup>22</sup>, além dos efeitos da vitamina D modulando a proliferação de células do músculo liso vascular<sup>23</sup>, a inflamação<sup>24</sup>, a trombose<sup>25</sup> e a associação com hipertensão arterial<sup>26</sup> e hiperparatireoidismo<sup>27</sup> têm sido propostas para explicar esta união. Por outro lado, uma explicação adicional pode ser que a deficiência de vitamina D represente apenas um marcador de doença crônica mais que um fator independente para o risco de mortalidade.

### TERAPIA COM VITAMINA D E MORTALIDADE EM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Qualquer estudo clínico para avaliar o efeito de reposição de vitamina D sobre os índices de mortalidade nos pacientes com doença renal crônica tem de apresentar algumas características. Deve ser um estudo prospectivo,

randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes em tratamento conservador ou em programa de diálise. Os níveis séricos de 25(OH)D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D devem ser avaliados no início e durante a administração de vitamina D. A forma, o tempo e a via de administração devem ser definidos. Os critérios para a suspensão da droga devem ser estabelecidos e a preparação de vitamina D a ser utilizada deve ser padronizada.

Infelizmente, não dispomos de um trabalho com esse rigor envolvendo a administração de vitamina D nos pacientes com doença renal crônica. Nos últimos anos, estudos observacionais utilizando principalmente banco de dados têm sido publicados, mas todos são sujeitos a severas críticas e, portanto, exigem cuidados na interpretação dos resultados.

Shoben *et al*<sup>28</sup> avaliaram o efeito do calcitriol oral sobre os índices de mortalidade ou início da diálise em 1.418 pacientes com hiperparatireoidismo e doença renal crônica estágios 3 e 4. Na análise ajustada, os autores observaram redução de 24% na mortalidade e de 14% no risco de morte ou início da diálise no grupo que recebeu calcitriol. Entretanto, os níveis séricos de vitamina D não foram avaliados, o critério que definiu o uso de calcitriol foi a primeira prescrição oral da droga e o tempo de administração não foi relatado.

O efeito do alfalcidol (1 $\alpha$ -hidroxivitamina D<sub>3</sub>) oral sobre a mortalidade foi relatado por Shoji *et al*<sup>9</sup> em um estudo observacional envolvendo 242 pacientes prevalentes em hemodiálise. A dose diária de alfalcidol variou entre 0,25 e 1,5 $\mu$ g, com mediana de 0,5 $\mu$ g. Os níveis séricos de vitamina D não foram analisados antes ou durante o período de seguimento. Os autores observaram redução de 70% na mortalidade cardiovascular nos pacientes que receberam vitamina D, mas a mortalidade de causas não cardiovascular não foi diferente nos dois grupos.

Da mesma maneira, Naves-Díaz *et al*<sup>10</sup> avaliaram o efeito da administração oral de calcitriol ou alfalcidol na sobrevida de pacientes em hemodiálise. O estudo foi multicêntrico envolvendo seis países da América Latina com 7.203 pacientes no grupo da vitamina D e 8.801 pacientes no grupo controle. Os pacientes eram incidentes (72,4%) ou prevalentes (27,6%) em diálise e os resultados foram extraídos de um banco de dados. Os níveis séricos de vitamina D não foram analisados e o critério para definir o uso de vitamina D foi a prescrição médica. Os autores relataram redução na mortalidade cardiovascular, infecciosa e por neoplasias no grupo que recebeu vitamina D. Um aspecto interessante deste estudo foi que pacientes que receberam dose menor que 0,25, entre 0,25 e 0,5 e entre 0,51 e 1 $\mu$ g/dia apresentaram redução na mortalidade de 54%, 42% e 36%, respectivamente. Paralelamente, nos paciente que receberam dose superior a 1 $\mu$ g/dia a redução na mortalidade foi de apenas 17%. A interpretação desses resultados é difícil, pois o estudo foi observacional; entretanto, os resultados sugerem que o efeito protetor da vitamina D na sobrevida do paciente em diálise é inversamente relacionado à dose prescrita da vitamina D.



Também, Kalantar-Zadeh *et al*<sup>β1</sup> relataram um efeito dose-dependente na sobrevida de pacientes incidentes e prevalentes em hemodiálise, tratados (n = 39.305) ou não (n = 18.753) com paricalcitol. O nível sérico de vitamina D não foi analisado antes do início do tratamento, mas os autores observaram que a administração de qualquer dose de paricalcitol foi associada com melhora da sobrevida. Entretanto, os pacientes que receberam dose semanal de paricalcitol superior a 15µg, equivalente a 3,5µg de calcitriol, apresentavam tendência à mortalidade de todas as causas maior que a observada nos grupos que receberam doses menores de paricalcitol. Os autores especulam que esse efeito pode estar associado a níveis mais elevados de paratormônio.

O efeito do calcitriol e paricalcitol por via intravenosa na mortalidade de pacientes incidentes em hemodiálise foi avaliado por Teng *et al*<sup>β2</sup> em um estudo de coorte, retrospectivo, envolvendo 51.037 pacientes que permaneceram em diálise por, pelo menos, 90 dias. Também, nesse estudo, os níveis séricos de vitamina D não foram avaliados. Os autores observaram que a vitamina D reduziu o risco de mortalidade no segundo ano de diálise em 20% no modelo não ajustado e em 26% no modelo ajustado. A mortalidade cardiovascular e infecciosa foi menor, sendo esse o efeito protetor da vitamina D observado em todos os níveis séricos de cálcio, fósforo e paratormônio. Ainda nessa linha de raciocínio, Wolf *et al*<sup>β4</sup> relataram que pacientes incidentes em hemodiálise, que recebiam vitamina D oral ou injetável, apresentavam taxa de mortalidade nos primeiros 90 dias de diálise menor que naqueles que não recebiam vitamina D, favorecendo a prescrição precoce da medicação.

Melamed *et al*<sup>β3</sup> em uma coorte de pacientes incidentes em hemodiálise (n = 746) e diálise peritoneal (n = 259) observaram que o uso de calcitriol por via intravenosa reduziu a mortalidade de todas as causas em 25 a 40%, dependendo do modelo estatístico utilizado.

Poucos estudos avaliaram comparativamente o efeito de diferentes preparações de vitamina D na sobrevida de pacientes em diálise. Teng *et al*<sup>β4</sup> realizaram análise retrospectiva em uma coorte de pacientes em hemodiálise, os quais receberam calcitriol (n = 38.378) ou paricalcitol (n = 29.021) na forma intravenosa em doses equivalentes (1µg de calcitriol ≈ 4µg de paricalcitol). O estudo não foi randomizado e não avaliou os níveis séricos de vitamina D. Além disso, diferenças que poderiam interferir nos resultados ocorreram entre os dois grupos de pacientes. O período de seguimento foi de 36 meses, mas, após 12 meses de observação, os pacientes que haviam recebido paricalcitol apresentavam uma sobrevida significativamente superior àqueles que receberam calcitriol. Paralelamente, os pacientes transferidos do grupo calcitriol para paricalcitol apresentaram sobrevida maior que aqueles transferidos do grupo paricalcitol para calcitriol. Além disso, para qualquer percentil de cálcio, fósforo e paratormônio, os pacientes que receberam paricalcitol apresentaram menor risco de mortalidade.

Ainda nessa linha de pesquisa, Tentori *et al*<sup>β5</sup>, em um estudo retrospectivo envolvendo pacientes incidentes em

hemodiálise, compararam o risco de mortalidade entre aqueles que receberam diferentes análogos de vitamina D (n = 7.731) e aqueles que não receberam vitamina D (n = 6.855). Os pacientes que receberam vitamina D apresentaram risco de mortalidade 20% menor que o observado nos indivíduos que não receberam a vitamina D. Nesse estudo, 3.212 pacientes receberam calcitriol (1 $\alpha$ ,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>); 2.087, paricalcitol (19-nor-1 $\alpha$ ,25-di-hidroxivitamina D<sub>2</sub>); e 2.432, doxercalciferol (1 $\alpha$ -hidroxivitamina D<sub>2</sub>). As curvas de sobrevida do paricalcitol e doxercalciferol foram superponíveis e significativamente melhores que a curva do calcitriol. Na análise não ajustada, o risco de mortalidade foi 22% menor naqueles que receberam paricalcitol e 20% menor nos que receberam doxercalciferol em relação aos que receberam calcitriol. Entretanto, na análise ajustada, o risco de morte de todas as causas e mortalidade cardiovascular não foi diferente entre os três análogos da vitamina D.

## CONCLUSÕES

Em resumo, a maneira mais eficiente para comprovar o efeito protetor da administração de análogos da vitamina D sobre a mortalidade de pacientes em diálise é por meio de estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados. Para ter valor, esses estudos devem prover informações sobre quando iniciar a administração de vitamina D, que parâmetros utilizar para iniciar essa administração, quanto tempo administrar, quando suspender e quais parâmetros utilizar para suspender a administração de vitamina D. Qual análogo da vitamina D deve ser utilizado nas diversas condições da prática clínica, qual a dose a ser utilizada e qual a via de administração são, também, perguntas que necessitam de respostas. Finalmente, é necessário que esses estudos avaliem ao longo do tempo os riscos de calcificações vasculares e o impacto sobre o metabolismo ósseo.

Concluindo, atualmente as evidências disponíveis sugerem mais dúvidas que respostas e não permitem o uso indiscriminado da vitamina D em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador ou em diálise.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(Suppl): 1689S-1696S.
2. Hewison M, Burke F, Evans KN *et al*. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316-321.
3. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 7-12.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
5. Dobnig H, Pilz S, Achermann H *et al*. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-1349.
6. Ravani P, Malberti F, Tripepi G *et al*. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88-95.
7. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF *et al*. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.

8. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M *et al*. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-1027.
9. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
10. 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.
11. Laclair RE, Hellman RN, Karp SL *et al*. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: across-sectional study latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-1033.
12. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS *et al*. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 247-255.
13. Saab G, Young DO, Gincherman Y *et al*. Prevalence of vitamin D deficiency and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephrol Clin Pract* 2007; 105: c132-c138.
14. Wolf M, Shab A, Gutierrez O *et al*. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-1013.
15. Clayton P, Singer R. 25-hydroxyvitamin D levels in patients prevalent Australian dialysis patients. *Nephrology* 2009; 14: 554-559.
16. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *J Ren Nutr* 2008; 18: 408-414.
17. Wang TJ, Michael JP, Booth SL *et al*. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
18. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB *et al*. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009; 76: 977-983.
19. Melamed ML, Astor B, Michos ED *et al*. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2631-2639.
20. Pecovnik-Balon B, Jakopin E, Bevc S *et al*. Vitamin D as a novel nontraditional risk factor for mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 268-272.
21. Wang AYM, Lam CWK, Sanderson JE *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1631-1638.
22. Xiang W, Kong J, Chen S *et al*. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-E132.
23. Mitsuhashi T, Morris RC Jr, Ives HE *et al*. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889-1895.
24. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987; 79: 1659-1664.
25. Aihara K, Azuma H, Akaike M *et al*. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 35798-35802.
26. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD *et al*. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-1069.
27. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C *et al*. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043-2048.
28. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH *et al*. Association of calcitriol with improved survival in nondialyzer CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1613-1619.
29. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E *et al*. Lower risk of cardiovascular mortality in oral 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 19: 179-184.
30. Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J *et al*. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74: 1070-1078.
31. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL *et al*. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-780.
32. 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.
33. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L *et al*. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70: 351-357.
34. Teng M, Wolf M, Lowrie E *et al*. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456.
35. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA *et al*. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-1865.

# PAPEL DA UREIA, DA CREATININA E DA INULINA NA DETERMINAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E NOSSA EXPERIÊNCIA COM A CISTATINA C DURANTE A HEMODIÁLISE

Jenner Cruz  
José Eduardo Cavalcanti Teixeira  
Rui Alberto Gomes



## INTRODUÇÃO

Antes de relatarmos abreviadamente nossa experiência com a cistatina C vamos resumir o histórico de alguns métodos utilizados para avaliar a taxa de filtração glomerular com a creatinina, oriunda da creatina, a ureia, a inulina e seus *clearances*.

Os autores que não estavam de acordo em avaliar a taxa de filtração glomerular com o *clearance* de creatinina começaram a procurar uma nova substância endógena, entre várias proteínas de baixo peso glomerular que poderiam substituí-la. A cistatina C foi a que despertou maior atenção<sup>1</sup>.

O uso da cistatina C foi sugerido pela primeira vez por Simonsen *et al*, em 1985, quando esses autores demonstraram uma correlação entre a recíproca dos valores da cistatina C e o *clearance* do ácido etilenodiaminotetracético marcado com cromo radiativo (EDTA-Cr<sup>51</sup>)<sup>2</sup>.

## CREATINA

A creatina é um aminoácido que tem papel fundamental no mecanismo dos músculos esqueléticos. Ela é sintetizada a partir da arginina, da glicina ou da metionina. No organismo é lentamente convertida em creatinina e assim excretada. A creatinina eliminada pela urina humana é decorrente do metabolismo da creatina, mas também de creatinina de origem alimentar. Quando se cozinha um músculo a sua creatina é convertida em creatinina e assim

absorvida. Como a creatinina não pode ser novamente convertida em creatina, no organismo humano ela acaba sendo eliminada pela urina<sup>3</sup>.

Pitts mostrou que a creatina e os aminoácidos são reabsorvidos no rim pelo mesmo metabolismo tubular; quando este mecanismo é bloqueado com glicina, alanina ou ácido glutâmico, a reabsorção da creatina é bloqueada<sup>4,5</sup>.

A creatina também pode ser eliminada pelos humanos, do nascimento à puberdade, mas após os primeiros anos, ela é eliminada mais pelo sexo feminino. Após a adolescência, ela não costuma ser encontrada na urina, porém continua a reaparecer intermitentemente nas mulheres, conforme o ciclo menstrual. Ela volta a ser encontrada na urina de homens idosos e principalmente em mulheres após a menopausa<sup>3</sup>.

Em outras espécies a excreção é diferente<sup>3,6</sup>. A urina de mamíferos jovens e de mamíferos herbívoros é muito rica em creatina<sup>3,7</sup>.

A creatina também aparece na urina em algumas doenças como *diabetes mellitus*, intoxicação por fósforo ou por florizina, fome, desnutrição, destruição muscular, hipertireoidismo etc.<sup>3</sup>, sendo que sua excreção urinária está diminuída em crianças com hipotireoidismo<sup>3</sup>.

## UREIA E CREATININA

A creatinina eliminada pela urina provém da creatinina ingerida, da creatina muscular e da fosfocreatina.



Quando a creatinina é administrada por via oral em um indivíduo, grande parte dela é eliminada pelo intestino, porém quando é administrada por via venosa é excretada quantitativamente pela urina<sup>8</sup>.

Em 1926, Rehberg<sup>9</sup> utilizou a velocidade de excreção da creatinina exógena pelos rins para medir a taxa de filtração glomerular.

Naquela época já existia o *clearance* de ureia, criado como um teste dinâmico por Ambard e Weil em 1912<sup>10</sup> e aperfeiçoado por Austin, Stillman e Van Slyke em 1921<sup>11</sup> e por Möller, McIntosh e Van Slyke<sup>12</sup> em 1929, definindo-o como o volume de sangue que seria clareado de ureia em 1 minuto de excreção urinária.

A ureia urinária foi a substância que mais chamou a atenção de clínicos e de fisiologistas, sendo obtida pela primeira vez, por extração alcoólica, por Rouelle, em 1773, e seu nome *urée* foi criado por Fourcroy, em 1804, para evitar confusão com *urique* (ácido úrico)<sup>3</sup>. A ureia foi sintetizada em 1928 por Wöhler<sup>3</sup> e o primeiro *clearance* e ser utilizado foi o de ureia. Devido à reabsorção tubular de ureia, seu *clearance* subestima a taxa de filtração glomerular e quando a diurese é inferior a 2mL/min sua acurácia é ainda menor.

A equipe do Dr. Van Slyke<sup>11,12</sup> criou duas fórmulas para calcular o *clearance* de ureia, definindo-o sempre por  $1,73m^2$  de área corporal, sendo a unidade de tempo 1 minuto.

Quando o volume urinário é igual ou superior a 2mL/min, a fórmula do *clearance* é  $UV/P$ , onde U é a concentração de ureia na urina, em mg/dL; V, o volume urinário por minuto, em mL/min; e P, a concentração plasmática da ureia em mg/dL. Este *clearance* é denominado máximo. Valor normal 75mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Quando o volume urinário é inferior a 2mL/min a fórmula é  $U\sqrt{V}/P$ . Este seria denominado *clearance standard*. Valor normal 54mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Como as áreas corporais diferem de acordo com os indivíduos, há necessidade de se padronizar o resultado corrigindo-o para  $1,73m^2$  de área corporal por meio de uma simples regra de três<sup>11,12</sup>.

Antes da criação do termo *clearance* (derivado de *cleared*)<sup>11,12</sup>, uma publicação de 1917 havia sugerido o nome *freance*, de *freed*. O primeiro nome vingou por ser menos terrível, segundo o parecer de Addis<sup>13</sup>.

O termo uremia começou a ser utilizado desde 1827, quando Richard Bright descreveu que a ureia se acumulava no sangue dos portadores de hidropisia<sup>14</sup>, e, em 1842, Dumas e Cahours demonstraram que a ureia era um produto da combustão de proteínas alimentares<sup>3</sup>.

Com o tempo, o *clearance* de ureia foi perdendo terreno para o *clearance* de creatinina e sua realização para a avaliação da velocidade de filtração glomerular passou a ser abandonada.

O *clearance* de creatinina endógeno, obtido por meio da creatinina gerada endogenamente, foi idealizado por Jolliffe e Smith em 1931<sup>15</sup>, passando a ser realizado após a determinação da creatinina endógena pelo método enzimático de Miller e Dubos, em 1937<sup>16</sup>.

A creatinina é uma molécula pequena, de peso 113Da (dáltons), que não se liga às proteínas do plasma, sendo livremente filtrada pelos glomérulos. Ela pode ser reabsorvida pelos túbulos, de modo irregular entre indivíduos, entre diferentes laboratórios e também, em dias diversos, no mesmo indivíduo<sup>17,18</sup>.

Alguns medicamentos podem bloquear sua secreção tubular, como a cimetidina, a trimetoprima, a pirimetamina e a dapsona<sup>18,19</sup>. A creatinina pode também ser reabsorvida pelos túbulos renais em crianças<sup>20</sup> e em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva<sup>21</sup>.

Demonstramos que a creatininememia pode variar mais de 10% com a mudança da posição do corpo, da deitada para a em pé imóvel<sup>22,23</sup>; como em um laboratório repleto, um paciente pode ficar em pé, praticamente sem se mexer, mais de meia hora esperando ser atendido, sua creatinina pode sofrer um aumento significativo, até superior a 10%, falseando o resultado real do *clearance* de creatinina para um valor menor.

O *clearance* de creatinina endógeno excede o de inulina devido à atividade secretória tubular, e essa secreção aumenta à medida que a função renal regride<sup>24</sup>.

Diferenças na produção de creatinina devido a massas musculares diferentes podem afetar a creatinina sérica, mas não seu *clearance*. A eliminação extrarrenal da creatinina tem pouca importância na capacidade de o *clearance* de creatinina estimar a taxa de filtração glomerular<sup>25</sup>.

A secreção tubular de creatinina aumenta seu *clearance* e, portanto, superestima a real taxa de filtração glomerular. Esse fato pode ser compensado se a creatinina sérica e a urinária forem dosadas pelo método de Jaffé, em suas diferentes variantes, porque a creatinina sérica é dosada junto com cromógenos existentes no soro, aumentando a taxa de creatinina sérica, mas sem alterar o valor da creatinina urinária. Portanto, uma feliz e fortuita combinação de erros torna o *clearance* de creatinina mais preciso<sup>26</sup>.

Quando se utilizam métodos mais modernos para dosar a real creatinina plasmática, seu *clearance* fica muito alterado para mais<sup>26</sup>.

Normalmente, a creatinina plasmática ou sérica, medida pelo método de Jaffé, cinético ou enzimático, varia de 0,7 a 1,3mg/dL no homem e 0,6 a 1,1mg/dL na mulher ou, respectivamente, 62 a 115µmol/L e 53 a 97µmol/L<sup>27</sup>.

Para se transformar mg/dL em µmol/L multiplica-se por 88,4<sup>26</sup>.

O *clearance* de creatinina é uma medida menos precisa da taxa de filtração glomerular do que as variações diárias da creatinina plasmática e, por isso, segundo alguns autores, entre os quais estamos incluídos, sua determinação deveria ser abandonada<sup>25,28</sup>.

O *clearance* de creatinina endógena de 24 horas, o mais comum, não é confiável, entre outros motivos, porque é muito difícil colher a urina de 24 horas sem perder um pouco e os pacientes podem não relatar esse fato a seu médico. Também é difícil um paciente idoso, principalmente do sexo masculino, doente, prostático, conseguir esvaziar adequadamente a bexiga.

As Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia, de 2004, defendem idêntico parecer (Quadro 61.1)<sup>29-31</sup>.

**Quadro 61.1** – Diretrizes Brasileiras de Condução de Doença Renal Crônica.

A dosagem da creatinina sérica isolada não é uma boa estimativa da filtração glomerular<sup>29</sup>  
Em geral, a medida da filtração glomerular usando urina de 24 horas não é mais confiável que as calculadas por equação<sup>29</sup>  
A creatinina sérica ajustada por meio de equações deve ser utilizada para a avaliação da função renal<sup>29</sup>  
A taxa de declínio da filtração glomerular deve ser avaliada através de estimativas periódicas, utilizando medidas da creatinina sérica<sup>30</sup>  
O início da terapia dialítica deve ser estabelecido pelo nefrologista com base na filtração glomerular e quadro clínico do paciente<sup>31</sup>

Quando estamos seguindo um paciente com doença renal crônica não terminal, a elevação e/ou redução da taxa plasmática de creatinina é um índice muito mais demonstrativo de sua evolução para pior ou para melhor, respectivamente.

O *National Kidney Foundation* (K/DOQI) recomendava, em 2002, que os laboratórios clínicos deveriam entregar o resultado de um *clearance* de creatinina sempre junto com um resultado estimado da velocidade de filtração glomerular pela equação MDRD e suas versões<sup>32-34</sup> (Quadro 61.2). O *European Best Practice for Haemodialysis*, no mesmo ano, faz recomendação idêntica, preferindo porém a equação de Cockcroft-Gault<sup>35,36</sup> (Quadro 61.2), mais simples e mais utilizada no Brasil.

**Quadro 61.2** – Estimativa da taxa de filtração glomerular em adultos.

**Equação MDRD** (*modification of diet in renal disease*)<sup>33,34</sup>  
Taxa de filtração glomerular =  $170 \times \text{crs}^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Alb}^{0,318} \times 0,762$  (se for mulher)  $\times 1,18$  (se afro-americano)

**Equação de Cockcroft-Gault**<sup>36</sup>

$\text{Clearance de creatinina (mL/min)} = \frac{140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72}$

Em mulheres multiplicar o valor encontrado por 0,85

Mesmo assim, a depuração de creatinina é solicitada, pois seu resultado é importante para que um paciente seja colocado em um programa de hemodiálise crônica no Brasil (Quadro 61.3)<sup>37</sup>.

## INULINA

Estavam sendo lançadas as bases para se determinar a taxa de filtração glomerular com uma substância exógena: precisava-se encontrar uma substância que fosse totalmente filtrada pelos glomérulos. Caso ela fosse completamente reabsorvida pelos túbulos, seu *clearance* seria

**Quadro 61.3** – Indicação de diálise e monitoramento das condições clínicas do paciente.

Pela Resolução da Diretoria Colegiada, RDC Nº 154, de 15 de junho de 2004: ANEXO 3: INDICAÇÃO DE DIÁLISE E MONITORAMENTO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS DO PACIENTE<sup>37</sup>.

- 3.1. O principal parâmetro de avaliação laboratorial, de indicação para início de diálise, é a depuração de creatinina endógena, a qual deverá ter um valor igual ou inferior a dez milímetros por minuto.
  - 3.1.1. Para o ingresso de paciente apresentando depuração de creatinina endógena com valor superior a dez milímetros por minuto, deve ser elaborada justificativa de indicação clínica para o gestor local do Sistema Único de Saúde.
  - 3.1.2. Em pacientes diabéticos e crianças a diálise pode ser iniciada quando apresentarem depuração de creatinina endógena inferior a 15 mililitros/minuto.

zero. Porém, à medida que a reabsorção tubular fosse diminuindo essa substância iria começar a aparecer na urina em quantidades crescentes e seu *clearance* aumentaria. Outrossim, se essa substância, além de ser filtrada pelo glomérulo, também fosse secretada pelos túbulos, seu *clearance* seria maior do que a taxa de filtração glomerular. Finalmente, se essa substância fosse totalmente filtrada pelos glomérulos e não fosse reabsorvida nem secretada pelos túbulos, seu *clearance* seria igual à taxa de filtração glomerular<sup>3</sup>.

A substância ideal pela se medir a velocidade de filtração glomerular deveria ser:

- Completamente filtrável pelos glomérulos.
- Não ser sintetizada nem destruída pelos túbulos.
- Não ser reabsorvida nem ser secretada pelos túbulos.
- Ser fisiologicamente inerte, isto é, incapaz de produzir qualquer efeito no organismo<sup>3</sup>.

Essa substância ideal foi encontrada entre os carboidratos, sendo Richards, Westfall e Bott, em 1934, os primeiros a testarem a inulina em cães<sup>38</sup>.

A inulina é um polímero da frutose, de 5.200Da, inerte, que não se liga às proteínas do plasma. Seu *clearance*, criado por Homer Smith<sup>3</sup>, já foi considerado o padrão-ouro para medir a velocidade de filtração glomerular. A inulina é uma substância que não existe no organismo humano, devendo ser administrada, por via venosa, para a realização do teste. Ela é livremente filtrada pelos glomérulos, uma vez que não se liga às proteínas do plasma, não sendo reabsorvida nem secretada pelas células tubulares renais<sup>39</sup>.

Ela pode ser mensurada no plasma e na urina por vários ensaios colorimétricos, mas é cara, importada, de execução complicada para o médico e para o paciente. Fazíamos oito *clearances* consecutivos, de 1 hora cada. Atualmente simplificaram, fazendo-se de três a cinco, mas para que o paciente tenha diurese ele deve beber água no decorrer do teste; a inulina é administrada, continuamente, por via venosa, para manter um nível plasmático uniforme. Para que toda urina de cada hora seja colhida exatamente, o paciente fica com um cateter uretral.

O *clearance* final é a média aritmética dos três a oito *clearances* realizados.

Outro problema, algumas vezes a diferença entre os *clearances* medidos em série chega a 20mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou mais, no mesmo dia e no mesmo indivíduo, e o resultado pode ser inconclusivo. Por todos estes motivos o *clearance* de inulina não é mais considerado um marcador ideal, padrão-ouro, da taxa de filtração glomerular.

O *clearance* também pode ser feito somente com as dosagens plasmáticas, eliminando-se o cateterismo e a dificuldade de esvaziamento completo da bexiga, sendo a inulina administrada em bolo ou por infusão constante<sup>40</sup>.

O *clearance* de inulina não é mais utilizado em exame de rotina, sendo realizado somente para pesquisa ou tese acadêmica em todo o Mundo.

## CISTATINA C

Estudos recentes indicam que a cistatina C é um marcador mais eficiente da taxa de filtração glomerular do que o *clearance* da creatinina<sup>41,42</sup>.

A cistatina C é uma inibidora da protease da cisteína, com 120 aminoácidos<sup>43</sup>, de 17kDa<sup>42</sup>, produzida e secretada por todas as células nucleadas<sup>44</sup>, filtrada livremente pelos glomérulos, reabsorvida e catabolizada pelas células epiteliais dos túbulos proximais através da via mediada pela megalina, por endocitose<sup>45</sup>.

Segundo Stevens *et al*<sup>46</sup>, quando a taxa de filtração glomerular, mensurada pelo *clearance* urinário de iotalamato-I<sup>125</sup> e de EDTA-Cr<sup>51</sup>, é comparada com uma simples determinação de cistatina C e de creatinina, constata-se que a cistatina C é 4,3% mais baixa para cada 20 anos de idade a mais, 9,2% mais baixa no sexo feminino e apenas 1,9% mais baixa na raça negra.

O *diabetes mellitus* está associado com níveis 8,5% mais altos de cistatina C e com 3,9% de níveis mais baixos de creatinina. Elevações da proteína C-reativa, da contagem de leucócitos no sangue periférico e diminuição da albuminemia foram associadas a níveis mais altos de cistatina C e níveis mais baixos de creatinina<sup>46</sup>.

Nos primeiros dias de vida, as concentrações plasmáticas de cistatina C estão altas, decaindo rapidamente após os primeiros quatro meses, enquanto os glomérulos amadurecem. Após 1 ano de idade os níveis de cistatina C em crianças ficam semelhantes aos de adultos<sup>47</sup>.

Em idade avançada, acima de 80 anos, a cistatina C pode atingir aumento superior a 50%, em ambos os sexos e em todos grupos étnicos<sup>48</sup>. Em doença renal crônica, os níveis de cistatina C estão relacionados inversamente com o volume urinário residual<sup>49</sup>. As concentrações urinárias de cistatina C são muito baixas, pois a cistatina C passa livremente pelos glomérulos, não é secretada e é reabsorvida e catabolizada pelas células do túbulo proximal<sup>50</sup>. Alguns investigadores utilizam a cistatina C urinária como um marcador de lesão tubular proximal<sup>51</sup>. A função renal residual influencia a morbidade, a mortalidade e a qualidade de vida dos pacientes renais crônicos e os níveis plasmáticos de cistatina C permitem avaliar com bastante precisão a taxa de filtração

renal residual<sup>52</sup>. Após transplante renal, a dosagem da cistatina C plasmática é mais sensível e mais rápida do que a creatinina para diagnosticar rejeição aguda e nefrotoxicidade<sup>53,54</sup>.

Recentemente Teixeira *et al*<sup>55</sup>, dosando a cistatina C, a creatinina e a ureia, em pacientes com doença renal crônica em tratamento dialítico, antes e após uma sessão de hemodiálise, verificaram que após 3 horas e meia a cistatina C se elevava significativamente, 22,1%, enquanto a creatinina e a ureia diminuam, também significativamente, 42,9% e 35,1%, respectivamente. Verificaram também que a variação da cistatina C não dependia apenas de hemoconcentração, uma vez que o aumento da cistatina C era muito diferente das variações do hematócrito. A cistatina C não foi encontrada no dialisato quando pesquisada. Mais interessante ainda foram as variações do aumento da cistatina C em relação à diurese residual desses pacientes. A elevação média da cistatina C foi de 31,5% em pacientes com diurese residual acima de 500mL/dia, de 16,5% em pacientes com diurese entre 50 e 500mL/dia e de 31,6% quando a diurese estava ausente ou inferior a 50mL/dia. Os autores ainda não encontraram nenhuma explicação lógica para estes achados.

## CONCLUSÃO

O *clearance* de ureia para medir a taxa de filtração glomerular foi abandonado pela imprecisão e o de inulina pela dificuldade de realização, pelo preço e por não ser tão preciso quanto se pensava.

O *clearance* de creatinina, apesar de suas limitações, ainda é realizado no seguimento dos renais crônicos e em sua indicação para iniciar uma terapia renal substitutiva.

A utilização de cistatina C para avaliar a taxa de filtração glomerular foi iniciada em 1985, sendo considerada, por vários autores, um marcador mais eficaz do que o *clearance* de creatinina.

Existem poucas publicações de seu estudo em portadores de doença renal crônica. Dosamos a cistatina C, a ureia e a creatinina em portadores de doença renal crônica antes e depois de uma sessão de hemodiálise. Como era de se esperar, a ureia e a creatinina diminuam, sendo a segunda 22,2% mais que a primeira. A cistatina C, ao contrário, aumentou 22,1%, e este aumento não foi somente por hemoconcentração. Por motivos ainda ignorados, o aumento da cistatina C foi quase duas vezes maior em pacientes com diurese acima de 500mL/dia e com diurese inferior a 50mL/dia em relação àqueles com diurese entre 50 e 500mL/dia.

Há necessidade de se repetir estes exames com maior número de pacientes para tentar entender o real significado deste achado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Israni AK, Kasiske BL. Laboratory assesment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy. In: Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's the Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, vol 1, pp 724-756.



2. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 45: 97-101.
3. Smith HW (ed). *The Kidney. Structure and Function in Health and Disease*. Oxford University Press: New York, 1951, pp 39-62, 109-113, 182-193,
4. Pitts RF. A renal reabsorptive mechanism in the dog common to glycine and creatine. *Am J Physiol* 1943; 140: 156-167.
5. Pitts RF. A comparison of the renal reabsorptive process for several amino acids. *Am J Physiol* 1944; 140: 535-541.
6. Parfentjev LA, Perlzweig WA. The composition of the urine of white mice. *J Biol Chem* 1933; 100: 551-555.
7. Hunter A (ed). *Creatine and Creatinine*. Longmans, Green and Co: London, 1928.
8. Dominguez R, Pomerene E. Recovery of creatinine after ingestion and after intravenous injection in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1945; 58: 26-29.
9. Rehberg PB. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447-460.
10. Ambard L, Weil A. The biochemistry of urea. *J Physiol Pathol* 1912; 14: 753-777.
11. Austin JH, Stillman E, Van Slyke DD. Factors governing the excretion rate of urea. *J Biol Chem* 1921; 46: 91-101.
12. Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion: II. Relationship between urine volume and rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Invest* 1929; 6: 427-465.
13. Addis T. The renal lesion in Bright's disease. *Am J Med Sci* 1928; 176: 613-617.
14. Bright R. Original papers on renal disease. In: Osman AA (ed). *Renal Disease*. Oxford University Press: London, 1937.
15. Jolliffe N, Smith HW. The excretion of urine in the dog. II. The urea and creatinine clearance on cracker meal diet. *Am J Physiol* 1931; 99: 101-107.
16. Miller BF, Dubos R. Determination by a specific, enzymatic method of the creatinine content of blood and urine from normal and nephritic individuals. *J Biol Chem* 1937; 121: 457-469.
17. Shannon JA. The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest* 1935; 14: 403-410.
18. Shemesh O, Goldbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
19. Roubenoff R, Drew H, Moyer M *et al*. Oral cimetidine improves the accuracy and precision of creatinine clearance in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 501-506.
20. Mandel EE, Jones FL, Willis MJ, Cargill WH. Renal excretion of creatinine and inulin in man. *J Lab Clin Med* 1953; 42: 621-637.
21. Miller BF, Leaf A, Mamby AR, Miller Z. Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney. *J Clin Invest* 1952; 31: 309-313.
22. Cruz J. *Influência Postural na Excreção Urinária Hidro-Eletrólítica e Ácido-Básica em Hipertensos Essenciais*, Tese de Livre-Docência, Universidade de Mogi das Cruzes: Mogi das Cruzes, 1977.
23. Cruz J, Cruz HMM, Kesrouani S *et al*. Variações da creatinina e do clearance de creatinina com a posição do corpo (abstract). *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl 3): 168.
24. Miller BF, Winkler AN. The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest* 1938; 17: 31-40.
25. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 243-250.
26. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER *et al*. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 297-304.
27. Elin RL. Appendix. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 2983-2995.
28. Morgan DB, Dillon S, Payne RB. The assessment of glomerular function: creatinine clearance or plasma creatinine? *Postgrad Med J* 1978; 54: 302-310.
29. Pecoits-Filho R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3 Supl 1): 4-5.
30. Bregman R. Prevenção da progressão da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3 Supl 1): 11-14.
31. Barretti P. Indicações, escolha do método e preparo do paciente para a terapia renal substitutiva. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3 Supl 1): 47-49.
32. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases, Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1-S266.
33. Peterson JC, Adler S, Burkart JM *et al*. For the MDRD Study Group. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
34. Pereira AB, Nishida SK, Silva MS. A situação atual da avaliação da função renal. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 9*, Sarvier: São Paulo, 2006, pp 91-98.
35. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Section I: Measurement of renal function, when refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 7): 7-15.
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
37. [e-legis.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22875&mode](http://e-legis.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22875&mode)
38. Richards AN, Westfall BB, Borr PA. Renal excretion of inulin, creatinine, and xylose in normal dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1934; 32: 73
39. Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjex EGWM *et al*. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney Int* 1994; 46: 252-259.
40. Schnurr E, Lahme W, Kuppers H. Measurement of renal clearance of inulin and PAH in the steady state without urine collection. *Clin Nephrol* 1980; 13: 26-29.
41. Fried LF. Creatinine and cystatin C: what are the values? *Kidney Int* 2009; 75: 579-580.
42. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH *et al*. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.
43. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A *et al*. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294.
44. Turk V, Bode W. The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases. *FEBS Lett* 1991; 285: 213-219.
45. Kaseda R, Iino N, Hosojima M *et al*. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 1130-1134.
46. Stevens LA, Schmid CH, Greene T *et al*. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652-660.
47. Bokencamp A, Domanetzki M, Zinck R *et al*. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 125-129.
48. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA *et al*. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 385-394.
49. Balik M, Jabor A, Waldauf P *et al*. Cystatin C as a marker of residual renal function during continuous hemodiafiltration. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 14-19.
50. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38(Suppl 1): S20-S27.
51. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121-128.
52. Hoek FJ, Korevaar JC, Dekker FW *et al*. Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1633-1638.
53. Le Bricon T, Therivet E, Benlakehal M *et al*. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 1999; 45: 2243-2249.
54. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B *et al*. Cystatin-C based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 70: 204-210.
55. Teixeira JEC, Cruz J, Gomes RA *et al*. Serum cystatin C levels in chronic renal disease before and after one session of hemodialysis (abstract). World Congress of Nephrology, Milan, International Society of Nephrology, 2009.

## TRATAMENTO DAS PERITONITES EM DIÁLISE PERITONEAL

Pasqual Barretti

Jacqueline Costa Teixeira Caramori



### INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e os resultados clínicos da diálise peritoneal, historicamente, têm sido comprometidos pelas peritonites, cuja incidência, no entanto, tem diminuído substancialmente desde o início do uso clínico da diálise peritoneal, em decorrência da incorporação tecnológica, particularmente nos sistemas de conexão das bolsas utilizadas para o procedimento<sup>1</sup>.

A diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) foi introduzida na América Latina entre o final dos anos 1970 e início dos anos 1980, observando-se, desde então, importante queda da incidência de peritonites<sup>2</sup>. Riella *et al*<sup>3</sup>, analisando os primeiros cinco anos de CAPD no centro brasileiro pioneiro nessa modalidade, relataram incidência de 3,54 episódios por paciente por ano (ep/pac/ano), sendo que recentemente esse grupo publicou análise relativa a 25 anos de diálise peritoneal no mesmo centro, com incidência de 0,74ep/pac/ano<sup>4</sup>.

Autores latino-americanos, que analisaram a incidência de peritonites ao longo do tempo, mostraram redução concomitante com a incorporação de novos e mais seguros sistemas de conexão, de modo semelhante ao relatado em países desenvolvidos<sup>2</sup>. Assim, Monteon *et al*<sup>5</sup> relataram, em estudo prospectivo mexicano, incidências de 2, 1 e 0,48ep/pac/ano para os sistemas *standard*, Y e de bolsa gêmeas, respectivamente. No Serviço de Diálise da UNIFESP, São Paulo, a substituição do sistema Y para o de bolsas gêmeas, em 1997, associou-se com a redução de 0,86 para 0,49ep/pac/ano na incidência dessa complicação<sup>6</sup>. Relatos recentes mostram taxas ainda menores em países como o Chile<sup>7</sup> e em estudo de coorte brasileiro (BRAZPD), com mais de 6.000 pacientes<sup>8</sup>.

A despeito do avanço tecnológico e da substancial queda na incidência das peritonites, estas se mantêm

como a principal complicação da diálise peritoneal. Barretti *et al*<sup>9</sup>, recentemente, em revisão sobre as peritonites na América Latina, relataram ser esta complicação causa frequente de hospitalização e invariavelmente a causa mais comum de falência do tratamento por diálise peritoneal, nessa região. Davenport<sup>9</sup>, recentemente, em estudo que auditou 12 unidades em Londres, mostrou que a peritonite continua sendo a causa mais comum de falência da técnica de diálise peritoneal. Dados iniciais do estudo BRAZPD mostraram que, não se incluindo o óbito na análise, as peritonites são a principal causa de saída do paciente do método de diálise peritoneal, o que corresponde a 23% desses casos<sup>8</sup>.

As infecções peritoneais, ainda, associam-se fortemente à mortalidade dos pacientes em diálise peritoneal. De acordo com Cueto-Manzano *et al*<sup>10</sup>, pacientes com incidência de peritonite menor que 1ep/pac/ano tiveram maior probabilidade de sobreviver em 12 anos do que aqueles com incidências maiores. No centro brasileiro pioneiro em diálise peritoneal, em 25 anos, a peritonite foi a segunda causa de óbito, responsável por 16% dos eventos fatais<sup>4</sup>.

As peritonites em diálise peritoneal, classicamente, evoluem para melhora clínica nas primeiras 96 horas e para cura sem outras complicações em cerca de 50 a 65% dos casos<sup>11</sup>. Tal evolução, entretanto, é fortemente influenciada pelas características do agente causal. Cerca de 50% dos episódios por *Staphylococcus aureus* e a grande maioria daqueles causados por bactérias Gram-negativas, em especial a *Pseudomonas aeruginosa*, cursam com infecção persistente e elevada taxa de falência do método<sup>11</sup>. Por sua vez, infecções por estafilococos coagulase-negativa, em geral, apresentam curso benigno, com poucas intercorrências<sup>11</sup>.

Nos últimos anos, os cocos Gram-positivos, em especial o *Staphylococcus aureus*, têm perdido as primeiras posições como agentes causais das peritonites em diálise peritoneal<sup>12,13</sup>. Além dos avanços nas técnicas de conexão, o uso rotineiro da mupirocina no local de saída do cateter peritoneal, possivelmente, tem contribuído para essa condição<sup>13</sup>. Por sua vez, a incidência de peritonites causadas por bastonetes Gram-negativos tem-se mantido estável<sup>13</sup>, sendo que alguns autores têm relatado que os germes gram-negativos são atualmente as etiologias mais frequentes das infecções peritoneais<sup>2,12</sup>. Ao lado das alterações na prevalência dos agentes causais, elevação gradual na proporção estafilococos coagulase-negativa metiliclorresistentes e na frequência de espécies de Gram-negativos resistentes aos antibióticos comumente utilizados tem sido observada<sup>2,14,15</sup>.

A escolha do esquema antimicrobiano para o tratamento inicial é condição fundamental para o curso clínico e desfecho dos episódios de peritonite e historicamente têm-se baseado nas recomendações da *International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD), sendo que entre 1989 e 2005 cinco documentos foram publicados. Segundo essas recomendações, invariavelmente, o tratamento inicial das peritonites deve basear-se em associações de drogas para cobertura de cocos Gram-positivos e bastonetes Gram-negativos, com recomendações quanto à classe dos antimicrobianos que variaram nas diferentes publicações<sup>16</sup>.

As condições citadas que denotam mudanças das características microbiológicas dos agentes causais, ao lado de aparente agravamento do curso clínico dessas infecções, impõem desafios para os nefrologistas no que tange à escolha do tratamento das peritonites em diálise peritoneal. A presente revisão se pauta na análise dos resultados obtidos com o emprego dos esquemas de tratamento propostos pelas diferentes recomendações da ISPD, em estudos recentes de grande relevância, bem como na experiência latino-americana e na própria do nosso centro, e pretende contribuir para a prática diária e para a superação desses desafios.

## TRATAMENTO DAS PERITONITES EM DIÁLISE PERITONEAL – HISTÓRICO

Inicialmente, os esquemas antimicrobianos utilizados para o tratamento das peritonites de pacientes dialisados baseavam-se na experiência com as peritonites cirúrgicas, sendo comuns publicações sobre a utilização da lavagem da cavidade peritoneal como método terapêutico. Estudos subsequentes acerca da estabilidade de agentes antimicrobianos nas soluções dialíticas e estudos farmacocinéticos<sup>15</sup> relativos ao uso intraperitoneal dessas drogas trouxeram importantes subsídios para a elaboração da primeira tentativa de padronização do tratamento das peritonites em CAPD, em 1987<sup>17,18</sup>.

Em 1989, foi publicado o 1º Relatório do *The Ad Hoc Committee on Peritonite Management*, coordenado

por Keane *et al*<sup>19</sup>, que propuseram para o tratamento inicial das peritonites a utilização de uma cefalosporina da primeira geração ou da vancomicina em associação com um aminoglicosídeo, todos por via intraperitoneal e em esquemas contínuos. O mesmo grupo, ampliado por especialistas de vários países, propôs, em 1993<sup>20</sup>, a utilização da vancomicina em única semanal em associação com um aminoglicosídeo, em dose única diária, ambos por via intraperitoneal, ou ainda a utilização da vancomicina juntamente com uma cefalosporina da terceira geração em uso contínuo por via intraperitoneal. Essas recomendações tomavam por base a validação, a partir de estudos clínicos e farmacocinéticos do uso intermitente da vancomicina<sup>21</sup> e dos aminoglicosídeos a intervalos de 24 horas<sup>22</sup>.

O 3º Relatório do *The Ad Hoc Committee on Peritonitis Management*<sup>23</sup>, publicado em 1996, tomando-se por base a emergência de espécies de enterococos resistentes à vancomicina<sup>24</sup> e a possibilidade de transferência do gene de resistência para o *Staphylococcus aureus*, propôs a não utilização da vancomicina no tratamento inicial das peritonites. A associação entre uma cefalosporina da primeira geração em associação com um aminoglicosídeo, ambos em dose única diária por via intraperitoneal, tornou-se o esquema recomendado para o tratamento empírico das peritonites em CAPD. Esta abordagem ganhou maior ênfase com o surgimento de cepas de *S. aureus*, com sensibilidade intermediária à vancomicina<sup>25</sup>.

Em 1999, Shemin *et al*<sup>26</sup> relataram o seguimento de quatro anos de 72 pacientes em CAPD, divididos em três grupos, o primeiro composto de pacientes que não apresentaram peritonites ou uso de antibióticos; o segundo por aqueles que apresentaram peritonites e não receberam aminoglicosídeos; e o terceiro por pacientes que receberam aminoglicosídeos por via intravenosa ou intraperitoneal. Os pacientes deste grupo apresentaram declínio mais rápido da depuração da creatinina endógena e do volume urinário do que os demais. O risco de nefrotoxicidade pelos aminoglicosídeos foi considerado pelo grupo de especialistas que compuseram o 4º relatório, que propôs a utilização da ceftazidima, em substituição aos aminoglicosídeos, para a terapia inicial das peritonites<sup>27</sup>, que desse modo seria baseada na utilização simultânea de uma cefalosporina da primeira geração associada a uma da terceira geração. Estudos prospectivos e controlados posteriores não confirmaram o risco de nefrotoxicidade com o uso de aminoglicosídeos pela via intraperitoneal no tratamento das peritonites<sup>28,29</sup>.

Finalmente, em 2005 foi publicado o 5º documento<sup>16</sup>, relatando diferentes opções para o manuseio terapêutico das peritonites em diálise peritoneal, recomendando, no entanto, que o conhecimento e a monitorização das características locais da etiologia e a sensibilidade dos micro-organismos devem ser aspectos a ser implementados e estimulados em cada centro e constituir a base para o estabelecimento do protocolo inicial de tratamento. Esse documento propõe ainda alteração na terminologia das peritonites, como expresso no quadro 62.1.



**Quadro 62.1** – Terminologia da peritonite adaptada das recomendações da International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) de 2005<sup>16</sup>.

**Recorrência** – reaparecimento dos sintomas nas primeiras quatro semanas após o término da terapia antimicrobiana de um episódio prévio, mas como um micro-organismo diferente

**Recidiva** – reaparecimento dos sintomas nas primeiras quatro semanas após o término da terapia antimicrobiana de um episódio prévio, causado pelo mesmo micro-organismo ou com cultura negativa

**Repetição** – reaparecimento dos sintomas após quatro semanas do término da terapia antimicrobiana de um episódio prévio, causado pelo mesmo micro-organismo ou com cultura negativa

**Peritonite refratária** – ausência de clareamento do efluente peritoneal cinco dias após antibioticoterapia apropriada

### RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO, ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL E PROFILAXIA DAS PERITONITES EM DIÁLISE PERITONEAL

A suspeita clínica de peritonite deve ser feita sempre que o paciente apresenta efluente peritoneal turvo e é confirmada pelo achado de hiperclularidade do efluente, assim considerada se há mais que 100 células/ $\mu$ L com pelo menos 50% de polimorfonucleares. A peritonite deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os pa-

cientes com dor abdominal, mesmo se o efluente peritoneal for claro. Para pacientes em diálise peritoneal automatizada com tempo de permanência curto, a presença de efluente com menor quantidade de células e predomínio de polimorfonucleares pode ser compatível com peritonite<sup>16</sup>. O exame microscópico direto com coloração de Gram deve ser sempre realizado e a presença de leveduras neste exame é suficiente para se firmar o diagnóstico de peritonite fúngica. A cultura do sedimento após centrifugação de 50mL do líquido peritoneal deve ser procedimento de rotina para a identificação do organismo causal<sup>16</sup>, associando-se a altas taxas de positividade<sup>30</sup>. Efluente turvo pode acompanhar-se de eosinofilia do efluente, o que tende à resolução espontânea, porém não afasta a hipótese de infecção bacteriana<sup>16,31</sup>.

Após o diagnóstico de peritonite, antibioticoterapia com cobertura para germes Gram-positivos e Gram-negativos deve ser prontamente iniciada, sendo a via intraperitoneal a preferencial, podendo-se optar por regimes intermitentes ou contínuos<sup>16</sup>. A escolha do antibiótico em cada centro deve basear-se no perfil etiológico e de sensibilidade bacteriana *in vitro* local<sup>16</sup>. Em geral, uma cefalosporina da primeira geração ou vancomicina para cobertura de Gram-positivos em associação com um aminoglicosídeo ou ceftazidima são preconizados<sup>16</sup>, sendo que recomendações sobre drogas específicas e suas dosagens são encontradas no quadro 62.2. Um vez conhecidas a etiologia e a sensibilidade *in vitro*, o regime antibiótico deve ser ajustado. Para episódios com cultu-

**Quadro 62.2** – Recomendações para dosagens dos antibióticos para as peritonites em pacientes em diálise peritoneal<sup>16</sup>.

Regime intermitente (por troca, uma vez ao dia)	Regime contínuo (mg/L, todas as trocas)	
	Ataque	Manutenção
CAPD		
Amicacina 2mg/kg	25	12
Gentamicina 0,6mg/kg	8	4
Cefazolina 15mg/kg	500	125
Cefalotina 15mg/kg	500	125
Cefepima 1g	500	125
Ceftazidima 1.000-1.500mg	500	125
Ampicilina não recomendada	–	125
Ciprofloxacino não recomendado	50	25
Vancomicina 15-30mg/kg a cada 5-7 dias	1.000	25
Aztreonam não recomendado	1.000	250
Imipenem/cilistatina 1g 2 vezes ao dia	500	200
Fluconazol 200mg		
<b>DPA</b>		
Vancomicina: dose de ataque de 30mg/kg, IP, no ciclo longo, e 15mg/kg, IP, no ciclo longo, a cada 3-5 dias		
Cefazolina 20mg/kg/dia, IP, no ciclo longo		
Gentamicina: dose de ataque de 1,5mg/kg, IP, no ciclo longo, e 0,5mg/kg/dia, IP, no ciclo longo		
Cefepima 1g/dia, IP, no ciclo longo		
Fluconazol 200mg/dia, IP		

CAPD = diálise peritoneal ambulatorial contínua; DPA = diálise peritoneal automatizada; IP = via intraperitoneal.

Obs.: Nos pacientes com função renal residual a dose deve ser aumentada em 25%.

ra negativa, o protocolo inicial deve ser mantido<sup>16</sup>. A vancomicina deve necessariamente ser prescrita para as infecções por agentes oxacilinorresistentes<sup>16</sup>. A duração mínima de tratamento é de 14 dias quando o agente causal é estafilococo coagulase-negativa ou a cultura é negativa, e 21 dias para as demais<sup>16</sup>.

A remoção do cateter peritoneal deve ser indicada para todos os casos de peritonite fúngica, recidivas e peritonites refratárias e naqueles em nos quais há infecção concomitante do óstio de saída ou do túnel do cateter pelo mesmo agente da peritonite<sup>16</sup>. A remoção e a reinserção simultânea do cateter de diálise é possível em casos de recidiva, após esclarecimento do efluente, sob cobertura antibiótica, e nos casos de infecções isoladas do óstio de saída ou do túnel. Para episódios refratários, este procedimento não é indicado durante duas a três semanas deve ser observado até o implante de um novo cateter<sup>16</sup>.

Algumas recomendações são específicas para determinadas etiologias. Assim, para as peritonites por enterococos, a ampicilina por via intraperitoneal de modo contínuo associada com um aminoglicosídeo é o tratamento de escolha<sup>16</sup>. Por sua vez, as peritonites por espécies de *Pseudomonas* requerem a utilização de dois agentes antipseudomonas<sup>16</sup>, recomendação que deve ser enfatizada, particularmente após a publicação australiana recente da maior série mundial de infecções peritoneais por esses agentes, com 191 episódios<sup>32</sup>. Segundo esse estudo, episódios tratados com pelo menos dois agentes antipseudomonas em combinação foram significativamente associados a menor risco de transferência permanente para hemodiálise, ainda que não houvesse diferenças na evolução do episódio quanto aos desfechos recidiva, hospitalização e remoção do cateter<sup>32</sup>. Para peritonites polimicrobianas, se mais de uma enterobactéria ou um anaeróbio é identificado, avaliação cirúrgica e início de antibioticoterapia venosa com metronidazol associado à ampicilina mais um aminoglicosídeo ou ceftazidima devem ser realizados de modo imediato. Episódios por mais de um germe Gram-positivo pode ser tratado apenas com antibióticos<sup>16</sup>. Peritonites fúngicas requerem, além da remoção imediata do cateter, terapia com antifúngicos como o fluconazol ou anfotericina B em associação com flucitosina, até o resultado dos testes microbiológicos<sup>16</sup>. Entretanto, em função da não disponibilidade da flucitosina em nosso meio, as opções recaem sobre o fluconazol, por pelo menos 10 dias após a retirada do cateter. Peritonite por micobactéria deve ser suspeitada em casos com cultura negativa e persistência dos sinais e sintomas, a despeito da antibioticoterapia<sup>16</sup>. O tratamento dessas infecções faz-se pelo uso de quatro drogas: pirazinamida, ofloxacino, rifampicina e isoniazida, as duas primeiras durante três meses, e as demais, durante um ano<sup>16</sup>.

Medidas de caráter profilático têm-se associado à redução da incidência de peritonites, como o uso de rotina e diário de mupirocina ou de gentamicina no local de saída do cateter. Inúmeras publicações mostram de modo inequívoco que a utilização de mupirocina reduz a incidência de peritonites por Gram-positivos, particu-

larmente o *Staphylococcus aureus*<sup>13</sup>, enquanto evidências recentes mostram que o emprego de gentamicina reduz a incidência de episódios por Gram-positivos e por Gram-negativos. Outras condutas têm sido recomendadas, como a utilização de dose única de antibiótico (em geral uma cefalosporina da primeira geração) durante o implante do cateter peritoneal, a prescrição de ciclo de dois dias de antibióticos nos casos de suposta contaminação do sistema de diálise e ainda o uso de dose oral única de amoxicilina previamente a extrações dentárias e de ampicilina associada a um aminoglicosídeo anteriormente a procedimentos invasivos como colonoscopias<sup>16</sup>. Nistatina oral durante antibioticoterapia prolongada deve ser empregada em centros com alta incidência de peritonites fúngicas<sup>16</sup>.

## RESULTADOS TERAPÊUTICOS

### ASSOCIAÇÕES ENTRE VANCOMICINA E AMINOGLICOSÍDEO

Entre janeiro de 1985 e junho de 2000, o emprego de associações entre vancomicina e aminoglicosídeos, para o tratamento inicial das peritonites em CAPD, foi descrito em 23 trabalhos publicados em periódicos indexados à base Pubmed<sup>17</sup>, correspondendo a mais de 1.300 episódios tratados. A associação entre vancomicina e gentamicina foi o esquema usado em maior número de vezes, seguido pela associação vancomicina e netilmicina e vancomicina e tobramicina. Porcentagens de cura acima de 80% foram relatadas na quase totalidade das séries, sendo que naquela com maior número de episódios consecutivos, em um total de 241, Chardwick *et al*<sup>4</sup> relataram 86% de cura com a utilização de vancomicina associada à netilmicina.

No período correspondente a julho de 2000 e novembro de 2009, em outros cinco estudos que relataram o uso dessa associação, totalizando 809 episódios de peritonite, obteve-se cura em 76,5% dos casos<sup>35-39</sup>.

### ASSOCIAÇÕES ENTRE VANCOMICINA E CEFALOSPORINA DA TERCEIRA GERAÇÃO

Vancomicina em associação com ceftazidima foi o esquema utilizado em seis séries publicadas entre 1985 e 2000<sup>17</sup>, em um total de 302 casos tratados, com 90,7% de cura. No estudo com maior número de casos, Beaman *et al*<sup>40</sup>, em 1989, obtiveram 92% de cura em 102 episódios. Entre esse período e os dias atuais, o uso desse protocolo foi pouco relatado. Em estudo avaliando a experiência em um único centro de Londres, Blunden *et al*<sup>41</sup> relataram seu uso em 123 episódios de peritonite entre 2002 e 2005, entre os quais houve 67,4% de casos curados.

### ASSOCIAÇÕES ENTRE CEFALOSPORINA DA PRIMEIRA GERAÇÃO E AMINOGLICOSÍDEO

Entre 1985 e 1990, compreendendo o período do 1º Relatório do *The Ad Hoc Committee on Peritonitis Management* em seis séries publicadas, totalizando 204 episódios de peritonite em CAPD, observaram-se porcentagens de cura acima de 80%, com a utilização de uma



cefalosporina da primeira geração, em geral cefazolina em associação com um aminoglicosídeo<sup>17</sup>, predominantemente a gentamicina.

Entre a publicação do 3º Relatório do *The Ad Hoc Committee on Peritonitis Management*<sup>23</sup>, em 1996, e sua 4ª versão, em 2000<sup>27</sup>, os resultados obtidos com este tipo de associação foram relatados em outras seis publicações<sup>35,42-46</sup>, com porcentagem média de cura acima de 75% em cinco vezes, sendo que, em nosso Serviço<sup>47</sup>, 34 episódios foram tratados com a associação entre cefazolina e amicacina, com cura em apenas 55% dos casos.

Após junho de 2000, cinco publicações<sup>29,35,37,48,49</sup> mostraram em 219 casos porcentagem de cura média de 75% com variação de 49 a 85%. Em três outros estudos, realizados em países latino-americanos, observaram-se diferenças importantes quanto à resolução das peritonites tratadas com a associação entre cefalosporina da primeira geração e aminoglicosídeo, com 69% de casos curados no Uruguai<sup>49</sup>, 78% em Curitiba<sup>4</sup> e somente 44,1% em nosso centro<sup>50</sup>. Nos dois estudos realizados em nosso Serviço, a resistência à oxacilina foi observada em mais de 50% das linhagens de estafilococos coagulase-negativa, o que pode explicar a baixa porcentagem de cura e permite sugerir que as diferenças encontradas nos estudos, quanto a resposta clínica ao tratamento da peritonite, estejam associadas à resistência bacteriana. Resultados iniciais de estudos em desenvolvimento em nosso centro mostraram que episódios causados por cocos Gram-positivos sensíveis à oxacilina têm cerca de 80 vezes maior probabilidade de resolução em relação aos causados por espécies resistentes.

#### ASSOCIAÇÃO ENTRE CEFALOSPORINAS DA PRIMEIRA E TERCEIRA GERAÇÕES

Associação entre cefazolina e ceftazidima, que toma por base as recomendações do 4º Relatório do *The Ad Hoc Committee on Peritonitis Management*, foi relatada apenas em quatro estudos com pequeno número de pacientes<sup>29,51-53</sup> e em estudo do nosso centro<sup>50</sup>, que totalizam em conjunto 235 episódios e porcentagem média de cura de 67%, com variação entre 45,9 e 90%, esta referente a 50 casos em pacientes pediátricos, em estudo publicado em 2001. Em dois estudos de Hong Kong<sup>29,53</sup>, publicados em 2004 e 2005, houve cura em 49 e 64,7% dos casos, enquanto no estudo brasileiro de Silva *et al*<sup>4</sup>, referente a 2002 e 2003, a porcentagem de cura foi de 83%, o que difere dos dados do nosso centro<sup>50</sup> de 2004 a 2008, no qual apenas 45,9% dos casos apresentaram cura. Possivelmente, diferenças quanto ao perfil de resistência bacteriana pode explicar a variação na resposta clínica. Cumpre salientar que em três dos estudos, nos quais este protocolo foi comparado com a associação entre cefalosporina da primeira geração e aminoglicosídeo, não se observaram diferenças quanto à resposta clínica<sup>29,50,52</sup>.

#### TRATAMENTO DAS PERITONITES EM DIÁLISE PERITONEAL – REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Revisão sistemática dos estudos randomizados e controlados sobre o tratamento de peritonites relacionadas à

diálise peritoneal foi recentemente publicado por Wiggins *et al*<sup>55</sup>, englobando 36 trabalhos entre 1985 e 2006. Os resultados não mostraram superioridade de nenhuma classe de antimicrobiano e respostas equivalentes foram observadas entre os regimes intermitentes e contínuos. Quanto à via de administração, um estudo mostrou vantagem da via intraperitoneal sobre a intravenosa. Para recidivas, a remoção e a substituição simultâneas do cateter de diálise peritoneal foram superiores à uroquinase quanto ao risco de falência do método. Também, não se observaram vantagens no uso de lavagem peritoneal de 24 horas, se comparada à não utilização dessa medida.

#### EVOLUÇÃO DO PERFIL ETIOLÓGICO E DA SENSIBILIDADE *IN VITRO* DOS MICRO-ORGANISMOS CAUSAIS DAS PERITONITES NA AMÉRICA LATINA

Como mencionado anteriormente, mudanças das características dos agentes causais e de sua sensibilidade *in vitro* têm sido mundialmente relatadas<sup>1,14</sup>, em geral observando-se drástica redução da proporção de episódios por cocos Gram-positivos, particularmente os *Staphylococcus aureus*, e crescimento na porcentagem de estafilococos coagulase-negativa resistentes à metilicina e à oxacilina.

Dados latino-americanos dos anos 1990 mostravam invariavelmente predominância do *Staphylococcus aureus* como a etiologia mais frequente das peritonites em diálise peritoneal<sup>2</sup>; todavia, alterações no espectro das etiologias foram relatadas ao longo do tempo, com redução da incidência de episódios por *Staphylococcus aureus* e aumento da proporção de casos por estafilococos coagulase-negativa e bacilos Gram-negativos<sup>2,4</sup>. Estudo em desenvolvimento em nosso centro, comparando os períodos de janeiro de 1998 a agosto de 2001, setembro de 2001 a abril de 2005 e maio de 2005 a dezembro de 2008, mostrou dramática redução na proporção de episódios por *Staphylococcus aureus* entre o primeiro e o terceiro períodos, de 23,5 para 6,3%, assim como de sua incidência de 0,23 para 0,04ep/pac/ano. Esta evolução foi concomitante com o aumento da proporção de casos por estafilococos coagulase-negativa de 24,8 para 27,6% e por Gram-negativos de 20,9 para 26,6% e foi claramente associada ao emprego de rotina da mupirocina no local de saída do cateter de diálise peritoneal.

Atualmente em países da região do Mercosul, como Argentina<sup>30</sup> e Uruguai<sup>39</sup>, os estafilococos coagulase-negativa são os agentes mais frequentes das peritonites, porém no Brasil o *Staphylococcus aureus* permanece como a primeira etiologia, como observado nos resultados iniciais do estudo BRAZPD<sup>8</sup>. Ainda que explicações como a alta prevalência de carreadores nasais de *Staphylococcus aureus* e as condições climáticas de regiões quentes tenham sido consideradas<sup>2</sup>, a baixa porcentagem de utilização de mupirocina no Brasil é possivelmente a principal razão para a predominância do *Staphylococcus aureus*.

Porcentagem elevada de culturas negativas tem sido observada em países como Brasil<sup>8</sup> e Uruguai<sup>39</sup>, o primei-



ro com 39%, e o segundo, com 25%. Possivelmente, problemas na técnica de coleta do dialisato para cultura pode explicar esse achado, desde que centros que adotam rotineiramente as recomendações da ISPD apresentam menores taxas de cultura negativa. Na Argentina<sup>30</sup>, em hospital universitário, no qual as recomendações para coleta e processamento do dialisato são estritamente seguidas, a frequência de peritonites com cultura negativa foi de 3,2% usando a técnica de centrifugação e a coleta de volumes maiores.

A resistência bacteriana é um aspecto crucial na América Latina, em países como Brasil, Argentina e Uruguai, de modo semelhante a outras regiões do mundo, particularmente em relação ao aumento da resistência dos estafilococos coagulase-negativa à oxacilina. Em nosso centro, a porcentagem de linhagens resistentes aumentou de 46,6 para 70% em nosso centro, do biênio 2004-2006 para 2006-2008 (dados não publicados), enquanto dados da Argentina<sup>30</sup> e Uruguai<sup>39</sup> mostram taxas de 57,7% e 66,7%, respectivamente, em anos recentes. Acerca da sensibilidade dos bacilos Gram-negativos, análise de dois períodos consecutivos (janeiro de 1998 a junho de 2002 e julho de 2002 a janeiro de 2007) em nosso centro<sup>15</sup>, mostrou não ter ocorrido variação na sensibilidade *in vitro* para gentamicina, ceftazidima, cefepima, ofloxacino e imipenem no grupo das enterobactérias, enquanto entre os bacilos não fermentadores houve dramático aumento na resistência à ceftazidima e cefepima, particularmente para a *Pseudomonas aeruginosa*. Estes achados suportam a hipótese de que a baixa porcentagem de cura observada em nosso centro com protocolos que utilizaram tanto a cefazolina quanto os que utilizaram a ceftazidima, foi associada à resistência bacteriana.

## COMENTÁRIOS

A escolha do tratamento inicial das peritonites em diálise peritoneal é, sem dúvida, um desafio dos mais relevantes, o que fica claro a partir da análise conjunta dos dados apresentados. Fica também constatada a procedência das recomendações do último relatório da ISPD, acerca do tratamento dessas infecções, particularmente pelas mudanças observadas ao longo dos anos, no espectro de agentes etiológicos e no agravamento do seu perfil de sensibilidade.

Ainda que o único estudo de revisão sistemática com meta-análise disponível<sup>54</sup> não tenha mostrado superioridade com uma classe específica de antimicrobianos, a revisão dos resultados terapêuticos com os protocolos propostos a partir das recomendações da ISPD permite algumas inferências sobre a opção a ser tomada na abordagem inicial do paciente com peritonite.

Associações entre vancomicina e aminoglicosídeo, propostas desde o 1º relatório do *The Ad Hoc Committee on Peritonitis Management*<sup>19</sup>, foram as mais utilizadas, com porcentagens de cura em geral acima de 75% e com pouca variação ao longo do tempo. Se considerarmos a quase não existência de resistência de cocos Gram-positivos à vancomicina e a menor queda de sensibilidade dos bacilos Gram-negativos aos aminoglicosídeos, se comparados às cefalosporinas da terceira geração, poderíamos sugerir o emprego dessa associação seria favorecido, pelo menos em parte, pelo menor impacto da resistência bacteriana. A partir das observações em nosso centro, que revelaram dramático aumento da prevalência de estafilococos coagulase-negativa oxacilino-resistentes e de bacilos Gram-negativos não fermentadores resistentes às cefalosporinas da terceira e quarta gerações<sup>15</sup>, voltamos a adotar, a partir de 2008, protocolo de tratamento inicial das peritonites em diálise peritoneal, com base na associação entre vancomicina e aminoglicosídeo. Autores argentinos, tomando por base a evolução da resistência bacteriana à oxacilina, propuseram, em publicação recente<sup>30</sup>, que as peritonites relacionadas à diálise peritoneal devessem ser inicialmente tratadas com o emprego de vancomicina para a cobertura de cocos Gram-positivos e se houvesse identificação de um agente sensível à oxacilina, pelos exames microbiológicos, a vancomicina seria descontinuada, com prescrição de uma cefalosporina da primeira geração.

Vancomicina em associação com ceftazidima foi relatada por poucos autores e, considerando os dados de resistência bacteriana à ceftazidima já mencionados, seu potencial para a indução de betalactamase e a aparente tendência a piores resultados nos episódios tratados nos anos recentes, em comparação às experiências iniciais, o uso clínico desse tipo de protocolo parece não se justificar. Associações entre cefalosporina da primeira geração e aminoglicosídeo teria a seu favor o não uso da vancomicina, reduzindo a exposição desta droga e a possibilidade de emergência de resistência bacteriana. No entanto, ainda que se tenha vasta experiência com sua prescrição e uso, este esquema é negativamente influenciado pela resistência crescente dos estafilococos coagulase-negativa à oxacilina, podendo, no entanto, ser empregado, como primeira escolha, em centros com baixa prevalência de estafilococos coagulase-negativa oxacilino-resistentes.

O esquema terapêutico baseado na associação entre duas cefalosporinas, da primeira e terceira geração, foi poucas vezes testado, com resultados variados. Potencialmente, é o protocolo que mais seria influenciado pelo crescimento da resistência bacteriana, tanto dos estafilococos coagulase-negativa à oxacilina, como dos Gram-negativos às cefalosporinas da terceira e quarta geração. Adicionalmente, estudo que mostrou inicialmente o risco aumentado de deterioração da função renal residual com o uso por via intraperitoneal, de aminoglicosídeo não teve seus resultados confirmados em trabalhos prospectivos posteriormente publicados<sup>28,29</sup>. Ademais, em todos os estudos que compararam este protocolo com a associação entre cefalosporina da primeira geração e aminoglicosídeo não mostraram diferenças na evolução clínica das peritonites, de modo que, aparentemente, os dados existentes não suportam sua indicação para o tratamento inicial das peritonites relacionadas à diálise peritoneal.

No América Latina e no Brasil, dificuldades adicionais para o tratamento das peritonites advêm da elevada proporção de episódios com cultura negativa, o que dificulta o monitoramento das etiologias e de seu perfil de sensibilidade, e desse modo o cumprimento das recomendações atuais para o estabelecimento, em cada centro, do protocolo mais adequado. Esforços devem ser dirigidos para a observação das técnicas de coleta e processamento do dialisato para cultura, como preconizado pelas recomendações da ISPD, com vista a melhorar a identificação dos agentes causais. No Brasil, ainda, devem ser envidados esforços para a incorporação na prática diária do uso de antimicrobianos tópicos como a mupirocina ou a gentamicina, como parte dos cuidados do local de saída do cateter de diálise peritoneal, para reduzir a incidência das peritonites por *Staphylococcus aureus*, agente associado a peritonites com curso clínico mais complicado, maiores taxas de falência do método de diálise e maior mortalidade<sup>55,56</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bazzato G, Landini S, Coli U *et al.* A new technique of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): double-bag system for freedom to the patient and significant reduction of peritonitis. *Clin Nephrol* 1980; 13: 251-254.
- Barretti P, Bastos KA, Dominguez J, Caramori JC. Peritonitis in Latin America. *Perit Dial Int* 2007; 27: 332-339.
- Riella MC, Marcos E, Cato J. Diálise peritoneal contínua ambulatorial (CAPD): experiência de 5 anos. *Rev Assoc Med Bras* 1987; 33: 15-20.
- Moraes TP, Pecoits-Filho R, Ribeiro SC *et al.* Peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center. *Perit Dial Int* 2009; 29: 492-498.
- Monteon D, Correa-Rotter R, Paniagua R *et al.* Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD: a randomized controlled trial. The Mexican Nephrology Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1998; 54: 2123-2128.
- Gonçalves EAP, Sardenberg LC, Ikeda MAJ *et al.* Impacto dos sistemas de conexão em CAPD sobre o risco de peritonite (abstract). *J Bras Nefrol* 1998; 20: S165.
- Ortiz A, Machuca E, Rablagliati R *et al.* Peritoneal dialysis-associated peritonitis: bacteriological and clinical outcomes (abstract). *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl 1): S10.
- Fernandes N, Bastos MG, Cassi HV *et al.* The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD): characterization of the cohort. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S145-S151.
- Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int* 2009; 29: 297-302.
- Cueto-Manzano AM, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int* 2001; 21: 148-153.
- Troiddle L, Gorban-Brennan N, Klinger A, Finkelstein F. Differing outcomes of gram-positive and gram-negative. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 623-628.
- Prasad N, Gupta A, Sharma RK *et al.* The spectrum of bacterial peritonitis in CAPD patients in a developing country: is it different? *Perit Dial Int* 2003; 23: 400-402.
- Piraino B, Bernardini J, Florio T, Fried L. Staphylococcus aureus prophylaxis and trends in gram-negative infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 456-459.
- Kim DK, Yoo TH, Ryu DR *et al.* Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit Dial Int* 2004; 24: 424-432.
- Barretti P, Pereira D, Brasil MA *et al.* Evolution of gram-negative bacilli susceptibility in peritoneal dialysis-related peritonitis in Brazil: a single center's experience over nine years. *Perit Dial Int* 2009; 29: 230-233.
- Piraino B, Bailie GR, Bernardini J *et al.* Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-131.
- Barretti P, Montelli AC, Cunha MLRS, Caramori JCT. Tratamento atual das peritonites em diálise peritoneal ambulatorial contínua. *J Bras Nefrol* 2001; 23: 114-120.
- Keane WF, Everett ED, Fine RN *et al.* CAPD related peritonitis management and antibiotic therapy recommendations. *Perit Dial Int* 1987; 7: 55-68.
- Keane WF, Everett ED, Fine RN *et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) peritonitis treatment recommendations: 1989 update. *Perit Dial Int* 1989; 9: 247-256.
- Keane WF, Everett ED, Fine RN *et al.* Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1993 update. *Perit Dial Int* 1993; 13: 14-28.
- Vargemzeis V, Pasadakis P, Thodis H *et al.* Vancomycin therapy for gram-positive peritonitis in patients on CAPD. *Adv Perit Dial Int* 1989; 5: 128-129.
- Vas SI. Single daily dose of aminoglycosides in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. *Perit Dial Int* 1993; 13(Suppl 2): S355-S356.
- Keane WF, Alexander SR, Bailie GR *et al.* Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. *Perit Dial Int* 1996; 16: 557-573.
- Jones RN, Sader HS, Erwin ME, Anderson SC. Emerging multiply resistant enterococci among clinical isolates. I. Prevalence data from 97 medical center surveillance study in the United States. Enterococcus Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21: 85-93.
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *JAMA* 1997; 278: 461-462.
- Shemin D, Maaz D, St Pierre D *et al.* Effect of aminoglycoside use on residual function in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 14-20.
- Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E *et al.* Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000; 20: 396-411.
- Baker RJ, Senior H, Clemenger M, Brown EA. Empirical aminoglycosides for peritonitis do not affect residual renal function. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 670-675.
- Lui SL, Cheng SW, Ng F *et al.* Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating CAPD peritonitis: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2005; 68: 2375-2380.
- Santoianni JE, Predari SC, Verón D *et al.* A 15 year-review of peritoneal dialysis-related peritonitis: microbiological trends and patterns of infection in a teaching hospital in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2008; 40: 17-23.
- Fontán MB, Rodríguez-Carmona A, Galed I *et al.* Incidence and significance of peritoneal eosinophilia during peritoneal dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 2003; 23: 460-464.
- Siva B, Hawley CM, McDonald SP *et al.* Pseudomonas peritonitis in Australia: predictors, treatment, and outcomes in 191 cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 957-964.
- Bernardini J, Bender F, Florio T *et al.* Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 539-545.
- Chardwick D, Turner K, Hair M *et al.* Outcome of peritonitis with intraperitoneal (IP) weekly vancomycin and daily IP netilmicin (abstract). *Perit Dial Int* 1995; 15(Suppl 1): S24.
- Kent JR, Almond MK. A survey of CAPD peritonitis management and outcomes in north and south Thames NHS regions (UK): Support for ISPD Guidelines. *Perit Dial Int* 2000; 20: 305-311.

36. Wong KM, Chan YH, Cheung CY *et al.* Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 127-131.
37. Khairullah Q, Provenzano R, Tayeb J *et al.* Comparison of vancomycin versus cefazolin as initial therapy for peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 339-344.
38. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier RA *et al.* Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2584-2591.
39. Gadola L, Orihuela L, Pérez D *et al.* Peritonitis in peritoneal dialysis patients in Uruguay. *Perit Dial Int* 2008; 28: 232-235.
40. Beaman M, Solaro L, McGonigle RJ *et al.* Vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Nephron* 1989; 51: 51-55.
41. Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan SL. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis-antibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1714-1719.
42. Gucek A, Bren AF, Hergouth V, Lindic J. Cefazolin and netilmicin versus vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 218-220.
43. Chan MK, Cheng IK, Ng WS. A randomized prospective trial of three different regimens of treatment of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 155-159.
44. Lai MN, Kao MT, Chen CC *et al.* Intraperitoneal once-daily dose of cefazolin and gentamicin for treating CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 87-89.
45. Lupo A, Rugiu C, Bernich P *et al.* A prospective, randomized trial of two antibiotic regimens in the treatment of peritonitis in CAPD patients: teicoplanin plus tobramycin versus cephalothin plus tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 729-732.
46. Vas S, Bragman J, Oreopoulos DG. Treatment in PD patients of peritonitis caused by Gram-positive organisms with single daily dose of antibiotics. *Perit Dial Int* 1997; 17: 91-93.
47. Onozato ML, Caramori JC, Barretti P. Initial treatment of CAPD peritonitis: poor response with association of cefazolin and amikacin. *Perit Dial Int* 1999; 19: 88-89.
48. Fielding RE, Clemenger M, Goldberg L, Brown EA. Treatment and outcome of peritonitis in automated peritoneal dialysis, using a once-daily cefazolin-based regimen. *Perit Dial Int* 2002; 22: 345-349.
49. Toussaint N, Mullins K, Snider J *et al.* Efficacy of a non-vancomycin-based peritoneal dialysis peritonitis protocol. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 142-146.
50. Barretti P, Martin LC, Gabriel DP *et al.* Cefazolina e amicacina versus cefazolina e ceftazidima no tratamento das peritonites em diálise peritoneal (abstract). *J Bras Nefrol* 2008; 30(Supl 3): S29.
51. Rusthoven E, Monnens LA, Schröder CH. Effective treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis with cefazolin and ceftazidime in children. *Perit Dial Int* 2001; 21: 386-389.
52. Silva MM, Pecoits-Filho R, Rocha CS *et al.* The recommendations from the International Society for Peritoneal Dialysis for Peritonitis Treatment: a single-center historical comparison. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 74-77.
53. Leung CB, Szeto CC, Chow KM *et al.* Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem/cilastatin monotherapy for treatment of CAPD peritonitis-a randomized controlled trial. *Perit Dial Int* 2004; 24: 440-446.
54. de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha M, Montelli AC, Fioravante AM *et al.* Predictive factors of outcome following staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2005; 64: 378-382.
55. Wiggins KJ, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. Treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 967-988.
56. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia-Naveiro R *et al.* Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 274-284.



## ANÁLISE CRÍTICA DOS TIPOS DE HEMODIALISADORES PARA TRATAMENTO DE PACIENTES EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE

Hugo Abensur



### INTRODUÇÃO

As membranas dos hemodialisadores empregados nas sessões de hemodiálise são classificadas de acordo com a matéria-prima utilizada na fabricação e com relação à permeabilidade de solutos e água (desempenho)<sup>1</sup>.

Quanto à matéria-prima, os capilares podem ser de celulose, celulose modificada ou sintética (Quadro 63.1).

As membranas de celulose, que são processadas a partir do algodão, já não são mais empregadas por serem bioincompatíveis. Elas apresentam radicais hidroxilas que ativam o complemento durante as sessões de hemodiálise, causando as reações de primeiro uso, caracterizadas por hipoxemia devido ao fenômeno da leucoaglutinação pulmonar. Em decorrência da hipoxemia, os pacientes apresentam dores abdominais e lombares. Então, as membranas de celulose sofreram modificações para diminuir seu conteúdo de hidroxilas. Os radicais de hidroxila foram, por exemplo, substituídos por acetato (acetato de celulose) ou a celulose foi misturada com aminoácidos N,N,-dietilaminoetil (celulose DEAE – Hemophan®). Estas modificações tornaram a celulose mais biocompatível, reduzindo a frequência de reações adversas<sup>2</sup>.

As membranas sintéticas são compostas por polímeros processados por matéria-prima diferente da celulose,

sendo as mais utilizadas a de polissulfona e a de polieter-sulfona. Elas são mais biocompatíveis do que as membranas à base de celulose.

A espessura das membranas de celulose é em torno de 6,5 a 15µm, enquanto as membranas sintéticas têm espessura de 20µm ou mais. As membranas de celulose são simétricas, isto é, a parte interna, em contato com a solução de diálise, é igual à parte em contato com o sangue. Já as membranas sintéticas podem ser simétricas (poliacrilnitrila, polimetilmetacrilato) ou assimétricas (polissulfona, poliamida).

O polímero ideal para a hemodiálise deve apresentar as seguintes características: biocompatibilidade, resistência física e química (pressão, temperatura e agentes esterilizantes), ter capacidade para passagem adequada de solutos e água e, ainda, por não utilizarmos água ultrapura rotineiramente a membrana deve ter capacidade de adsorção de endotoxinas.

Quanto ao desempenho, as membranas são classificadas em termos de eficiência, fluxo e permeabilidade (Quadro 63.2).

Eficiência é a capacidade de remoção de solutos pequenos, como a ureia (peso molecular 60) por parte do hemodialisador. Ela depende principalmente do tamanho do hemodialisador, ou seja, da área de superfície

Quadro 63.1 – Tipos de membranas para hemodiálise.

Celulose	Célula modificada	Sintéticas
Celulose	Acetato de celulose	Polietersulfona
Celulose saponificada	Diacetato de celulose	Polissulfona
Cupramônio rayon	Triacetato de celulose	PMMA
Cuprophan®	Hemophan®	PAN-AN 69
		Poliamida

Quadro 63.2 – Desempenho das membranas para hemodiálise.

<b>Eficiência</b>
Depuração de ureia
$K_{oA} < 500\text{mL}/\text{min} \rightarrow$ baixa eficiência
$K_{oA} > 600\text{mL}/\text{min} \rightarrow$ alta eficiência
<b>Fluxo</b>
Capacidade de ultrafiltração
$K_{uf} < 10\text{mL}/\text{h}/\text{mmHg} \rightarrow$ baixo fluxo
$K_{uf} > 20\text{mL}/\text{h}/\text{mmHg} \rightarrow$ alto fluxo
<b>Permeabilidade</b>
Depuração de moléculas maiores
Depuração de $\beta_2$ -microglobulina $< 10\text{mL}/\text{min} \rightarrow$ baixa permeabilidade
Depuração de $\beta_2$ -microglobulina $> 20\text{mL}/\text{min} \rightarrow$ alta permeabilidade

da membrana de diálise. O coeficiente de transferência de massa ( $K_{oA}$ ) é empregado para a caracterização dos hemodialisadores em termos de eficiência. Ele é calculado *in vitro* e corresponde à depuração de ureia máxima em uma situação de fluxo infinito de sangue e banho. Quando o  $K_{oA}$  é conhecido, a depuração de ureia pode ser estimada com diferentes fluxos de sangue e banho. Hemodialisadores de alta eficiência apresentam  $K_{oA}$  maior que 600mL/min, e os de baixa eficiência, menor que 500mL/min. De modo geral, como atualmente as sessões de diálise são mais curtas (3:30 a 4:00 horas), são empregados dialisadores de alta eficiência para conseguir atingir as metas de adequação de diálise. Reservamos os hemodialisadores de baixa eficiência para pacientes pequenos. Também, o emprego de dialisadores desproporcionalmente grandes para o tamanho dos pacientes pode provocar reações de desequilíbrio, caracterizadas por cefaleia, devido ao edema cerebral provocado pela queda rápida de solutos no fluido extracelular.

Fluxo refere-se à permeabilidade hidráulica da membrana de diálise, isto é, a capacidade de ultrafiltração da membrana. Esta característica é avaliada pela constante de ultrafiltração da membrana ( $K_{uf}$ ). O  $K_{uf}$  é o volume de água plasmática filtrado em mililitros por hora por cada mmHg de pressão transmembrana. Capilares de alto fluxo têm  $K_{uf}$  maior que 20mL/h/mmHg e capilares de baixo fluxo têm  $K_{uf}$  menor que 10mL/h/mmHg. Os capilares de alto fluxo devem ser sempre utilizados em máquinas com controle de ultrafiltração, pois, caso contrário, pode ocorrer o risco de ultrafiltração excessiva. Pacientes em programa de diálise convencional não necessitam de capilares de alto fluxo para obterem a ultrafiltração necessária, de modo a atingirem seus respectivos pesos secos.

Permeabilidade refere-se ao transporte de moléculas maiores por meio da membrana de diálise. Atualmente, utiliza-se a depuração de  $\beta_2$ -microglobulina (peso molecular 11.800) para classificar as membranas em termos de permeabilidade. Membranas com depuração de  $\beta_2$ -microglobulina maior que 20mL/min são consideradas de alta permeabilidade, e membranas com depuração de  $\beta_2$ -microglobulina menor que 10mL/min, de baixa permeabilidade.

As membranas de alto fluxo também apresentam alta permeabilidade. Portanto, quando um hemodialisador é classificado como de alto fluxo, está implícito que ele é também de alta permeabilidade.

As membranas sintéticas podem ser de alto ou de baixo fluxo, assim como existem membranas de celulose modificadas de alto fluxo (triacetato de celulose).

## BENEFÍCIOS DO EMPREGO DE MEMBRANAS DE ALTO FLUXO

Para a realização de hemofiltração ou hemodiafiltração em pacientes com doença renal crônica, é imperioso o uso de membrana de alto fluxo. Hemodiálise pode ser feita com membrana de baixo fluxo ou de alto fluxo, pois seu componente convectivo é pequeno. O que será discutido abaixo é se existem vantagens no uso de membrana de alto fluxo em hemodiálise devido a sua maior permeabilidade para moléculas maiores.

O HEMO Study<sup>3</sup> foi um estudo prospectivo, envolvendo 1.846 pacientes em programa de hemodiálise, para verificar se o aumento da dose de diálise e o uso de membranas de alto fluxo trariam benefícios para os pacientes. Na população geral estudada, não houve benefício em termos de sobrevida com o emprego de membrana de alto fluxo. Porém, nos pacientes com mais de 3,7 anos em programa de diálise, foi verificada redução de 32% na mortalidade, indicando a importância da membrana de alto fluxo nos pacientes sem função renal residual, ou seja, sem alternativa para perdas de moléculas com maior peso molecular. Neste mesmo estudo também foi verificada redução de mortes e hospitalizações por causas cardíacas nos pacientes em uso de membrana de alto fluxo.

Em uma segunda análise deste estudo<sup>4</sup>, demonstrou-se que níveis de  $\beta_2$ -microglobulina se correlacionam com a mortalidade, sendo que cada 10mg/L de aumento no nível sérico pré-dialítico de  $\beta_2$ -microglobulina elevou em 11% a mortalidade por qualquer causa. Este aspecto corrobora a importância da retirada de moléculas maiores, que só pode ser feita com membranas de alto fluxo nos pacientes sem função renal residual.

Na análise *post hoc* do *German Diabetes and Dialysis Study*<sup>5</sup>, que envolveu 648 pacientes diabéticos em programa de diálise e que teve como objetivo primário avaliar se o emprego de atorvastatina seria benéfico nesta população, foi verificado que os pacientes que utilizaram membranas sintéticas comparados com os pacientes que utilizaram membranas de celulose ou celulose modificadas tiveram menor mortalidade de causa cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral, evidenciando o papel da biocompatibilidade da membrana na proteção cardiovascular de pacientes em diálise. Quando foi analisada a mortalidade por todas as causas, ela foi menor no grupo que utilizou membranas sintéticas de alto fluxo, mostrando que, em diabéticos, membranas com maior permeabilidade conferem menor mortalidade.

O estudo MPO<sup>6</sup> (Estudo do Impacto da Permeabilidade da Membrana na Evolução dos Pacientes em HD) avaliou de maneira prospectiva e randomizada o efeito do uso de membranas de alto fluxo na sobrevida de 738 pacientes que iniciaram programa de hemodiálise. O acompanhamento foi de 3 a 7,5 anos. De maneira geral, não houve diferença na sobrevida dos pacientes com o emprego de membrana de alto ou baixo fluxo, mas no grupo com albumina < 4g/dL o risco de morte foi menor, assim como nos pacientes diabéticos.

Uma preocupação com o uso de membranas de alto fluxo, por ter maior permeabilidade, é a possibilidade de maior transporte de toxinas da solução de diálise para o sangue com o advento de maior número de reações pirogênicas. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, empregando tratamento de água convencional com osmose reversa, não têm sido observadas reações pirogênicas com o emprego de membrana de polissulfona de alto fluxo por mais de 10 anos. Em um estudo realizado por Gordon *et al.*<sup>7</sup>, envolvendo 230 pacientes, 26.877 sessões de hemodiálise, com acompanhamento de um ano, foi verificado 19 eventos pirogênicos e não houve maior prevalência nos pacientes em uso de membrana de alto fluxo.

A capacidade de a membrana de diálise adsorver toxinas é uma possível explicação para a ausência de reações pirogênicas, mesmo quando não empregamos soluções de diálise ultrapura<sup>8</sup>.

Um outro aspecto que só poderá ser observado em estudos com mais de 10 anos de duração é a proteção

que as membranas de alto fluxo poderão conferir na redução da amiloidose da diálise causada por depósito tecidual de  $\beta_2$ -microglobulina. O Kt/V de  $\beta_2$ -microglobulina é praticamente zero quando se empregam membranas de baixo fluxo<sup>2</sup>. Em um estudo de necropsia<sup>9</sup> em 54 pacientes que estavam em programa de hemodiálise por tempo mediano de 47 meses, 48% deles apresentavam depósitos de amiloide. A prevalência dos depósitos aumentou com o tempo de programa de hemodiálise e foi bem menor nos pacientes que utilizaram membranas de poliácridilnitrila, comparados aos pacientes que utilizaram membranas de celulose modificada.

## CONCLUSÃO

Existem benefícios comprovados do emprego de membranas de alto fluxo nos pacientes sem função renal residual, com hipoalbuminemia e diabéticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paul D, Vienken J. Capillary membranes for medical application. In Ikada Y (ed). *Recent Research Developments in Biomaterials*. Pabst Science Publishers: Trivandrum, 2002; pp 179-220.
2. Bowry SK, Rintelen TH. Synthetically modified cellulose (SMC): a cellulosic hemodialysis membrane with minimized complement activation. *ASAIO J* 1998; 44: M579-M583.
3. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK *et al.* Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.
4. Cheung AK, Rocco MV, Yan G *et al.* Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-555.
5. Krane V, Krieter DH, Olschewski M *et al.* Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 267-275.
6. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T *et al.* Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-654.
7. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA *et al.* Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1436-1444.
8. Weber C, Insberger I, Rafiee-Tehrani M, Falkenhagen D. Permeability and adsorption capacity of dialysis membranes to lipid A. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 144-142.
9. Jadoul M, Garbar C, Noël H *et al.* Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928-1932.



# HIPERTENSÃO INTRADIALÍTICA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

Caroline A. Martins  
Paulo Roberto Faraco  
Mauricio Younes Ibrahim



## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica ocorre em cerca de 85% dos pacientes que iniciam tratamento hemodialítico e contribui ativamente para a elevada morbidade cardiovascular observada nesta população<sup>1</sup>. Ainda que, convencionalmente, a hipertensão arterial sistêmica dos pacientes mantidos em hemodiálise seja atribuída às sobrecargas de volume e de sódio, outros fatores encontram-se potencialmente envolvidos<sup>2</sup>: 1. a vasoconstrição, associada a substâncias derivadas do endotélio; 2. o aumento da atividade simpática; 3. a ativação do sistema renina-angiotensina; e 4. a diminuição da produção endógena de moléculas vasodilatadoras, como a medulipina e a renalase<sup>3,4</sup>.

O sucesso no controle pressórico por mecanismos não farmacológicos tem sido relatado em pacientes submetidos a tratamento hemodialítico<sup>5</sup>, particularmente em alguns grupos específicos de pacientes, tais como: 1. pacientes submetidos regularmente a sessões lentas e prolongadas de hemodiálise, em associação com dieta hipossódica rigorosa; e 2. pacientes mantidos em programa de hemodiálise diária<sup>6,7</sup>. Em alguns destes estudos, a frequência de hipertensão arterial sistêmica foi ainda menor do que a descrita para a respectiva faixa etária da população geral, não portadora de insuficiência renal crônica<sup>8</sup>. A hipótese mais aceita para este fato seria a de que a hemodiálise realizada de forma lenta e mais frequente proporcionaria melhor controle da volemia dos pacientes. Especula-se, também, quanto à remoção de moduladores pressóricos endógenos por meio da hemodiálise<sup>9</sup>.

Contrariando os conceitos de hipertensão fundamentados na volemia, a pressão arterial de alguns pacien-

tes pode comportar-se de forma paradoxal, ascendendo ao longo da sessão de hemodiálise. Esta situação, conhecida como hipertensão intradialítica, é um fenômeno não completamente compreendido e representa importante intercorrência clínica, que permanece desafiando a prática nefrológica. Apesar de ser um potencial fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovasculares, a hipertensão intradialítica ainda não foi sistematicamente estudada, não existindo na literatura nem mesmo um consenso em relação a sua definição<sup>10</sup>. São poucos os estudos disponíveis sobre as estratégias de prevenção e tratamento para a hipertensão intradialítica e as intervenções propostas são baseadas nos seus prováveis mecanismos fisiopatológicos.

## DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO INTRADIALÍTICA

Não há consenso sobre a definição de hipertensão intradialítica. Ela tem sido definida na literatura como<sup>10-13</sup>:

1. elevação da pressão sistólica acima de 30mmHg, que ocorre durante a hemodiálise;
2. elevação da pressão arterial média  $\geq$  15mmHg, que ocorre durante ou após a sessão de hemodiálise;
3. aparecimento de hipertensão arterial em paciente previamente normotenso;
4. exacerbação dos níveis pressóricos com o uso da eritropoietina recombinante;
5. hipertensão arterial resistente ao processo de ultrafiltração.

Nas suas diferentes definições, a hipertensão intradialítica relatada na literatura representa cerca de 10%

das complicações relacionadas à hemodiálise<sup>10,11</sup>. No Brasil, embora não existam estudos sobre a frequência desta complicação, a prática clínica nefrológica sugere que esta ocorrência não seja menos comum.

Em um estudo clínico randomizado realizado com 443 pacientes em hemodiálise<sup>14</sup>, a hipertensão intradialítica foi mais frequentemente associada aos pacientes mais idosos e aos que utilizavam um número maior de medicamentos anti-hipertensivos. Nesta série, também foi demonstrada correlação entre pacientes com hipertensão intradialítica e a taxa de hospitalização por motivos não relacionados ao acesso vascular. Para cada 10mmHg de aumento da pressão sistólica durante a hemodiálise, houve elevação correspondente de 20% nas taxas de hospitalização e de óbito<sup>14</sup>. Em outra série publicada pelo mesmo grupo, a elevação da pressão sistólica maior que 10mmHg foi associada com a diminuição da sobrevida em dois anos, apesar de estes achados terem sido limitados aos pacientes com pressão sistólica pré-hemodialítica abaixo de 120mmHg<sup>15</sup>.

## EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS

A fisiopatologia da hipertensão intradialítica parece interligar fatores relacionados às alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas, com eventual participação da depuração dialítica de medicamentos anti-hipertensivos. O aparecimento da hipertensão intradialítica pode ser ilustrado como um dos sintomas decorrentes do desequilíbrio dinâmico (desencadeado durante o tratamento hemodialítico) entre as vias biológicas vasoconstritoras e vasodilatadoras, implicadas na manutenção da pressão arterial. Neste processo, os principais fatores envolvidos são:

### AUMENTO DO TRABALHO CARDÍACO E HIPERTENSÃO INTRADIALÍTICA

A pressão arterial depende da resistência vascular periférica e do débito cardíaco. O débito cardíaco depende da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e do enchimento ventricular. Pacientes com hipertensão intradialítica apresentam quadro subclínico de hipervolemia, com aproximadamente 60-80% do volume total de sangue localizado no compartimento venoso. No início da hemodiálise, a contratilidade miocárdica encontra-se na fase descendente da curva de Frank-Starling. Com a remoção de volume intravascular, que ocorre durante o procedimento, há tendência de melhora nos parâmetros da função cardíaca sistólica e de aumento do índice cardíaco, com consequente elevação da pressão arterial. Em um estudo feito com ecocardiograma em pacientes com hipertensão intradialítica, foram comparados dados obtidos previamente e durante a sessão de hemodiálise. Houve correlação positiva significativa entre a pressão arterial média e o índice cardíaco dos pacientes<sup>16</sup>.

### ATIVACÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Em pacientes mantidos em programa de hemodiálise, a avaliação da ativação do sistema renina-angiotensina (feita através de dosagens sistêmicas dos componentes

circulantes da via) mostrou resultados variáveis. Enquanto alguns pacientes se apresentam com valores de renina e angiotensina II plasmáticas basais mais elevados do que os observados na população saudável, outros mostram níveis menores de renina e angiotensina II, coincidindo com os períodos de hipotensão arterial<sup>17,18</sup>. Pequenas mudanças na concentração plasmática de angiotensina II aumentam de forma aguda a pressão arterial, sendo a angiotensina II cerca de 40 vezes mais potente que a noradrenalina. Os efeitos farmacológicos da angiotensina II são mediados por dois tipos de receptores: AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>. O AT<sub>1</sub> é responsável pela vasoconstrição e estímulo para a liberação de aldosterona pela suprarrenal. Os receptores AT<sub>2</sub> estão implicados em efeitos vasodilatadores e são indutores da remodelagem celular. Fragmentos renais de pacientes que desenvolveram hipertensão intradialítica (obtidos por nefrectomia ou por necropsia) apresentam aumento significativo da quantidade de renina tecidual. Esta observação sustenta a hipótese de que o sistema renina-angiotensina possa ser ativado pelos rins remanescentes durante a hemodiálise<sup>19</sup>. Outro fator potencialmente implicado na ativação do sistema renina-angiotensina é a variação da concentração plasmática de potássio que ocorre durante a hemodiálise. Esta variação de potássio sérico parece estar também relacionada à hiperatividade simpática, fenômeno observado nos pacientes mantidos em programa crônico de hemodiálise, que favoreceriam a ativação do sistema renina-angiotensina, com consequente elevação dos níveis pressóricos causando hipertensão intradialítica<sup>20,21</sup>.

### HIPER-REATIVIDADE DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Estudos experimentais<sup>22-25</sup> conferem ao rim a característica de um órgão sensor ricamente inervado. Existem dois principais tipos de sensores renais: 1. os barorreceptores, estimulados em resposta às alterações na perfusão renal e à pressão intrarrenal; e 2. os quimiorreceptores, que são estimulados por toxinas urêmicas. A ativação dos receptores renais estabelece uma conexão com o núcleo integrado do sistema nervoso simpático, no sistema nervoso central, cuja consequência é o aumento reflexo da atividade simpática e da pressão arterial<sup>26</sup>. Como a hiperatividade simpática não ocorre em pacientes com nefrectomia bilateral, o rim parece ser a principal origem destes sinais excitatórios simpáticos. Esta hipótese é corroborada por um modelo de insuficiência renal crônica em ratos nefrectomizados, em que a simples desnervação renal impediu o aparecimento de hipertensão arterial nos animais<sup>27</sup>. Pacientes com insuficiência renal, submetidos à técnica de microneurografia (geralmente realizada no nervo perineal), apresentaram ação direta da atividade simpática central pós-ganglionar na modulação da resistência vascular<sup>28</sup>.

A ativação do sistema renina-angiotensina, mesmo nos pacientes nefropatas crônicos, causa aumento da angiotensina II circulante. Está bem estabelecido que a angiotensina II interage no sistema nervoso simpático em diferentes níveis, resultando também em hiperativi-

dade simpática<sup>29</sup>. O tratamento com inibidores da enzima conversora ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) reduz a hiperatividade simpática entre 20 e 25%<sup>30,31</sup>.

As evidências clínicas e experimentais sugerem que a isquemia renal tenha um papel central na hiper-reatividade simpática. Durante a hemodiálise convencional, com ultrafiltração, ocorre a ativação simpática, que é fator potencial para o aparecimento da hipertensão intradialítica. A tendência é que a ativação simpática seja menos pronunciada quanto maior a frequência das sessões de hemodiálise, uma vez que menores serão os volumes de ultrafiltração removidos a cada procedimento<sup>32</sup>.

## ENDOTELINA 1 E ÓXIDO NÍTRICO

Fortes evidências experimentais sugerem que a disfunção endotelial tenha papel relevante nas alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a hemodiálise. Em resposta a estímulos mecânicos e químicos, as células endoteliais promovem a produção de substâncias biologicamente ativas, tais como fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), óxido nítrico (NO), e fatores vasoconstritores, como a endotelina 1. O NO é uma molécula bastante lábil, que é sintetizada, a partir da L-arginina, por uma família de enzimas, as NO sintases (NOS). Estudos *in vitro* mostraram que, durante a hemodiálise, a atividade da NOS aumenta quando o sangue é exposto à membrana sintética, que compõe o filtro capilar<sup>33</sup>. A endotelina 1 é um peptídeo vasoconstritor que atua na musculatura lisa vascular e regula continuamente a resistência vascular periférica. Nas variações de volume que ocorrem durante a hemodiálise, a endotelina 1 participaria ativamente da resposta vasomotora reflexa<sup>34</sup>. Uma das possíveis variações na resposta vasomotora e no desenvolvimento de hipertensão ou hipotensão arterial em pacientes submetidos à hemodiálise parece estar ligada ao fato de que ambos os vasomoduladores (o NO e a endotelina 1) podem apresentar variações interindividuais em suas expressões genéticas. O efeito vasomotor dos vasomoduladores parece obedecer a características individuais, culminando em respostas hemodinâmicas distintas, diante das alterações volêmicas e hemodinâmicas intradialíticas<sup>35</sup>.

O papel da endotelina 1 na hipertensão dos pacientes com doença renal crônica e na hipertensão intradialítica vem sendo amplamente investigado. Em um recente estudo<sup>36</sup>, a concentração plasmática de endotelina 1 foi verificada no começo, no meio e ao final da hemodialítica. Ao final do procedimento, os valores de endotelina 1 foram mais elevados nos pacientes com hipertensão intradialítica, em comparação com os pacientes que não apresentaram hipertensão durante o procedimento dialítico. Outra série na literatura<sup>37</sup> aprofunda esta questão estudando as variações intradialíticas dos níveis circulantes de endotelina 1 e de NO, bem como seus respectivos papéis na hipotensão e na hipertensão rebote, que ocorrem durante a hemodiálise. A concentração de NO e endotelina 1 foi medida em pacientes mantidos em hemodiálise, divididos em três grupos: hipertensão intradialítica, hipotensão intradialítica e com pressão

arterial intradialítica estável. Nos pacientes que apresentaram hipotensão intradialítica, a concentração de NO encontrava-se mais elevada do que nos pacientes com pressão arterial estável e com hipertensão intradialítica. Nos pacientes com hipertensão intradialítica, os níveis de endotelina 1 foram mais elevados na pós-hemodiálise, em relação aos respectivos valores observados na pré-hemodiálise. O mesmo não foi observado nos outros grupos. Estes dados são corroborados por outros autores, como Chou *et al*<sup>10</sup>, que verificaram que os pacientes que cursavam com hipertensão intradialítica também apresentavam elevação importante da resistência vascular periférica, associada à elevação dos níveis séricos de endotelina 1 e diminuição significativa da relação NO/endotelina 1, em relação aos pacientes do grupo de hemodializados sem hipertensão intradialítica, utilizados como controle.

## ALTERAÇÕES IÔNICAS NO BANHO DE HEMODIÁLISE

### Sódio

Concentrações mais baixas de sódio no banho de diálise (130-134mEq/L) podem causar um declínio mais rápido no volume plasmático, comparado com o declínio verificado durante hemodálises realizadas com concentrações maiores de sódio (140-144mEq/L). A correlação entre o aumento da concentração de sódio no banho e o desenvolvimento de hipertensão arterial está bem estabelecida. Durante a hemodiálise, por meio da difusão, ocorre balanço positivo de sódio nos pacientes tratados com prescrição de banhos mais hipertônicos. Como consequência, os pacientes aumentam a ingestão de água no período interdialítico, aumentando também a volemia e o trabalho cardíaco, resultando em hipertensão arterial<sup>38</sup>.

Quando o sódio plasmático está aumentado, mesmo que transitoriamente, ocorre a ativação de mecanismos pró-hipertensivos. A hipernatremia estimula o sistema simpático em alguns modelos animais. No sistema nervoso central, a elevação da concentração de sódio e da osmolaridade também seria responsável pela elevação dos níveis de angiotensina II que, por sua vez, também provocam estimulação simpática<sup>39</sup>. Em um estudo experimental realizado em ratos, a elevada concentração de sódio agiu inibindo a expressão do NO cerebral, ativando o sistema nervoso simpático e aumentando a pressão arterial<sup>40</sup>.

A alta concentração de sódio não osmoticamente ativo (que está ligado aos proteoglicanos e glicosaminoglicanos da matriz intersticial dos vasos sanguíneos) estimula o gene responsável pela indução do ciclo inflamatório mediado por citocinas (MAPK38) e resulta no aumento da resistência vascular periférica pela diminuição da síntese de NO. Esta seria uma potencial explicação para o chamado *lag phenomenon*, ou seja, o período de tempo que decorre entre o controle efetivo da volemia e do balanço de sódio (obtido por meio da hemodiálise e da dieta) e o controle pressórico efetivo do paciente. A queda tardia da pressão arterial se deveria a este "estoque" orgânico de sódio, que pode demorar alguns meses para se normalizar<sup>41</sup>.



Em alguns pacientes hipertensos, a concentração de sódio no banho de diálise de 138mEq/L resultou em diminuição da necessidade, ou mesmo a suspensão, de medicações anti-hipertensivas<sup>42-44</sup>.

### Potássio

Durante uma sessão-padrão de hemodiálise são removidos entre 50 e 80mEq de potássio. A remoção rápida e excessiva de potássio deve ser evitada, sobretudo em pacientes com diurese residual. Alguns fatores como acidose e concentração de glicose no banho de diálise influenciam a homeostase do potássio durante o tratamento. A administração de bicarbonato em pacientes acidóticos promove a transferência de potássio para o compartimento intracelular. Pacientes com acidose grave podem apresentar queda brusca dos níveis de potássio sérico, mesmo com suplementação do íon no banho. O uso de banho de diálise sem glicose pode aumentar a remoção dialítica de potássio devido à maior transferência de potássio do meio intracelular, em função da menor concentração de insulina circulante. A depleção de potássio é um fator de risco para doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial. Em recente trabalho, foi investigada a correlação entre diferentes concentrações de potássio no banho de diálise e a variação pressórica durante o tratamento hemodialítico. Elevação significativa dos níveis pressóricos pós-hemodiálise foi verificada nos pacientes que utilizaram banhos com concentrações menores de potássio (1 e 2mEq/L). O mesmo não ocorreu quando a concentração de 3mEq/L foi utilizada<sup>45</sup>. A hipocalemia atua exacerbando a disfunção autonômica, estimulando o sistema renina-angiotensina e modificando o inotropismo cardíaco<sup>38</sup>.

### Cálcio

O cálcio tem papel fundamental na contratilidade cardíaca e no tônus da musculatura lisa vascular. A concentração de cálcio no banho de diálise entre 3,0 e 3,5mEq/L promove o aumento do cálcio plasmático ionizado de mais ou menos 0,40mEq/L. Por sua vez, o cálcio sérico permanece inalterado quando a concentração de cálcio no banho mantida em 2,5mEq/L. Em pacientes hemodialisados, a variação na concentração sérica de cálcio ionizado pode causar alterações significativas na pressão arterial. Assim, a concentração mais elevada de cálcio no banho de hemodiálise tem um potencial efeito hipertensor, que parece ser mediado pelo aumento da contratilidade miocárdica e da reatividade vascular<sup>38,46</sup>.

Van Kuijk *et al*<sup>47</sup> verificaram que, em pacientes com função cardíaca normal, ocorre importante declínio da pressão arterial durante a hemodiálise quando esta foi prescrita com baixa concentração de cálcio. A comparação do efeito da concentração de cálcio no banho de hemodiálise (baixa e alta) sobre a pressão sistólica também foi estudada em pacientes com insuficiência cardíaca. A baixa concentração de cálcio no banho associou-se, estatisticamente, com descência pressórica. Em contraste, a alta concentração de cálcio no banho não alterou a pressão arterial média dos pacientes<sup>48</sup>. Maior incidência de

arritmias cardíacas pós-hemodiálise foi observada em pacientes tratados com banhos com concentrações mais elevadas de cálcio, 3,5mEq/L, quando comparados com aqueles tratados com concentrações menores no banho, 2,5mEq/L. De maneira geral, recomenda-se a concentração de cálcio de 3mEq/L no dialisado<sup>38</sup>.

### ERITROPOIETINA RECOMBINANTE

A administração crônica de eritropoietina recombinante está associada com a elevação da pressão arterial, tanto em pacientes como em animais de experimentação. Alguns mecanismos são considerados na patogênese da hipertensão arterial sistêmica induzida pela eritropoietina recombinante: 1. o possível papel da elevação do hematócrito e da massa eritrocitária<sup>49</sup>; 2. produção e sensibilidade a vasopressores endógenos<sup>50</sup>; 3. alteração no meio iônico da musculatura lisa vascular<sup>51</sup>; 4. alteração da produção ou resposta a fatores vasodilatadores endógenos<sup>52</sup>; 5. ação vasopressora direta da eritropoietina recombinante<sup>53</sup>; 6. presença de modelamento arterial por meio da estimulação do crescimento vascular<sup>54</sup>; 7. correção parcial da anemia, melhorando a função cardíaca, com consequente elevação de níveis pressóricos<sup>52,55</sup>.

### REMOÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Um aspecto, por vezes negligenciado, que pode contribuir para a hipertensão intradialítica é a remoção dos medicamentos anti-hipertensivos durante a hemodiálise (Tabela 64.1). Segundo as orientações contidas no K/DOQI (*Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients*), a dialisância dos medicamentos deve sempre ser considerada<sup>56</sup> nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica de difícil controle.

No Brasil, os inibidores de enzima conversora da angiotensina, são os anti-hipertensivos mais empregados para o controle da pressão arterial. Por serem de baixo custo, os inibidores de enzima conversora da angiotensina também são fornecidos pelo sistema único de saúde aos pacientes mantidos em programa de terapia renal substitutiva. Embora os inibidores de enzima conversora da angiotensina sejam de fácil posologia, tenham sua meia-vida aumentada nos pacientes com insuficiência renal e possuam benefícios cardiovasculares reconhecidos, eles são removidos, na ordem de 35-50%, durante hemodiálise convencional. A depuração hemodialítica também ocorre com agentes betabloqueadores e com medicações antiadrenérgicas, como a metildopa<sup>56</sup>. A cinética de depuração das drogas anti-hipertensivas depende das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas apresentadas por cada uma das drogas, bem como das características da membrana utilizada no filtro de hemodiálise. Ainda que estas propriedades por si só permitam a remoção da droga, os parâmetros de fluxo e concentração prescritos para a hemodiálise também podem interferir diretamente na intensidade da depuração. A figura 64.1 ilustra os eventos pressóricos de hipertensão intradialítica em um paciente, cuja pressão arterial estava controlada no período interdialítico com inibidores de

Tabela 64.1 – Remoção intradiálitica de medicações anti-hipertensivas<sup>56</sup>.

IECA	Remoção da HD (%)	BRA II	Remoção da HD (%)
Benazepril	Sim	Losartana	0
Enalapril	35	Cardesartana	0
Fosinopril	2	Telmisartana	0
Lisinopril	50	Valsartana	0
Ramipril	Sim	Irbesartana	0
Betabloqueador	Remoção da HD (%)	Bloqueador de canal de cálcio	Remoção da HD (%)
Atenolol	75	Anlodipina	Desconhecida
Metoprolol	70	Diltiazem	Desconhecida
Labetalol	< 1	Nifedipina	Baixa
Carvedilol	0	Verapamil	Baixa
Drogas antiadrenérgicas	Remoção da HD (%)	Vasodilatadores	Remoção da HD (%)
Clonidina	5	Hidralazina	0
Metildopa	60	Minoxidil	Sim

IECA = inibidor de enzima conversora da angiotensina; HD = hemodiálise; BRA II = bloqueador de receptor da angiotensina II tipo 1.

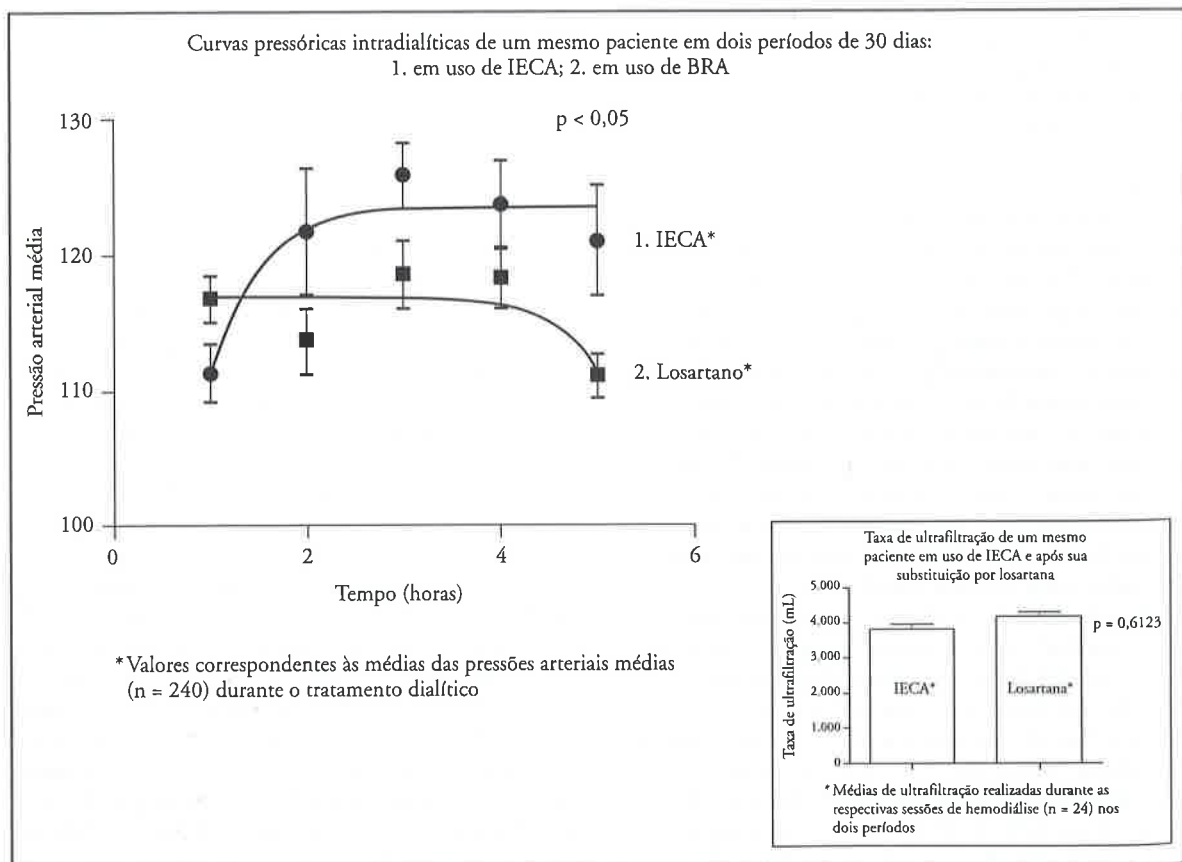


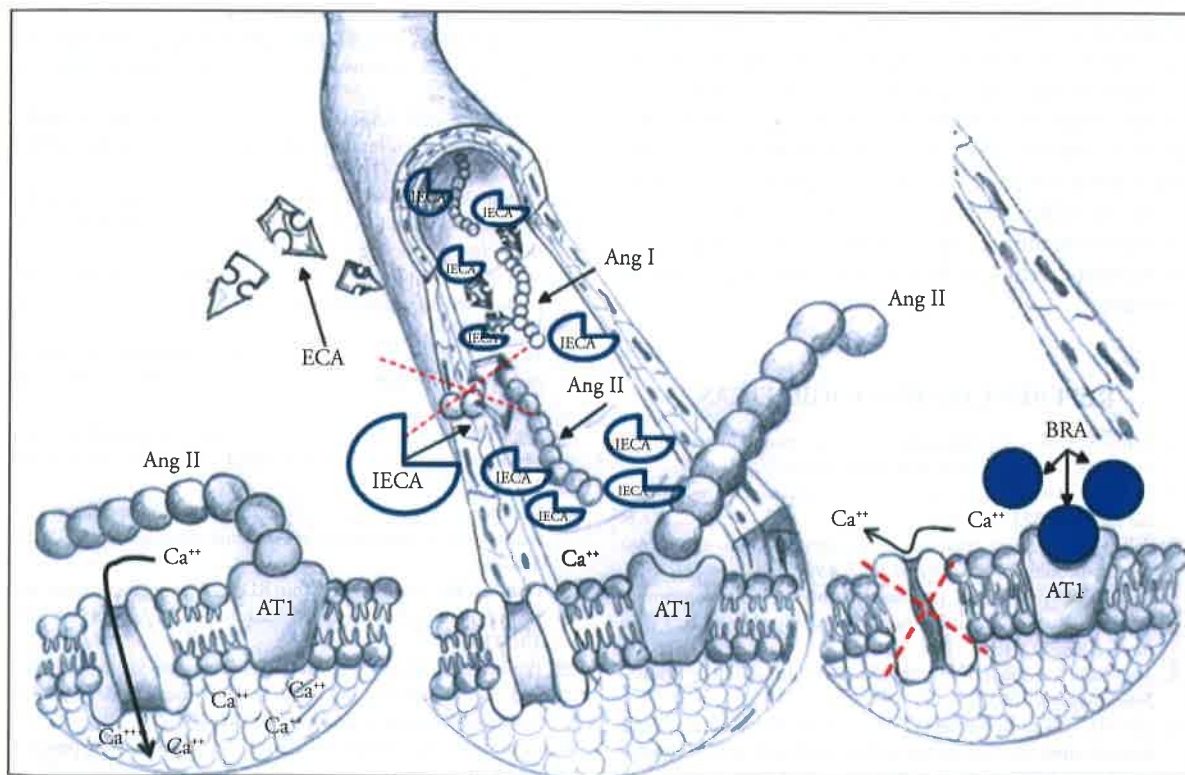
Figura 64.1 – Curva de variação pressórica durante a diálise de um paciente utilizando inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) e após sua substituição por BRA.

enzima conversora da angiotensina. A ocorrência de hipertensão intradialítica sugere relação direta com a remoção do anti-hipertensivo durante a hemodiálise, persistindo com o emprego de doses elevadas de captopril (150mg/dia). Mesmo com a pressão arterial controlada no dia a dia do paciente com inibidores de enzima conversora da angiotensina, o mesmo benefício não ocorre durante as sessões de hemodiálise. Estes fenômenos são ilustrados na curva formada pela média dos valores de pressão arterial média, aferida ao longo das 4 horas de hemodiálise, durante 30 dias de tratamento (12 hemodiálises). A importância do eixo renina-angiotensina na fisiopatologia da hipertensão intradialítica se destaca quando os inibidores de enzima conversora da angiotensina foi substituído por bloqueador de receptor de angiotensina  $AT_1$  (losartana potássica, 100mg/dia). Conforme ilustrado na figura 64.1, a inibição do mesmo sistema, em outra etapa do eixo, foi efetiva para evitar a hipertensão intradialítica quando realizada com uma droga não removível pela hemodiálise. A consequência foi a prevenção do aparecimento de hipertensão intradialítica, mesmo quando os outros parâmetros foram mantidos (ultrafiltração, prescrição da hemodiálise, dose

de eritropoietina, peso seco, tipo de membrana, banho de diálise etc.) e a análise das médias da variação da pressão arterial média durante as 4 horas das sessões de diálise mostra uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os dois períodos estudados. Considerando as vias fisiopatológicas e farmacológicas envolvidas (Fig. 64.2), o bloqueador do receptor da angiotensina II mostrou-se eficaz no controle da hipertensão intradialítica, independentemente dos demais fatores. A literatura recente confirma o benefício clínico dos bloqueadores do receptor da angiotensina II em pacientes hipertensos mantidos em hemodiálise, sendo que a utilização da losartana foi eficaz no controle da variabilidade pressórica deste grupo<sup>57</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento e a prevenção da hipertensão intradialítica deve basear-se nos seus potenciais fatores fisiopatogênicos. Não existem estudos clínicos randomizados que definam um protocolo terapêutico. Assim, as medidas clínicas sugeridas levam em conta o bom senso do nefrologista e estão direcionadas principalmente na escolha dos medicamentos anti-hipertensivos e da dose da eritropoietina



● Bloqueador de receptor de angiotensina II ( $AT_1$ ) – não dialisável

◐ Inibidor de enzima conversora da angiotensina – dialisável

**Figura 64.2** – Sítios moleculares de ação dos anti-hipertensivos IECA (inibidores de enzima conversora da angiotensina) e BRA (bloqueador de receptor de angiotensina  $AT_1$ ). IECA – produz inibição do sistema renina-angiotensina impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II (Ang II), deixando o receptor  $AT_1$  desocupado. A remoção dialítica do IECA aumenta a formação de Ang II. BRA – produz inibição do sistema renina-angiotensina fixando-se ao receptor  $AT_1$ . Ao contrário do que ocorre quando o receptor  $AT_1$  é ocupado pela Ang II, a ocupação do receptor pelo BRA não ativa a via de sinalização intracelular para a abertura dos canais de cálcio e não promove vasoconstrição.



recombinante, na individualização da prescrição da hemodiálise (do tipo de membrana, dos parâmetros de fluxo, da dose e da frequência da hemodiálise e da composição do dialisato).

A prevenção dos efeitos da hipervolemia e do aumento do trabalho cardíaco poderá se dar por meio da otimização do tratamento hemodialítico (maior dose ou frequência). O reajuste progressivo do peso seco dos pacientes com hipertensão intradialítica deve ser mandatório. Já a prescrição do dialisato deverá considerar a necessidade da utilização de banhos com concentração adequada de cálcio, sódio, potássio e glicose para cada paciente. Grandes flutuações na concentração de sódio durante a diálise ou concentrações muito baixas de potássio deverão ser evitadas.

Conforme ilustrado na figura 64.1, a atenção clínica também deve ser direcionada para a prescrição de medicações anti-hipertensivas que não sejam dialisáveis. Assim, a utilização de BRA deve ser considerada nos pacientes com hipertensão intradialítica, já que sua cinética farmacológica, seu sítio de ação e as evidências clínicas preliminares apontam para um benefício da droga na prevenção e tratamento da hipertensão intradialítica. O emprego de medicações simpaticolíticas e que interferem no sistema renina-angiotensina também podem ser prescritas. Mesmo diante de hipertensão intradialítica, os medicamentos estimuladores da eritropoiese devem ser administrados, preferencialmente, por via subcutânea. Os benefícios decorrentes da correção da anemia nos pacientes tornam mandatória a prescrição de eritropoietina, mesmo em pacientes que sejam previamente hipertensos. Trabalhos clínicos epidemiológicos e de intervenção randomizados devem ser realizados para mais esclarecimentos e definição de um protocolo terapêutico de consenso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ram CV, Fenves AV. Management of hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11:292-298.
2. Tomson CRV. Blood pressure and outcome in patients on dialysis. *Lancet* 2009; 373: 981-982.
3. Folkow B. Incretory renal functions-tigerstedt, renin and its neglected medullipin. *Acta Physiol* 2007; 190:99-102.
4. Xu J, Li G, Wang P *et al.* Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 2005; 115:1275-1280.
5. Toto RD. Treatment of hypertension in achronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2005; 25: 435-439.
6. Luik AJ, Charra B, Katzarski K *et al.* Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. *Blood Purif* 1998; 16: 197-209.
7. Saad E, Charra B, Raj DS. Hypertension control with daily dialysis. *Semin Dial* 2004; 17: 295-298.
8. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ *et al.* Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369-375.
9. Heintz B, Königs F, Dakshinamurthy KV *et al.* Response of vasoactive substances to intermittent ultrafiltration in normotensive hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 65: 266-272.
10. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial* 2006; 19: 141-145.
11. Chou KJ, Lee PT, Chen CL *et al.* Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int* 2006; 69: 1833-1838.
12. Mees D. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration: a "paradoxical" phenomenon? *Int J Artif Organs* 1996; 19: 569-570.
13. Cirit M, Akçiçek F, Terzioğlu E *et al.* "Paradoxal" rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1417-1420.
14. Inrig JK. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007; 71: 454-461.
15. Inrig JK, Patel UD, Toto RD *et al.* Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the dialysis morbidity and mortality wave 2 study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 881-890.
16. Gunal AI, Karaca I, Celiker H *et al.* Paradoxal rise in blood pressure during ultrafiltration is caused by increased cardiac output. *J Nephrol* 2002; 15: 42-47.
17. Textor SC, Gavras H, Tiffet CP *et al.* Norepinephrine and renin activity in chronic renal failure. Evidence for interacting roles in hemodialysis hypertension. *Hypertension* 1981; 3: 294-299.
18. Schohn D, Weidmann P, Jahn H *et al.* Norepinephrine-related mechanism in hypertension accompanying renal failure. *Kidney Int* 1985; 28: 814-822.
19. Faraggiana T, Venkateshan VS, Inagami T *et al.* Immunohistochemical localization of renin in end-stage kidneys. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 194-199.
20. Krämer BK, Ulshofer TM, Muller GA *et al.* Regulation of plasma aldosterone during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 32-38.
21. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W *et al.* Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *J Hypertens* 2002; 20: 3-9.
22. Vari RC, Zinn S, Verburg KM *et al.* Renal nerves and the pathogenesis of angiotensin-induced hypertension. *Hypertension* 1987; 9: 345-349.
23. Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR *et al.* Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1982; 4:166-174.
24. Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in the pathogenesis of experimental hypertension. *Hypertension* 1982; 4: III108-III114.
25. Head GA, Burke SL. Renal and cardiac sympathetic baroreflexes in hypertensive rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 972-975.
26. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A *et al.* General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 65-81.
27. Campese V, Kojov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-882.
28. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD *et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918.
29. Penne EL, Neumann J, Klein IH *et al.* Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol* 2009; 22: 208-215.
30. Neumann J, Ligtnerberg G, Klein IH *et al.* Sympathetic hyperactivity in hypertensive chronic kidney disease patients is reduced during standard treatment. *Hypertension* 2007; 49: 506-510.
31. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Ann NY Acad Sci* 2001; 940: 395-406.
32. Blankstijn P J. Sympathetic hyperactivity-a hidden enemy in chronic kidney disease patients. *Perit Dial Int* 2007; (Suppl 2): S293-S297.
33. Amore A, Bonaudo R, Ghigo D *et al.* Enhanced production of nitric oxide by blood-dialysis membrane interaction. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1278-1283.

34. Ottosson-Seeberger A, Ahlborg G, Hemsén A *et al.* Hemodynamic effects of endothelin-1 and big endothelin-1 in chronic hemo-dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1037-1044.
35. Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG *et al.* Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 35-37.
36. El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF *et al.* Is there a role for endothelin-1 in the hemodynamic changes during hemodialysis? *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 370-375.
37. Raj DSC, Vincent B, Simpson K *et al.* Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int* 2002; 61: 697-704.
38. Locatelli F, Covic A, Chazot C *et al.* Optimal composition of the dialysate with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 785-796.
39. Santos SFF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 522-530.
40. Campese VM, Mozayani B, Ye S *et al.* High salt intake inhibits nitric oxide synthase expression and aggravates hypertension in rats with chronic renal failure. *J Nephrol* 2002; 15: 407-413.
41. Shaldon S, Vienken J. The long forgotten salt factor and the benefits of using a 5-g-salt-restricted diet in all ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2118-2120.
42. Flanigan M. Dialysate composition and hemodialysis hypertension. *Semin Dial* 2004; 17: 279-283.
43. Stiller S, Bonnie-Schorn E, Grassmann A *et al.* A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial* 2001; 14: 337-347.
44. NKF/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations, 2006. [www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline)
45. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV *et al.* Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 321-326.
46. Fellner SK, Lang RM, Newmann A *et al.* Physiological mechanism for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension* 1989; 13: 213-218.
47. van Kuijk WHM, Mulder AW, Peels CH *et al.* Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during haemodialysis. *Clin Nephrol* 1997; 47: 190-196.
48. van der Sande FM, Cherix EC, van Kuijk WHM *et al.* Effect of dialysate calcium concentration on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 125-131.
49. Vaziri ND, Ritchie C, Brown P *et al.* Effect of erythropoietin administration on blood and plasma viscosity in hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1989; 35: 505-508.
50. Takahashi K, Totsune K, Imai Y *et al.* Plasma concentrations of immunoreactive-endothelin in patients with chronic renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Sci* 1993; 84: 47-50.
51. Ishiguro N. Effect of recombinant human erythropoietin on cytosolic free calcium concentration in platelets. *Nippon Jinzo Gakkaishi* 1994; 36: 250-258.
52. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M *et al.* Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
53. Vaziri ND, Zhou XJ, Smith J *et al.* In vivo and in vitro pressor effects of erythropoietin in rats. *Am J Physiol* 1995; 269(6 Pt 2): 838-845.
54. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 821-828.
55. Vaziri ND. Cardiovascular effects of erythropoietin and anemia correction. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2001; 10: 633-637.
56. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. K/DOQI Workgroup. *Am J Kidney Dis* 2006; 45(4 Suppl 3): S1-S153.
57. Mitsuhashia H, Tamuraa K, Yamauchia J *et al.* Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis. *Atherosclerosis* 2009; 1: 186-190.

## CONVULSÃO EM DIÁLISE

Rosilene Motta Elias  
Fernando Morgadinho Santos Coelho



### INTRODUÇÃO

Uma convulsão é um distúrbio clínico ou subclínico, resultante de um fenômeno elétrico anormal, transitório, no encéfalo e que resulta em sincronização anormal da atividade neuronal.

As convulsões podem apresentar-se de maneira sutil, em até 50% das vezes, com mudanças do estado mental, perda de memória, sensação de *déjà vu* ou outros sintomas psíquicos. A forma generalizada é a mais facilmente reconhecida e caracteriza-se por movimentos tônico-clônicos generalizados, rítmicos e involuntários, acompanhada ou não de desvios oculares, dentes serrados, perda esfinteriana urinária e fecal e sialorreia<sup>1</sup>.

Seja qual for a etiologia ou o tipo de crise convulsiva, o mecanismo básico é o similar. As descargas elétricas podem ter origem nas áreas centrais do encéfalo (afetando precocemente a consciência), em uma área específica do córtex cerebral (produzindo sinais localizatórios conhecidos como auras no passado e como crises parciais atualmente) ou em uma área localizada do córtex cerebral, espraiando-se para outras porções do cérebro<sup>1</sup>.

Estima-se que ao redor de 1% da população possa ser vítima de um episódio de convulsão durante a vida, sem repetição de evento. A epilepsia, por sua vez, é definida como uma síndrome com convulsões recorrentes e incontroláveis com caracterização, muitas vezes, clínica e eletrofisiológica da origem do evento no sistema nervoso central<sup>2</sup>.

Várias foram as classificações existentes para as crises convulsivas. A complexidade na caracterização, associada à dificuldade de uma correta observação durante o evento, pode ser a explicação para tais tentativas de classificação. Atualmente, podemos classificar as crises convulsivas da seguinte forma:

**Generalizadas** – quando há movimentos apendiculares do corpo, desvio dos olhos e liberação dos esfínteres com a perda da consciência.

**Focal simples** – acomete parte do corpo (membros superiores e inferiores, ou face, por exemplo) sem a perda da consciência.

**Focal complexa** – quando ocorre perda ou estreitamento da consciência associados ao movimento involuntário denominados de crise. Quando ocorre apenas alteração do nível ou conteúdo da consciência com a origem em uma região do córtex cerebral chamamos de crise parcial complexa.

**Crises atônicas** – são crises nas quais ocorre atonia generalizada conhecida como *drop attacks*.

**Ausência** – especialmente em crianças, caracteriza-se por ser de origem generalizada no córtex cerebral, com perda de atividade motora e alteração da interação com o meio ambiente. Muitas vezes, é de difícil diferenciação das crises parciais complexas sem o auxílio do eletroencefalograma.

As etiologias das crises convulsivas são variadas e muitas vezes sobrepostas. A principal causa em nosso meio é a de pacientes, sabidamente epiléticos, sem o uso correto da medicação. Outros fatores relacionados com crises convulsivas podem ser citados como os traumas cranianos, infecções do sistema nervoso central como as encefalites, descompensações bioquímicas ou do metabolismo como desidratação grave em crianças e idosos, hipoglicemia e hiperglicemia, falência renal e hepática, acidose, alterações de eletrólitos como o sódio e o cálcio, dentre outros. As intoxicações exógenas e alguns medicamentos também merecem destaque nesta lista de agentes desencadeantes das crises convulsivas. A anoxia periparto é causa comum de crises convulsivas em recém-nascidos<sup>1</sup>.

O diagnóstico é realizado após se definir o tipo e a origem da crise convulsiva. A história detalhada e completa da crise é fundamental. Devem ser identificados o início da crise, sua duração, quais os eventos anteriores



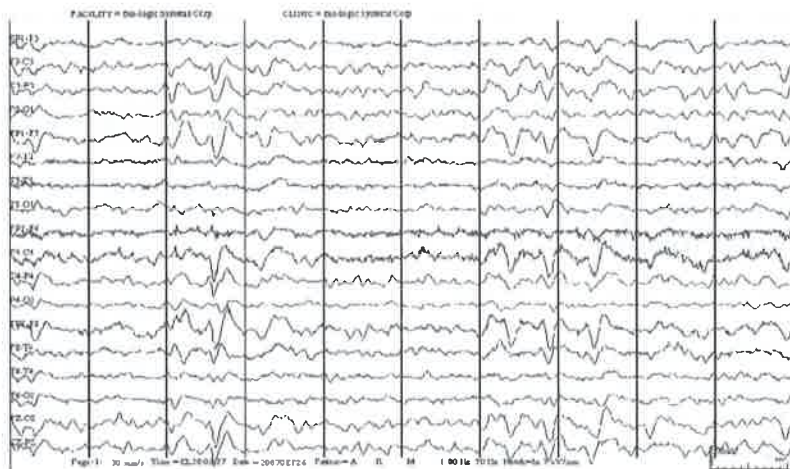


Figura 65.1 – Eletroencefalograma de paciente com encefalopatia por uso de cefepima. Pode ser verificado um padrão de ondas lentas trifásicas muito prevalente em intoxicações por cefalosporinas.

à crise, a associação ou não de incontinência urinária ou fecal, a presença de contrações musculares e o término da crise e as condições do nível e do conteúdo da consciência do paciente após a crise.

Devem ser realizados exames físico e neurológico completos. Alguns exames laboratoriais como hemograma completo, glicemia, cálcio, ureia, creatinina, gasometria arterial e outros são importantes para o diagnóstico diferencial e definição do tratamento. O eletroencefalograma é importante para a caracterização de atividade elétrica anormal, principalmente em pacientes sem recuperação total da consciência (Fig. 65.1).

Os exames de imagem são mandatórios em pacientes com alguma localização neurológica, sendo a tomografia a primeira escolha por ser mais rápida, de baixo custo e com maior sensibilidade para sangramentos. Outros exames complementares, como a análise do líquido cefalorraquidiano ou ressonância de encéfalo, devem ser customizados, conforme as hipóteses diagnósticas e a evolução do paciente<sup>1</sup>.

O tratamento da crise convulsiva é inicialmente realizado por suporte básico e/ou avançado de vida e pelo bloqueio das atividades elétricas cerebrais anormais por meio de drogas como os benzodiazepínicos, a fenitoína, o fenobarbital, entre outras (em estado de mal convulsivo). A correção da causa básica da crise convulsiva, como o controle de uma infecção ou a correção de um desequilíbrio bioquímico, em grande parte dos pacientes é o suficiente para evitar novas crises. Infelizmente, em alguns casos, as alterações podem deixar sequelas no sistema nervoso central com consequente repetição de crises, levando à epilepsia ou até à morte. Quanto mais precoce a correção dos agentes agressores ou em desequilíbrio, menor o risco destas evoluções desfavoráveis<sup>1</sup>.

## CONVULSÕES EM PACIENTES EM DIÁLISE

Em crianças com insuficiência renal, a convulsão não é um evento raro, podendo ocorrer em 7 a 50% dos pa-

cientes<sup>3</sup>. Em adultos, a convulsão é menos frequente, podendo estar relacionada a diferentes fatores causais (Quadro 65.1). O consumo da carambola pode trazer sérias consequências para o paciente em diálise, podendo levar à morte. Todos os pacientes devem ser alertados deste risco ao iniciarem a terapia dialítica<sup>4</sup>. Além disso, o uso de cefalosporinas deve ser cuidadoso com ajustes de doses, principalmente no caso da cefepima, pelo risco de intoxicação e convulsão<sup>5</sup>.

### Quadro 65.1 – Causas de convulsão em pacientes em hemodiálise.

Síndrome do desequilíbrio em diálise
Encefalopatia: por alumínio e hipertensiva
Hemorragia intracraniana
Toxinas: carambola, cefalosporinas
Distúrbios eletrolíticos: hipocalcemia, hiponatremia e hipernatremia
Anoxia: arritmias, embolia aérea, hipotensão grave
Associação de álcool com algumas drogas: penicilinas, fluorquinolona, ciclosporina, meperidina, metoclopramida, lítio

Os fatores de risco para convulsão em pacientes em diálise incluem, além da idade (mais jovens), história prévia de convulsões e hipertensão maligna. Além disso, existem fatores relacionados ao procedimento dialítico, em si como a síndrome do desequilíbrio e alterações eletrolíticas como a hipocalcemia<sup>6,7</sup>. Quando a hipocalcemia estiver presente, principalmente associada à acidose importante, o dialisato deve conter pelo menos 3,5mg/L. A reposição por via intravenosa pode ser utilizada se necessário. É importante lembrar que pacientes recebendo heparinização plena têm maior risco de apresentar hemorragia intracraniana, que deve ser descartada. O tratamento com eritropoietina também pode estar implicado na gênese da convulsão entre pacientes em diálise<sup>8</sup>. O risco de convulsões em pacientes tratados com eritropoietina é de um em cada 13 pacientes/ano de terapia, sendo maior o risco nos meses iniciais de trata-

mento. Essa evidência, porém, só é observada em hipertensos. Deve-se tomar cuidado, pois, durante o tratamento com eritropoietina, há aumento do hematócrito, que pode se associar com o aumento da pressão arterial, com possibilidade de encefalopatia hipertensiva e convulsão.

## SÍNDROME DO DESEQUILÍBRIO DA HEMODIÁLISE

A síndrome do desequilíbrio da hemodiálise, descrita e definida em 1962, é caracterizada por sintomas neurológicos causados pela rápida remoção da ureia durante a diálise, com consequente gradiente osmótico entre o cérebro e o plasma após hemodiálise rápida. Como resultado há edema cerebral com sintomas como cefaleia, náuseas, vômitos, câimbras, tremores, alteração de consciência, convulsões e coma. Em casos extremos, pode levar a óbito<sup>9</sup>.

A patogênese da síndrome do desequilíbrio da hemodiálise é conhecida como sendo devido ao gradiente de ureia criado entre os compartimentos do plasma e do cérebro durante a diálise. Os sintomas são, na maioria das vezes, transitórios. É mais prevalente em crianças e em pacientes com passado de traumatismos cranianos, acidentes vasculares cerebrais ou hipertensão arterial maligna. Em raros casos pode estar associada à desmielinização pontina ou à leucoencefalopatia posterior reversível.

O diagnóstico é clínico e não há marcadores biológicos em exames laboratoriais ou de imagem que confirmem o diagnóstico, sendo, portanto, um diagnóstico de exclusão. A investigação neurológica deve ser completa, conforme comentada na introdução deste capítulo.

Medidas profiláticas podem ser sugeridas, principalmente no grupo de pacientes com maior risco: idosos, crianças, altos níveis iniciais de ureia, período prolongado sem diálise, ou início de terapia dialítica em pacientes com insuficiência renal aguda. Sugere-se:

1. Menor duração da diálise (em torno de 2 horas).
2. Usar fluxo de sangue 200mL/min.
3. Usar dialisador de baixa eficiência.
4. A ultrafiltração pode ser livre, uma vez que pouco contribui para o *clearance* difusional.
5. Aumentar gradualmente a eficiência da diálise nas sessões subsequentes, caso o paciente tolere bem.
6. Uso de substância osmoticamente ativa, como o manitol (sugere-se 1g/kg/diálise).

7. Aumentar o sódio do dialisato em pelo menos 2mEq/L.
8. Caso tenha disponível, usar dialisato com glicose.

Em resumo, síndrome do desequilíbrio pode desenvolver-se em pacientes que realizam hemodiálise com rápida diminuição de ureia. Sintomas neurológicos ocorrem principalmente pelo edema cerebral. Pacientes com alto risco de desenvolver síndrome do desequilíbrio da hemodiálise devem realizar a remoção de ureia de maneira contínua e gentil, aumentando a intensidade dia a dia, caso o paciente tolere. Se uma diálise mais agressiva é indicada, é mandatório o uso adicional de medidas protetoras descritas acima, como alterações no sódio e glicose do banho e uso de manitol.

## USO DE DROGAS ANTICONVULSIVANTES EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Um paciente com epilepsia, que realiza hemodiálise, deverá continuar o uso das drogas anticonvulsivantes. Deve-se considerar a taxa de ligação proteica da droga. Medicamentos como valproato e lamotrigina são preferenciais, além de benzodiazepínicos. Fenitoína e gabapentina devem ter suas doses corrigidas. Lembrar sempre da necessidade de complementação da dose da droga pós-diálise ou do seu uso somente após a sessão<sup>10</sup>.

O número de medicamentos usados para tratar diferentes tipos de convulsões tem aumentado ao longo dos últimos 10-15 anos. A maioria das novas drogas antiepilépticas pode ser desconhecida para muitos nefrologistas. As drogas antiepilépticas mais novas são menos propensas a ter interações medicamentosas significativas observadas nos agentes de mais idade, mas necessitam de maior ajuste de dose em pacientes com redução da função renal. A toxicidade mais comum dessas drogas inclui acidose metabólica e hiponatremia. Nefrolitíase, nefrite intersticial e outros efeitos adversos são menos comuns<sup>11</sup>. Pouco se sabe sobre o *clearance* da maioria das drogas antiepilépticas pelos hemodialisadores de alta eficiência ou pela diálise peritoneal. A monitorização dos níveis da droga quando disponível, a avaliação clínica cuidadosa dos pacientes que tomam estas medicações e a estreita colaboração com neurologistas são essenciais para o manejo destes pacientes. Um resumo das doses recomendadas para pacientes em diálise encontra-se no quadro 65.2.

Quadro 65.2 – Doses indicadas para drogas anticonvulsivantes em diálise.

Droga	Dose (mg/dia)	Remoção pela diálise	Observação
Carbamazepina	100	Não	Não se recomenda associação de tratamento com fenitoína
Clonazepam	100	Não	
Fenobarbital	75	Sim	Administrar após o término da diálise
Fenitoína	10-30	±	Meia-vida plasmática reduzida, atingindo dose terapêutica com níveis baixos; 10-30% de aumento da fração livre em uremia e hipoalbuminemia. Nível alvo: 4-10mg/L (cromatografia)
Ácido valproico	75-100	±	Removido com diálise de alto fluxo

## PREVENÇÃO

1. Identificar pacientes de risco (Quadro 65.3).
2. Administrar cálcio por via intravenosa no início da diálise para pacientes acidóticos e hipocalcêmicos.
3. Monitorizar a pressão arterial no início da terapia com eritropoietina, ajustando drogas anti-hipertensivas se necessário.

### Quadro 65.3 – Fatores de risco para convulsão em diálise.

Criança  
Hipocalcemia, principalmente associada à acidose  
Hipoglicemia (diálise com dialisato livre de glicose)  
Uso de drogas “epileptogênicas” (penicilina, quinolona)

Na prática, o que devemos fazer diante de um episódio de convulsão em paciente durante a sessão de diálise está mostrado na figura 65.2.

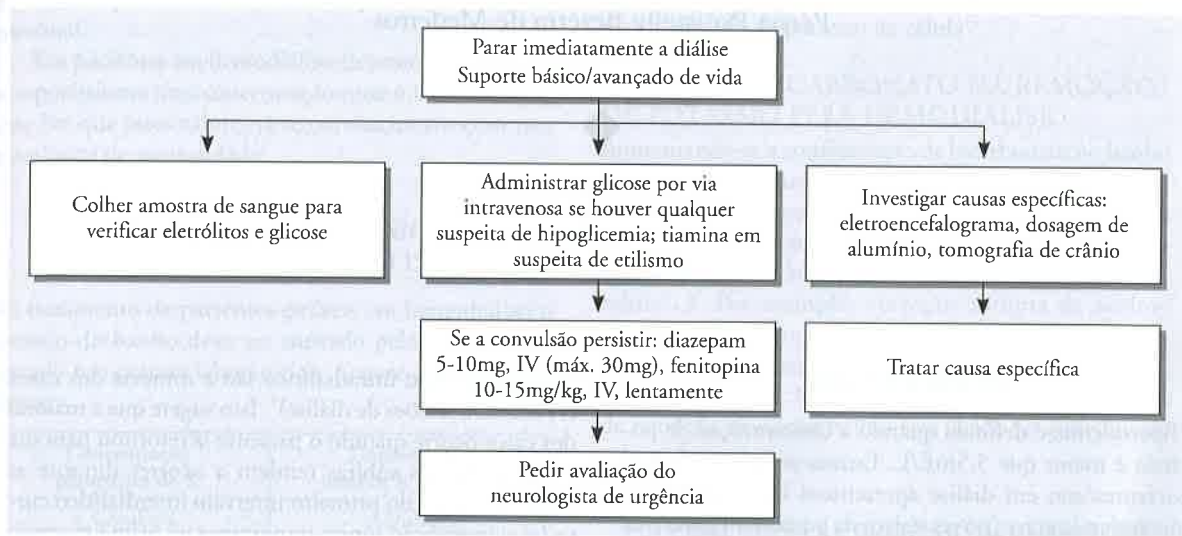


Figura 65.2 – Conduta para convulsão em diálise.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serrano-Castro PJ, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM *et al.* Sociedad Andaluza de Epilepsia. Consensus clinical practice guidelines of the Sociedad Andaluza de Epilepsia for the diagnosis and treatment of patients with their first epileptic seizure in emergencies. *Rev Neurol* 2009; 48: 39-50.
2. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G *et al.* Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69: 1996-2007.
3. Sönmez F, Mir S, Tutuncuoglu S. Potential prophylactic use of benzodiazepines for hemodialysis-associated seizures. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 367-369.
4. Chang JM, Hwang SJ, Kuo HT *et al.* Fatal outcome after ingestion of star fruit (Averrhoa carambola) in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 189-193.
5. Grill ME, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1843-1850.
6. Schwartz RD. Hemodialysis associated seizures. In Nissensen AR, Fine RN (eds). *Dialysis Therapy*. Hanley Balfus: Philadelphia, 1993, pp 88-90.
7. Scorza FA, Albuquerque M, Arida RM *et al.* Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arg Neuropsiquiatr* 2005; 63: 757-760.
8. Beccari M. Seizures in dialysis patients treated with recombinant erythropoietin. Review of the literature and guidelines for prevention. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 5-13.
9. Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008; 21: 493-498.
10. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C *et al.* Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67(12 Suppl 4): S28-S33.
11. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Semin Dial* 2006; 19: 408-416.



## HIPERCALEMIA EM DIÁLISE

Rosilene Motta Elias  
Pérsia Rosistelly Bezerra de Medeiros



## INTRODUÇÃO

Hipercalemia é definida quando a concentração de potássio é maior que 5,5mEq/L. Estima-se que 3,1/1.000 pacientes/ano em diálise apresentem hipercalemia. A hipercalemia grave (níveis séricos de potássio maiores que 6mEq/L) chega a ocorrer em até 12% dos pacientes em hemodiálise. Quase um quarto dos pacientes (24%) precisam de um atendimento de emergência pelo menos uma vez na vida devido à hipercalemia<sup>1</sup>.

As causas de hipercalemia em pacientes em hemodiálise são variadas, incluindo ingestão excessiva, seja pela dieta cotidiana, seja pela suplementação inadvertida. Além disso, pode ocorrer retirada inadequada na diálise, seja por erro no cálculo do potássio do banho, seja pela sessão ser interrompida ou suprimida pelo próprio paciente. No período pós-diálise, pode ocorrer passagem do meio intracelular para o extracelular (*shift*), potencializado pelo uso de drogas (betabloqueador, digital e succinilcolina), deficiência de insulina, acidose metabólica e rabdomiólise<sup>2</sup>.

Morte súbita é alta e independentemente associada à presença de fibrilação atrial, *diabetes mellitus* e hipercalemia<sup>3</sup>, que é o principal foco deste capítulo. A probabilidade de morte súbita em pacientes renais crônicos em hemodiálise é de 24%<sup>4</sup>. Morte em consequência de arritmias, como taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular, é muito mais frequente em pacientes em hemodiálise do que na população geral<sup>5</sup>.

Pacientes em hemodiálise apresentam numerosos fatores que predispõem a uma arritmia potencialmente fatal. Fatores como doença cardíaca e fatores relacionados à própria sessão de diálise (alterações agudas no volume extracelular e na concentração plasmática de eletrólitos, além de alterações no balanço simpaticovagal) estão envolvidos. Porém, mesmo sabendo-se que a diálise em si tem um papel arritmogênico potencial, as mortes sú-

bitas no período intradiálítico são a minoria dos casos (7/100.000 sessões de diálise)<sup>7</sup>. Isto sugere que a maioria dos casos ocorre quando o paciente já retornou para sua casa. As mortes súbitas tendem a ocorrer durante as primeiras horas do primeiro intervalo interdialítico curto (movimentação iônica importante na primeira sessão de diálise pode induzir a alterações na duração do potencial de ação e intervalo QT, com consequente taquiarritmia) e durante as últimas horas do intervalo mais longo (a hipercalemia pode levar a distúrbios de condução, bradiarritmia e mesmo assistolia e dissociação eletromecânica)<sup>3</sup>. Isto é particularmente importante naqueles pacientes com hipercalemia grave pré-diálise, nos quais usam banhos com baixa concentração de potássio. Novas modalidades dialíticas, diárias, ao reduzirem o intervalo interdialítico, diminuiram a ocorrência de mortes súbitas.

Em um grande estudo de pacientes em hemodiálise, após ajuste de comorbidades, a hipercalemia foi associada com aumento de mortalidade de todas as causas e de causa cardiovascular<sup>7</sup>. Neste estudo, 11% dos pacientes com potássio pré-diálise > 5mEq/L foram dialisados contra um potássio no banho > 3mEq/L, o que sugere que podemos corrigir o potássio sérico com ajustes no potássio do banho.

Enquanto a hipercalemia está ligada à mortalidade, a hipocalemia parece marcar a desnutrição em pacientes em hemodiálise.

## FISIOLOGIA DO POTÁSSIO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Pacientes com insuficiência renal crônica desenvolvem variadas adaptações para compensar a ausência de eliminação renal de potássio. A insulina parece ser o principal fator nesta adaptação, aumentando a entrada de potássio nas células<sup>8</sup>. Como exemplo, sabe-se que pacientes com insuficiência renal em jejum desenvolvem hipercalemia<sup>9</sup>.

Embora o bicarbonato tenha pequeno ou nenhum efeito na entrada de potássio nas células, em pacientes com insuficiência renal crônica ele parece facilitar a ação da insulina, talvez pela correção da acidemia<sup>10</sup>. Os efeitos da aldosterona ainda são discutíveis.

Em indivíduos normais, os rins são responsáveis pela eliminação de até 95% do potássio. Embora as fezes sejam responsáveis por somente 5% da eliminação de potássio, esta porcentagem pode chegar a 35% em um paciente em diálise, pelo aumento da secreção de aldosterona intestinal.

Em pacientes em hemodiálise, devemos tentar manter o potássio em uma concentração entre 4,6 e 5,3mEq/L, uma vez que estes valores já se correlacionam com menores taxas de mortalidade<sup>7</sup>.

### BALANÇO DE POTÁSSIO EM PACIENTE EM DIÁLISE

No tratamento de pacientes estáveis em hemodiálise, o potássio do banho deve ser ajustado pelo nefrologista, baseado nos exames laboratoriais. Sugere-se da seguinte forma:

Concentração plasmática de K	Concentração ideal de K no banho
> 4,5mEq/L	≤ 2mEq/L
< 4,0mEq/L	3,0mEq/L

- Pacientes dialisando contra um potássio no banho > 3mEq/L – devem ser monitorados mais frequentemente para evitar hipercalemia.
- Quantidades mais permissivas de K podem ser necessárias com o uso conjunto de insulina ou acidose importante.

Ingere-se em média 0,75 a 1,0mEq/L → 60-100mEq/dia

Remoção pela hemodiálise, dias alternados → 80-140mEq/L

### VELOCIDADE DE REMOÇÃO DURANTE HEMODIÁLISE

- 1mE/L: primeira hora.
- 2mE/L: nas duas horas seguintes (este platô de concentração é independente do potássio do banho).

### CONCENTRAÇÃO DE POTÁSSIO NO BANHO

Tipicamente, a concentração de potássio no banho de diálise varia de 0 a 4mEq/L. Durante um tratamento de 4 horas de hemodiálise, com fluxo de sangue de 300mL/min e fluxo de banho de 500mL/min, potássio inicial entre 4,4 e 4,9mEq/L, a taxa de remoção de potássio com banho de potássio 0 ou 1 ou 2mEq/L é de 117mEq/L, 80mEq/L e 63mEq, respectivamente<sup>11</sup>. O *shift* de potássio durante uma sessão de diálise pode ter impacto na mortalidade. A mortalidade é duas vezes mais frequente no grupo de pacientes que dialisam contra baixas concentrações de potássio no banho<sup>6</sup>. Apesar de os banhos com menor concentração de potássio promoverem maior remoção de potássio, ainda existem controvérsias na literatura sobre a diminuição da dose de diálise associada

a esta prescrição. Além disso, pode ser perigoso para o paciente, podendo precipitar o aparecimento de arritmias em alguns pacientes.

### EFEITO DA GLICOSE NA REMOÇÃO DE POTÁSSIO PELA HEMODIÁLISE

Quando se adiciona glicose ao banho de diálise, em concentração-padrão de 200mg/dL, ocorre diminuição na massa de remoção de potássio durante o tratamento, provavelmente pelo estímulo de insulina e consequente maior entrada de potássio na célula<sup>12</sup>.

### EFEITO DO BICARBONATO NA REMOÇÃO DE POTÁSSIO PELA HEMODIÁLISE

Aumentando-se a concentração de bicarbonato no banho de diálise de 27 para 39mEq/L causa grande redução na concentração de potássio sérico durante a diálise, mas sem aumento da remoção de potássio, o que significa um aumento do *shift* de potássio do meio extra para o intracelular<sup>13</sup>. Por exemplo, correção abrupta de acidose metabólica durante a diálise, mesmo contra a alta concentração de potássio no banho, tem sido associada com hipocalemia grave. O sódio, por sua vez, não altera a taxa de remoção de potássio, mas está ligado ao aumento do *rebound* pós-diálise.

### ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS

Em hipercalemia leve (5,5-6,5mEq/L), observa-se onda T apiculada. Hipercalemia moderada (6,5-8mEq/L) associa-se também com prolongamento do intervalo PR, onda P achatada, complexo QRS alargado. Hipercalemia grave (> 8mEq/L) geralmente se associa a ausência total de onda P, bloqueio atrioventricular ou bloqueio de ramo, ou arritmias variadas e assistolia. Como regra geral, hipercalemias graves são associadas com anormalidades mais graves e arritmias potencialmente fatais. A figura 66.1 exemplifica um eletrocardiograma de paciente com hipercalemia.

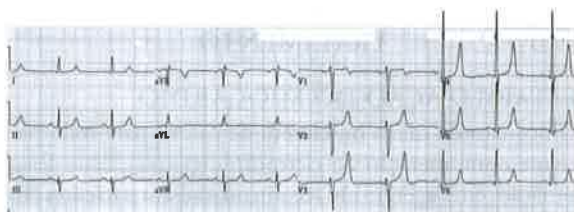


Figura 66.1 – Eletrocardiograma mostra ausência de onda P e onda T apiculada<sup>14</sup>.

### PREVENÇÃO DE HIPERCALEMIA E MORTE SÚBITA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

- Restrição na dieta: 8-17mg/kg/dia.
- Administrar glicose a 10% para pacientes em jejum prolongado (mais de 8 horas).
- Verificar a concentração de potássio após início da terapia com espironolactona, inibidor de enzima conver-

sora/bloqueador de receptor de angiotensina, betabloqueador ou mesmo heparina plena e anti-inflamatório não hormonal, principalmente em pacientes com função renal residual. É importante salientar que algumas destas drogas têm ação comprovada na diminuição da mortalidade cardiovascular e, portanto, devem ser tentadas, a despeito do risco de hipercalcemia. Há ainda relatos de hipercalcemia com o uso de diltiazem, medicação também frequentemente utilizada por esse subgrupo de pacientes.

## CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE OS BETABLOQUEADORES

São fortemente recomendados para pacientes com miocardiopatia em diálise, especialmente diabéticos, nos quais se demonstrou forte diminuição de morte súbita com o uso do carvedilol<sup>15</sup>. De qualquer forma, é importante salientar que não existem grandes ensaios envolvendo um número grande de pacientes em diálise. Além disso, existe grande variedade de agentes betabloqueadores que agem em receptores diferentes e têm ações diferentes. Não podemos generalizar os resultados obtidos com o carvedilol para todos os demais representantes dessa classe medicamentosa. Estudos observacionais pequenos também já sugeriram benefício do betabloqueador, inibidor de enzima conversora da angiotensina e antagonistas de canal de cálcio na sobrevida de pacientes em hemodiálise<sup>16</sup>. A prevenção é muito importante, particularmente se tratando de pacientes em hemodiálise, nos quais a ressuscitação cardiopulmonar está associada a uma mortalidade de 92% intra-hospitalar e 97% em seis meses.

Efeitos desejados do betabloqueador: bom agente anti-hipertensivo para pacientes em hemodiálise, com raros relatos de hipotensão; efeitos indesejados do betabloqueador: podem ocorrer somente com os não seletivos, pela ação em receptores  $\beta_2$ . Portanto, neste sentido, é seguro o uso de atenolol e metoprolol<sup>17</sup>.

## TRATAMENTO

### ESTABILIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio, para todo paciente com alteração ao eletrocardiograma. Além dessa situação, estes agentes são recomendados em pacientes em diálise, mesmo sem alterações ao eletrocardiograma<sup>1,18</sup>.

### GRADIENTE TRANSCELULAR DE POTÁSSIO DO MEIO EXTRA PARA O INTRACELULAR

Os principais representantes deste tipo de ação na hipercalcemia são a insulina, os agonistas  $\beta_2$  e o bicarbonato.

**Insulina** – existem alguns estudos mostrando a eficácia do uso da insulina por via intravenosa e glicose no tratamento da hipercalcemia de pacientes com insuficiência renal crônica. O efeito adverso observado com frequência foi a hipoglicemia, apesar da administração de glico-

se. Sugere-se a administração de 10 unidades de insulina simples por via intravenosa e 50mL de glicose a 50% (20% dos casos tiveram hipoglicemia franca)<sup>19</sup>.

**Agonista  $\beta_2$**  – no Brasil não temos disponível o albuterol. Portanto, outros agentes podem ser usados, como o salbutamol inalatório. Porém, a administração de insulina ainda é a medida terapêutica isolada mais eficiente.

**Bicarbonato** – recentemente, sua eficácia tem sido questionada em pacientes com insuficiência renal. Sugere-se seu uso somente naquelas situações nas quais a diálise que vai ser instituída irá demorar pelo menos 1 ou 2 horas.

### REMOÇÃO DE POTÁSSIO

Resinas de troca e diálise. Embora a administração crônica de resinas de troca (Kayexalate<sup>®</sup>) possa ser útil na prevenção de hipercalcemia, sua administração com ou sem agente catártico associado tem benefício limitado para uso agudo, uma vez que demora pelo menos 1 hora para o início de sua ação.

### DIÁLISE

É o tratamento definitivo para a hipercalcemia grave em pacientes com insuficiência renal. Influenciam a taxa de remoção de potássio: fluxo de sangue, concentração de potássio e bicarbonato no banho e presença de glicose no banho.

### OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

**Ácido glicirretínico (licorice ou alcaçus)** – a secreção de potássio via trato gastrointestinal (mucosas colônicas e retal) tem importante papel principalmente nos pacientes sem função renal residual. Intervenções farmacológicas visando aumentar a excreção de potássio por essa via têm sido estudadas<sup>20</sup>. Em estudo recentemente publicado por Farese *et al*, foi evidenciado efeito benéfico da suplementação dietética com o ácido glicirretínico (o principal componente do *licorice*) na redução dos níveis séricos de potássio em pacientes em hemodiálise. O ácido glicirretínico tem seu efeito na redução dos níveis séricos de potássio por antagonizar a enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase 2 (11- $\beta$ -HSD2) em segmentos de mucosa retal e colônica de humanos. Esta enzima (11- $\beta$ -HSD2) converte o cortisol em cortisona em tecidos que tenham receptores para mineralocorticoides, como as células epiteliais do cólon. Ao utilizarem um antagonista da 11- $\beta$ -HSD2, o ácido glicirretínico, os pesquisadores puderam observar que seu efeito benéfico na redução de potássio persistia mesmo após três meses de terapia, sem, no entanto, induzir à hipertensão ou a outros efeitos colaterais importantes. Como efeito adicional, parece que o ácido glicirretínico diminui as concentrações de aldosterona, esteroide de extrema relevância para o desenvolvimento de fibrose miocárdica, causa que sabidamente aumenta mortes por eventos cardiovasculares em pacientes dialíticos. Na terapia com ácido glicirretínico, verificou-se que há redução da aldos-



terona sérica e da relação aldosterona/renina, efeito mais bem explicado pela diminuição da excreção de potássio, reduzindo a excreção de aldosterona. Deve-se salientar ainda que o ácido glicirretínico tem propriedades antioxidativas em vários tecidos, incluindo o coração, podendo esta propriedade intrínseca do ácido glicirretínico ter efeito benéfico na remodelação miocárdica<sup>20</sup>. Estudos experimentais em animais e humanos sugerem ainda um efeito potencial benéfico da inibição da 11- $\beta$ -HSD1 (enzima também inibida pelo ácido glicirretínico) na síndrome metabólica, condição também frequente na população em hemodiálise<sup>21</sup>. Entre os efeitos colaterais do uso do ácido glicirretínico poderiam ser citados o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, retenção de sódio e edema, efeitos esses não significativamente relevantes no estudo de Farese *et al.* Um aumento moderado nos valores de gamaglutamiltransferase e aspartaminotransferase foi também evidenciado, porém sem hepatotoxicidade significativa. Em resumo, o ácido glicirretínico pode ser uma opção terapêutica para reduzir os episódios de hipercalemia nos pacientes em hemodiálise, porém mais estudos clínicos devem vir a validar seu uso (Fig. 66.2).

**Fludrocortisona** – outra estratégia terapêutica que também já foi tentada para o tratamento da hipercalemia em pacientes em hemodiálise foi o uso de fludrocortisona, porém com resultados pouco satisfatórios, podendo tais resultados decorrerem da dose utilizada nesses trabalhos e do número relativamente pequeno de pacientes incluídos nos estudos<sup>22,23</sup>.

### EXEMPLO DE UM CASO CLÍNICO OCORRIDO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS, SÃO PAULO

D.R.S., 27 anos de idade, sexo masculino, em hemodiálise três vezes por semana há cinco anos, sem diurese

residual, com diagnóstico de base de glomerulosclerose segmentar e focal. Paciente em uso contínuo de carbonato de cálcio 1g/dia, calcitriol 25 $\mu$ g/dia, propranolol 80mg/dia e anlodipina 10mg/dia. Paciente chega no horário habitual da sua sessão de hemodiálise sem queixas. Após 30 minutos do início da sessão, ele refere mal-estar súbito, palpitação e sudorese. O paciente recebeu bolo inicial de solução salina, uma vez que a pressão arterial estava difícil de acessar, foram colhidos exames, feito dextro e eletrocardiograma. O dextro estava dentro da normalidade. O paciente permaneceu consciente todo o tempo, sem déficit motor localizado. O eletrocardiograma inicial é mostrado na figura 66.3.

Feito então o diagnóstico de bloqueio atrioventricular total. Enquanto se aguardava os exames laboratoriais, o paciente foi monitorizado, foi instalado cateter de oxigênio, testado o acesso em fístula arteriovenosa. Como havia a possibilidade de o bloqueio atrioventricular ter sido precipitado pelo uso do propranolol, o paciente recebeu glucagon, sem melhora. Foi administrada insulina e glicose por via intravenosa, uma vez que a sessão de diálise foi momentaneamente interrompida por falta

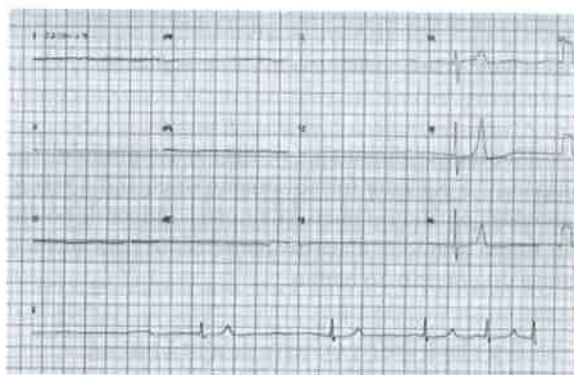


Figura 66.3 – Eletrocardiograma inicial mostrando bloqueio atrioventricular total.

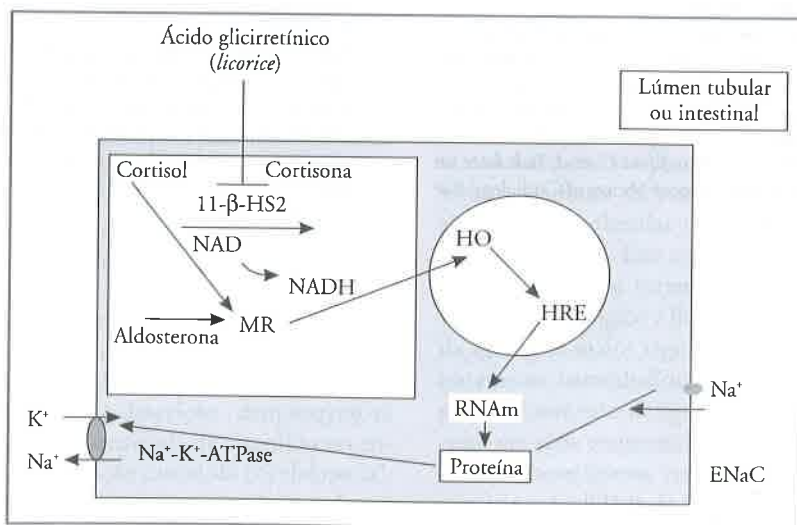


Figura 66.2 – Esquema resumido do mecanismo de ação do ácido glicirretínico. MR = receptor de mineralocorticoide; NAD = nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADH = forma reduzida do NAD; 11- $\beta$ -HS2 = 11- $\beta$ -hidroxiesteroide.

de fluxo no acesso. Como não houve nenhum sinal de melhora com as medidas habituais para hipercalemia, um marca-passo transcutâneo foi colocado. Com esta medida a circulação foi prontamente restabelecida e a diálise pôde ser reiniciada. O exame laboratorial revelou potássio de 7,7mEq/L. A sessão de diálise transcorreu sem problemas a partir daí, porém o paciente ainda precisou do marca-passo por 2 horas após o término da sessão. Com o potássio normalizado (4,9mEq/L), boa pressão arterial, assintomático, o eletrocardiograma 4 horas após o término da sessão de diálise voltou ao padrão normal do paciente, como mostrado na figura 66.4.



Figura 66.4 – Eletrocardiograma após 4 horas, normal.

Conduitas adicionais no caso: o propranolol foi suspenso, o paciente foi novamente orientado a seguir uma dieta restrita em potássio, os níveis séricos de potássio foram seguidos mais frequentemente para melhor ajuste do potássio do banho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mount DB, Zandi-Nejad K. Hipercalemia. In Brenner BM (ed). *The Kidney*, 7<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2004, pp 1017-1025.
- Allon M, Putcha N. Management of hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2007; 20: 431-439.
- Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E *et al*. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2529-2536.
- US Renal Data System, URDS 2006 Annual Data Report. <http://www.usrds.org/adr.htm>
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C *et al*. Task force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
- Karnik JA, Young BS, Lew NL *et al*. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 74: 1335-1357.
- Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R *et al*. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 999-1007.
- Sebara MS, Watanabe H, Shoji F *et al*. Effect of oral glucose administration on serum potassium concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 697-705.
- Allon M, Takeshian A, Shanklin N. Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int* 1993; 43: 212-217.
- Kim HJ. Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *Nephron* 1996; 72: 476-482.
- Zehnder C, Gutzwiller JP, Huber A. Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 11: 2337-2343.
- Sherman RA, Hwang ER, Bernholz AS *et al*. Variability in potassium removal by hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986; 6: 284-288.
- Heguilien RM, Sciarano C, Bellusci AD *et al*. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 591-597.
- Emergency Medicine Education Onlin. ([www.emedu.org/ccq/givemall.php](http://www.emedu.org/ccq/givemall.php)).
- Cice G, Ferrara L, D'Andrea A *et al*. Carvedilol increase two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-1444.
- Pun PH, Lehrich RW, Smith SR *et al*. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 291-500.
- Furgeson SB, Chonchol M. b-blockade in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 43-48.
- Crews D, Chi P, Choi M. Disorders of potassium homeostasis. In Piccini JP, Nilsson KR (ed). *The Osler Medical Handbook*, 2<sup>nd</sup> ed. The Johns Hopkins University: Baltimore, 2006, pp 800-806.
- Ngugi M, McLigeyo S, Kayima J. Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J* 1997; 73: 503-509.
- Farese S, Kruse A, Pasch A *et al*. Glycyrhretinic acid food supplementation lowers serum potassium concentration in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 877-884.
- Schnackenberg CG. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors for metabolic syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 295-300.
- Kaisar MO, Wiggins KJ, Sturtevant JM *et al*. A randomized controlled trial of fludrocortisone for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 809-814.
- Kim DM, Chung JH, Yoon SH, Kim HL. Effect of fludrocortisone acetate on reducing serum potassium levels in patients with end-stage renal disease undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3273-3276.

## TRATAMENTO DA ÁGUA PARA HEMODIÁLISE: NOVAS PERSPECTIVAS

Renato Antunes Caires  
Rodrigo Bueno de Oliveira



### ASPECTOS HISTÓRICOS DO TRATAMENTO DA ÁGUA

Desde as primeiras sessões de hemodiálise em seres humanos a água vem sendo utilizada para a constituição das soluções de diálise. Os princípios da química colóide e o princípio da osmose, descritos por Graham em 1854, serviram de base para a realização do processo de diálise, no qual a água constituía-se em um elemento central<sup>1</sup>. Coube a William Kolff, em 1943, realizar a primeira sessão de diálise efetiva em seres humanos. Após seis anos, o Dr. Tito Ribeiro de Almeida realizou a primeira sessão de hemodiálise no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo para tratar uma paciente de 27 anos de idade com insuficiência renal. Nessa época, o tratamento era realizado de maneira artesanal e empregava-se uma solução de diálise aquecida por meio de uma resistência, com sua constituição o mais fisiológica possível e em cujo meio de diluição se empregava a água<sup>2</sup>. No início, a hemodiálise era reservada somente para pacientes com lesão renal aguda. Com o desenvolvimento da tecnologia dos métodos dialíticos e da via de acesso para hemodiálise, o tratamento também começou a ser empregado na doença renal crônica, mudando radicalmente a sobrevivência destes pacientes.

A medida que o método ganhava popularidade, passou-se a observar problemas ligados ao processo de hemodiálise, como a encefalopatia da diálise descrita em 1972<sup>3</sup>. Seis anos após esta descrição, demonstrou-se nestes pacientes grande quantidade de alumínio no cérebro, estabelecendo a relação causal da encefalopatia<sup>4</sup>, cuja principal fonte causadora de intoxicação por alumínio era a água utilizada no tratamento dialítico<sup>5</sup>.

Com o passar dos anos, diversas outras substâncias contidas na água usada para hemodiálise, como flúor,

cálcio, magnésio, bactérias, partículas de bactérias, toxinas e vírus, foram associadas a efeitos deletérios em pacientes urêmicos. Com isso, o tratamento da água ganhou importância e foram desenvolvidos equipamentos, como filtros para sedimentos, abrandadores e filtros de carvão ativado para a melhoria da qualidade da água usada para este fim. Estes equipamentos removiam o material particulado presente na água, reduziam a dureza da água e adsorviam substâncias, para proteger o paciente contra contaminantes químicos e microbiológicos e também os equipamentos de diálise a jusante. Além destes mecanismos de purificação da água, tornava-se necessária uma etapa adicional ao tratamento da água para reduzir as concentrações de alumínio. Observou-se que a intoxicação por alumínio era raramente observada em pacientes que se submetiam à diálise com água tratada por desionização e por osmose reversa<sup>6</sup>.

No processo denominado de osmose reversa, uma força hidrostática impulsiona a água contra seu gradiente osmótico através de uma membrana impermeável a solutos, e solutos de baixo peso molecular, incluindo o alumínio e moléculas orgânicas simples, são retidos nesta membrana. Este equipamento acrescentou grande qualidade à água, tornando-a mais pura do ponto de vista microbiológico e físico-químico, permitindo o uso da água com maior segurança e em grande escala para o tratamento hemodialítico. Durante décadas esta estratégia de tratamento da água potável por meio de um circuito em série constituído por filtros, carvão, desionizador e osmose reversa vem mostrando-se suficiente para garantir a qualidade da água empregada no processo, e atualmente se constitui na principal metodologia utilizada no tratamento da maioria dos pacientes com insuficiência renal dialítica no mundo.



Nos últimos anos, com o amadurecimento dos conceitos de qualidade e dose de diálise, oferecidas ao paciente por meio de maiores fluxos de sangue, dialisato e membranas dialisadoras com maior permeabilidade, passou-se a empregar maior quantidade de água no processo, expondo o paciente a maior risco de contaminação decorrente do contato do sangue com os produtos resultantes da degradação bacteriana (pirógenos) presentes no dialisato por meio do fenômeno de *backfiltration*. Atenção especial vem sendo dedicada ao problema da inflamação crônica em pacientes urêmicos, cuja fisiopatologia ainda não é completamente esclarecida, mas provavelmente também está associada à pureza da água empregada no tratamento. Estes fatos motivaram a busca de uma água com elevado grau de pureza microbiológica. Surge então o conceito de “água ultrapura” para hemodiálise, cujos níveis de bactérias e endotoxinas são significativamente mais baixos do que os níveis encontrados atualmente na água para hemodiálise.

Os possíveis benefícios do uso da “água ultrapura” no tratamento dialítico demonstrados em alguns estudos, como veremos adiante, motivaram seu emprego em modalidades que usam o princípio de convecção, como a hemofiltração e a hemodiafiltração. Nos últimos anos, desenvolveu-se o método de produção de água *on line* para hemofiltração, com concentrações de bactérias e de pirógenos reduzidas em 6 logaritmos, preenchendo critérios bastante rígidos de qualidade.

Nos próximos anos, com o aumento progressivo do número de pacientes que necessitarão de diálise para prolongar suas vidas, a escassez de água em diversas partes do globo terrestre, nossa especialidade irá deparar-se com novos desafios em relação ao tratamento de água para diálise. Questões como pureza da água de diálise e despechos clínicos importantes, como mortalidade, doença cardiovascular, entre outros, deverão ser mais bem compreendidas. A seguir convidamos o leitor a uma revisão sobre o tratamento de água para hemodiálise e comentaremos as perspectivas futuras sobre o assunto, principalmente em relação ao uso da “água ultrapura”.

## POR QUE TRATAR A ÁGUA PARA HEMODIÁLISE?

Durante o tratamento dialítico, o sangue do paciente está exposto a grande quantidade de água. Cerca de 120 a 200 litros de água são utilizados por sessão (360 a 570 litros por semana) e pode haver contato deste fluido com a corrente sanguínea através da membrana dialisadora. Comparativamente à quantidade de líquidos que uma pessoa normal ingere por semana (em torno de 14 litros por semana), este volume é cerca de 40 vezes superior à ingestão semanal de água por via oral. Além disso, o organismo dispõe de barreiras naturais contra a contaminação por patógenos através da água, como as mucosas do trato gastrointestinal, o ácido clorídrico e o pH do meio. Tal proteção inexistente no processo de hemodiálise, o que aumenta significativamente o risco de contaminação do paciente.

Quadro 67.1 – Contaminantes em potencial presentes na água potável.

### Materiais particulados

Areia, ferro, sílica, barro

### Químicos

Íons inorgânicos (sódio, potássio, alumínio, flúor, cloro, cálcio, magnésio) ou orgânicos (fertilizantes, pesticidas e óleos)

### Micro-organismos e endotoxinas

Vírus, bactérias, fragmentos bacterianos

Em que se pese o tratamento da água para o consumo humano (água potável), ela é inadequada para o uso em hemodiálise por conter fluoreto, alumínio, cloro, vírus, bactérias, endotoxinas e uma série de outras substâncias com potencial nocivo (Quadro 67.1).

As complicações frequentemente descritas nestes pacientes decorrentes da presença destes elementos na água são: anemia, doença óssea, hipertensão, hipotensão, astenia e fraqueza muscular, doenças neurológicas, como a demência, e bacteriemias. A presença na água de minerais como o cálcio e magnésio podem causar sintomas como cefaleia, hipertensão e vômitos. Outras substâncias são tóxicas mesmo em concentrações pequenas, inclusive em pessoas híginas, como no caso do mercúrio e do chumbo.

A intoxicação por alumínio é causa de encefalopatia e anemia, além da redução da mineralização óssea. O alumínio é removido principalmente pela osmose reversa e com menor eficiência pelo desionizador. Oriundo da floculação no tratamento da água, sua concentração não deve exceder 0,01 parte por milhão (ppm) ou 0,01 mg/L, e sua concentração deve ser monitorada mensalmente.

A cloração é uma etapa importante do processo de tratamento da água para torná-la potável, a fim de diminuir a contaminação da água por micro-organismos. A presença de cloramina em determinadas concentrações no dialisato pode causar náuseas, hipotensão, dispnéia e anemia por inibição do NADPH, aumento do estresse oxidativo e hemólise. Tanto a osmose reversa quanto o desionizador são inefetivos na remoção de cloraminas, sendo que o carvão ativado remove a cloramina da água. Os níveis de clorina devem ser menores que 0,5 mg/L, e os de cloramina, menores que 0,1 mg/L.

O flúor é habitualmente adicionado ao tratamento da água como medida de saúde pública para a prevenção de cáries dentárias. Pode causar hipercalemia e predispor a arritmias, inclusive fibrilação ventricular. Também pode causar dor, intolerância gastrointestinal, tetania (por hipocalcemia) e síncope. A remoção se fez do mesmo modo que o alumínio, por osmose reversa. Os níveis devem ficar em torno de 0,2 mg/L.

## PRODUÇÃO DA ÁGUA POTÁVEL E DA ÁGUA PARA HEMODIÁLISE

Este tópico descreverá as etapas de tratamento da água captada de diferentes fontes para a transformação em água potável e posteriormente em água para hemodiálise.

No Brasil, a Portaria do Ministério da Saúde número 518 de 25 de março de 2004 estabelece os parâmetros mínimos de qualidade da água, estabelecendo os procedimentos e responsabilidades relativas ao controle e vigilância da qualidade da água para o consumo humano e seu padrão de potabilidade<sup>7</sup>.

Define-se água potável como a água para consumo humano cujos parâmetros microbiológicos, físicos, químicos e radiativos atendam ao padrão de potabilidade e que não ofereça riscos à saúde. É de responsabilidade da União, dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal a adoção das medidas necessárias para o cumprimento desta portaria, de modo que qualquer empresa pública ou privada que produza, distribua ou comercialize água para consumo humano atenda às suas determinações.

A água presente na superfície do tanque de suprimento captada de rios, lagos, represas, mananciais ou poços artesianos é submetida à pré-filtração por filtros de 150 a 300 micras, que removem o material particulado. O processo que se segue é a clarificação, que consiste na adição de alumínio na água pré-filtrada, para que este se misture com o material particulado restante gerando flocos que ficarão em suspensão (floculação). Esta solução fica em grandes tanques, e devido à ação da gravidade, ocorre a separação da água e do material floculado. A água resultante é desprovida de material particulado (areia, calcário, barro), mas ainda pode conter micro-organismos. Por este motivo é adicionado o cloro em grandes quantidades para manter um efeito residual ao longo das linhas de distribuição, para desinfecção, etapa conhecida como cloração. Posteriormente, é feito o ajuste de pH a fim de prevenir a corrosão das linhas de distribuição da água. Nesta etapa a água está pronta para ser armazenada e distribuída a população, indústrias, hospitais e unidades de diálise.

Basicamente, para a produção de água para hemodiálise, a água potável passa por duas etapas: o pré-tratamento e o tratamento propriamente dito. O sistema de tratamento da água para hemodiálise deve ser dimensionado de acordo com as características da água que o alimenta e de acordo com as dimensões e consumo de água da unidade de diálise. Descreveremos a seguir um sistema básico de tratamento de água para hemodiálise.

O pré-tratamento corrige alterações mais grosseiras da água e diminui a possibilidade de que componentes da água, como excesso de cálcio, magnésio ou ferro, danifiquem as membranas da osmose reversa. Recomenda-se a inspeção diária do sistema de pré-tratamento com relação a aspecto da água, pressões de entrada e saída de cada módulo do pré-tratamento (a diferença de pressão da água entre a entrada e a saída de cada módulo não deve exceder 10psi. Reduções de pressão acima deste valor podem indicar problemas, como obstrução). Verificam-se também a dureza da água e a concentração de cloro.

Em geral, a primeira etapa, ou primeiro módulo, do pré-tratamento é a passagem da água por um filtro que remove partículas em torno de 5 micras. Geralmente sua estrutura é feita de aço inoxidável ou plástico opaco,

impedindo a proliferação de algas e bactérias pela fotossíntese. A próxima etapa é a passagem da água pelo abrandador, filtro que remove íons como magnésio e cálcio através da troca com íons sódio. Problemas nesta etapa podem causar malefícios ao paciente, como a síndrome da água dura. O objetivo do abrandador é deixar a dureza da água abaixo de uma parte por milhão (ppm). É possível retrolavar este filtro e regenerar a membrana do abrandador com uma solução de água e sal (*brine*). Muitas vezes este processo de retrolavagem é automatizado e um temporizador controla a periodicidade desta ação. A etapa seguinte é a passagem da água pelo filtro de carvão ativado, cujo papel principal é o de adsorver o cloro e derivados, e outros compostos orgânicos como óleos, pesticidas e fertilizantes. O filtro de carvão consiste em grãos de carvão ativado, seja em partículas, seja em cartuchos porosos com fibra de carbono. Idealmente, devem ser dispostos dois cartuchos de carvão ligados em série para que não ocorra exaustão do material, o que diminui a eficácia e predispõe à contaminação bacteriana. Um inconveniente dos filtros de carvão ativado é a liberação de partículas de carbono chamadas de *finés*, que podem ser removidas com a colocação de filtros em torno de 1 micra após o filtro de carvão. Em todas as etapas do pré-tratamento pode ocorrer contaminação bacteriana, mas o sítio do carvão ativado é a etapa mais suscetível à contaminação bacteriana (pode corresponder a 60% dos casos de contaminação) devido ao cloro ser removido da água nesta etapa e pela porosidade do material.

O tratamento propriamente dito da água para hemodiálise ocorre na etapa da osmose reversa. A osmose reversa compreende a passagem de água através de uma membrana, que é impermeável a solutos. Para vencer a força osmótica exercida por estes solutos, esta água é movida através da membrana por meio de uma força hidráulica gerada por motores elétricos. Remove íons com grande propriedade (rejeição de 98% dos íons presentes na água), além de produtos bacterianos e micro-organismos. No processo de osmose reversa, grande quantidade de água é empregada, sendo 85% rejeitada, e o restante (denominado de permeado) aproveitado para o uso em hemodiálise. Quando a taxa de rejeição é menor que 80%, a membrana de osmose pode estar comprometida. A condutividade da água após a osmose reversa deve ser medida diariamente e o valor deve ficar abaixo dos 10 $\mu$  Siemens, o que indica baixíssima concentração de sódio na água. Em geral, recomenda-se a troca da membrana a cada três anos, ou antes, se necessário. Uma outra etapa disponível para ser acrescentada ao tratamento de água são os desionizadores, equipamentos que fazem a substituição de cátions presentes na água por H<sup>+</sup> e de ânions por OH<sup>-</sup>. São muito efetivos na remoção de íons e têm baixo custo de manutenção. Entretanto, são incapazes em remover endotoxinas e bactérias e podem liberar resinas ligadas aos íons, além de serem colonizados por micro-organismos. Devem ser sucedidos por filtros que bloqueiem contaminantes e uma etapa adicional para a desinfecção é recomendável, como, por exemplo, radiação ultravioleta.



Após o tratamento da água, as próximas etapas são o armazenamento e a distribuição, um dos pontos mais críticos do sistema em relação à contaminação por micro-organismos. Idealmente, não se recomenda o armazenamento do permeado devido à possibilidade de contaminação, mas por questões de ordem prática a maioria dos serviços de diálise dispõe de um reservatório com capacidade até 2.000 litros. Este, quando construído adequadamente e sujeito a um regime rigoroso de desinfecção, permite manter a água em condições adequadas. O permeado pode ser armazenado em um tanque de aço inox, sem cantos ou dobras, com fundo cônico e com recirculação contínua para reduzir a possibilidade de proliferação bacteriana.

Quanto ao sistema de distribuição, não devem existir pontos "cegos" nem estagnação de água. O melhor modo de estruturar as linhas de conexão do sistema de distribuição é por meio de configuração linear, sem ramos laterais, e constituídos de material adequado (não poroso), como aço inoxidável, PVDF, PET, acrílica. Para favorecer o fluxo de água, as tubulações dos *loopings* devem ter calibre pequeno, de forma que a água circule continuamente e em alta velocidade. Todo o sistema de distribuição e armazenamento devem ser desinfetados periodicamente. A estagnação da água, o fluxo baixo e a desinfecção subótima são os principais fatores que predispoem à contaminação. Deve existir um *looping* após o sistema de distribuição para o retorno da água ao reservatório do permeado, precedido por um ultrafiltro de alta qualidade, com diâmetro de 0,1 a 2 micras, para remover toxinas e micro-organismos por meio de *sieving* (adesão) e adsorção. Geralmente, são dispostos dois filtros em série, os quais devem ser trocados regularmente, porque os bactericidas químicos utilizados na desinfecção do sistema tendem a diminuir a capacidade do filtro. As trocas habitualmente ocorrem a cada dois a três meses ou 750 horas de uso.

### DESINFECÇÃO DO SISTEMA DE TRATAMENTO DA ÁGUA PARA HEMODIÁLISE<sup>8</sup>

Os germicidas devem ser escolhidos e empregados com critério, uma vez que também podem danificar os materiais do sistema de distribuição da água para hemodiálise e causar efeitos tóxicos nos pacientes quando não são removidos corretamente do sistema. Seu efeito depende do tempo de atividade e estabilidade da solução, da produção ou não de resíduos, bem como da biocompatibilidade existente entre o germicida e os materiais que compõem o sistema.

Existem diversos modos de desinfecção, como a radiação ultravioleta, o ozônio, a água aquecida a 85° Celsius e os agentes químicos. A radiação ultravioleta tem seu efeito esterilizante dependente da emissão e do tempo de exposição. Não é eficiente para endotoxinas, limitando seu uso à fase de pré-tratamento. É obrigatório

que a radiação ultravioleta seja sucedida por ultrafiltração, uma vez que pode liberar fragmentos de lipopolissacarídeos na água a jusante.

O ozônio tem efeito mais específico sobre as endotoxinas; para tal é necessária uma concentração de 0,2 a 0,5 mg/L durante 10 minutos. A desinfecção contra bactérias e vírus exige um tempo maior. Os efeitos sobre o circuito de tratamento da água não são homogêneos em todos os pontos, nem todos os materiais são biocompatíveis com o ozônio; o PVC, por exemplo, só é compatível em baixas concentrações deste agente. Além disso, a duração de efeito do ozônio é curta, aproximadamente 30 minutos.

A água a 85° Celsius tem a vantagem de não liberar resíduos e de ter uma distribuição de desinfecção de modo mais homogêneo. Por outro lado, há potencial de daniificação dos materiais; somente o aço inoxidável e os polímeros plásticos (PVDF, PEX em trama) resistem aos efeitos da desinfecção pelo calor.

Dos agentes químicos, um dos mais utilizados é o ácido peracético, utilizado na diluição recomendada pelo fabricante. Deve-se tomar o cuidado de não deixar resíduos nas linhas após seu uso e também impedir, por meio de válvulas, a passagem indevida da solução com ácido peracético para o sistema, prevenindo a infusão acidental destes agentes em outras partes do sistema.

Em que se pese uma rotina de desinfecção adequada, com o passar dos meses pode ser observada a presença de biofilme no sistema de tratamento da água, cuja presença pode ser suspeitada pelo aumento inexplicável da incidência de reações pirogênicas. O biofilme bacteriano é dificilmente removido, mas podem ser feitas tentativas com os agentes químicos. Em determinados casos, a única medida resolutiva é a troca de toda a tubulação do sistema de distribuição da água tratada.

### PARÂMETROS RECOMENDÁVEIS PARA ENDOTOXINAS E MICRO-ORGANISMOS: CONSENSOS EUROPEU, AMERICANO, JAPONÊS E PORTARIA BRASILEIRA

Os requerimentos para micro-organismos e endotoxinas variam de acordo com o país, sendo que os japoneses são mais rigorosos em relação aos níveis de contaminantes presentes na água de diálise. Esta variação entre os países associa-se com as técnicas disponíveis para a detecção de micro-organismos, a sensibilidade dos métodos empregados, as políticas governamentais e o entendimento acerca dos possíveis benefícios da obtenção de um padrão microbiológico mais próximo da esterilidade, o que, aos poucos, vem encontrando base científica em estudos que demonstram a presença de inflamação em pacientes dialisados com água mesmo com contagens baixas de micro-organismos<sup>9,10</sup>. Mesmo nos países desenvolvidos, é difícil encontrar soluções de diálise com alto grau de pureza. Cerca de 40% das soluções de diálise europeias não preenchem os requisitos de alta qualidade da *European Pharmacopoeia*, entidade que regula os parâmetros



para a qualidade de água naquele continente<sup>11,12</sup>. Estudos em outros países também confirmam estes dados, inclusive no que diz respeito à presença de biofilme em até 55% das amostras analisadas<sup>13,14</sup>. O quadro 67.2 mostra os parâmetros microbiológicos recomendados pelos consensos Americano<sup>15</sup>, Europeu<sup>16</sup>, Japonês<sup>17</sup> e pela RDC 154 do Brasil<sup>18</sup>.

**Quadro 67.2** – Parâmetros para monitoração microbiológica recomendados pelos consensos Americano, Europeu, Japonês e pela RDC 154 do Brasil.

**Consenso Norte-Americano – AAMI**

Bactérias < 200CFU/mL; endotoxinas < 2EU/mL

**Consenso Europeu – *European Pharmacopeia***

Bactérias < 100CFU/mL; endotoxinas < 0,25EU/mL, água para diálise; < 0,5EU/mL; concentrado de bicarbonato

**Consenso Japonês – *Japanese Society of Dialysis Therapy (JSDT)***

Água-padrão: bactérias < 100CFU/mL; endotoxinas < 0,05EU/mL

Água de osmose: bactérias < 100CFU/mL; endotoxinas < 0,05EU/mL; endotoxina < 0,001EU/mL no terminal (inferior ao limite de detecção)

**Portaria RDC 154 – Brasil**

Bactérias < 200 unidades formadoras de colônias (CFU)/mL; endotoxinas < 2EU/mL

## MONITORAÇÃO MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA

A monitoração microbiológica da água de diálise tem-se tornado cada vez mais importante, principalmente com o emprego de métodos convectivos que usam grandes quantidades de fluidos para reposição, e em membranas altamente permeáveis e de alto fluxo. Os testes para a detecção de endotoxinas e bactérias também se tornaram mais sensíveis, detectando níveis mais baixos de contaminação.

A detecção de micro-organismos em unidades formadoras de colônias (UFC) baseia-se no cultivo em meio *Reasoned Agar 2 (R2A)*, mais pobre em nutrientes, e por tempo mais prolongado (sete dias em vez de dois) e a temperaturas mais baixas (20 a 23° Celsius), para melhorar a acurácia do método. Alíquotas de 100mL de água são empregadas para a análise<sup>19-21</sup>. Os valores de corte já foram expressos previamente em seus respectivos consensos. A AAMI recomenda cultura em *Agar Soy* a 37° Celsius e por 48 horas<sup>15</sup>.

A medição de endotoxinas pode ser feita pelo teste de *limulus* (LAL test), em uma semana, avaliando o concentrado ácido após 40 diluições. A detecção de endotoxinas é realizada rotineiramente porque muitos micro-organismos são viáveis em meio aquoso mesmo quando não cultiváveis. A medição faz-se a cada duas semanas durante a fase de validação, depois mensalmente<sup>22,23</sup>.

O teste de *limulus* tem baixa sensibilidade porque só é capaz de detectar lipopolissacarídeos intatos, sendo

indetectáveis os fragmentos de lipopolissacarídeos. Já foram desenvolvidos ensaios com mediadores inflamatórios (interleucina-1β) capazes de detectar oligonucleotídeos. Fragmentos de *Pseudomonas*, por exemplo, não são identificados pelo LAL test<sup>24,25</sup>.

A RDC brasileira recomenda que a água de abastecimento oriunda da rede pública deve ter padrão de potabilidade, o qual depende das características da água de abastecimento – cor, turvação, odor, cloro residual – e deve ser monitorado mensalmente. Os níveis de bactérias e endotoxinas também devem ser aferidos mensalmente, e sempre que houver reações pirogênicas. Estabelece que a limpeza do reservatório de água seja feita mensalmente, bem como a limpeza da rede distal de distribuição. Os pontos de coleta compreendem a contiguidade da máquina de diálise, a parte mais distal da alça de distribuição, e na saída do reservatório do permeado<sup>18</sup>.

O Consenso Japonês estabelece que as culturas para a detecção de micro-organismos sejam feitas pelo método mais sensível (R2A)<sup>17</sup>. Os sítios de monitoração compreendem a saída da osmose reversa, a entrada do dialisador, bem como a saída do dialisador em hemofiltração e hemodiafiltração. Recomenda para água para diálise: teste a cada três meses, mensal se níveis inadequados; para água-padrão: mensalmente, pelo menos duas máquinas por mês; e para água ultrapura: a cada duas semanas, até a validação do processo de obtenção da água ultrapura, posteriormente mensal; desse modo, tenta-se o diagnóstico mais precoce de contaminação da água, o que permite a adoção de medidas que evitam a formação de biofilme.

O Consenso Europeu estabelece que na fase de validação do processo (fase que compreende três meses a partir do início do teste) a monitoração seja semanal. Após o período de validação, a monitoração passa a ser mensal. Os locais de monitoração compreendem a saída do abrandador, a saída do carvão ativado e a entrada das máquinas, além da água de osmose, a entrada do *looping* e a saída do dialisato<sup>16</sup>. O tipo de material do circuito, a técnica de desinfecção (química, ozônio) e o uso de radiação ultravioleta na desinfecção parecem não ter impacto na qualidade da água microbiológica.

## ÁGUA ULTRAPURA

Define-se água ultrapura como aquela cuja contagem de bactérias seja inferior a 0,1UFC/mL e contagem de endotoxinas inferior a 0,03EU/mL<sup>26-30</sup>. Um dos métodos de se produzir água ultrapura consiste em dispor dois módulos de osmose reversa em série associados a diversos ultrafiltros. É conveniente monitorar a qualidade microbiológica com métodos sensíveis (por exemplo, LAL test) para a adoção precoce de medidas contra a contaminação do sistema.

Como sabemos, endotoxinas ou bactérias podem passar do dialisato para o paciente através da membrana, o que estimula o sistema autoimune, com conseqüente

aumento dos títulos de mediadores inflamatórios, causando reação inflamatória crônica. Esta inflamação crônica está implicada na gênese de várias complicações associadas à diálise. Em 1983, foi formulada a hipótese da interleucina, em que os produtos bacterianos estimulam o sistema imune a produzir mediadores inflamatórios, que, a longo prazo, causam a síndrome de desnutrição-inflamação-aterosclerose, observada em pacientes dialíticos<sup>31,32</sup>.

Especula-se que o uso de métodos convectivos associados ao uso de soluções ultrapuras reduzam este estado inflamatório crônico observado nestes pacientes<sup>33</sup>. Contrariamente, estudos mostram que os níveis de bactérias necessários para desencadear resposta inflamatória seriam muito maiores do que os valores de corte recomendados nos consensos de tratamento de água para diálise<sup>34</sup>.

Com a crescente aplicação de métodos convectivos (maior remoção de moléculas médias e grandes, como a beta-2-globulina, e mediadores inflamatórios) para pacientes com lesão renal aguda e ultimamente para pacientes com doença renal crônica dialítica, grandes quantidades de fluido são removidas, exigindo reposição correspondente com uma solução com elevado grau de pureza. Esta reposição de fluidos pode ser feita *on line*, ou seja, soluções utilizadas imediatamente após sua produção, não sendo armazenadas. Os critérios microbiológicos para uma solução de reposição *on line* são os seguintes:

- endotoxinas < 0,001EU/mL (abaixo do limite de detecção do método);
- bactérias < 0,000001UFC/mL, equivalente à esterilidade. Isto é conseguido através de filtros retertores de endotoxinas (ETRF), capazes de reter 7 escalas logarítmicas.

## ÁGUA ULTRAPURA E EFEITOS CLÍNICOS

Dentre as inúmeras complicações relacionadas à diálise observamos a amiloidose, a síndrome de desnutrição-inflamação-aterosclerose, a anemia refratária ao uso de agentes estimulantes da eritropoiese<sup>35,36</sup>. Baz *et al* demonstraram que o dialisato ultrapuro retarda o início da síndrome do túnel do carpo. O acúmulo de beta-amiloide não excretado pelo rim leva à produção de células inflamatórias com infiltração de monócitos e macrófagos, destruindo a sinóvia e os tecidos ósseos. As endotoxinas estimulam o monócito a produzir beta-amiloide<sup>35</sup>.

O aumento da biocompatibilidade com o uso de soluções ultrapuras está associado ao aumento do ganho de peso, da circunferência corporal, dos níveis de albumina, além da melhora nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e leptina. Os níveis de interleucina-6 e proteína C-reativa aumentados com a liberação de pirógenos teriam um efeito catabólico e inibidor do apetite<sup>9,10</sup>. Os níveis elevados de proteína C-reativa e interleucina-6 estariam associados ao aumento da fibrose tubular e da esclerose glomerular, processos associados à perda de função renal residual. Desse modo,

o uso de soluções ultrapuras poderia levar ao declínio mais lento da função renal nos pacientes em programa de diálise<sup>31,36</sup>.

A inflamação crônica está associada ao distúrbio do metabolismo de ferro, à redução da eritropoiese medular e à diminuição da vida média das hemácias, no que se configura a anemia do paciente crítico, especialmente na insuficiência renal. O emprego da diálise ultrapura está associado a reduções de até 40% no uso da eritropoietina<sup>37</sup>.

Entretanto, várias ressalvas devem ser feitas quanto a estes trabalhos. A grande maioria destes são trabalhos retrospectivos, não tem um grupo controle adequado. A variação dos níveis de proteína C-reativa pode ser explicada por outros fatores que não o método dialítico, e mesmo a diálise com água ultrapura está associada a elevações importantes nos níveis de proteína C-reativa e interleucina-6. A variação destes mediadores inflamatórios, portanto, é multifatorial, estando associada a processos infecciosos, perda de função renal, presença e tipo de acesso vascular, bem como à qualidade da diálise e ao tipo de membrana utilizada. De acordo com o *HEMO Study*, não foi possível afirmar que os métodos convectivos com membranas permeáveis e reposição com solução ultrapura sejam superiores quando comparados ao uso de soluções-padrão<sup>32,34</sup>. A maioria dos trabalhos não aborda a questão do reuso, claramente associada a complicações infecciosas e amplamente empregada, em virtude dos altos custos da diálise. A melhoria nas técnicas de reuso, ou até mesmo seu abandono, deve ter um impacto maior na diminuição dos índices de infecção.

Mesmo o uso da endotoxina como variável de contaminação é questionável, haja vista que metade das substâncias que induzem produção de citocinas não é endotoxina<sup>32,34</sup>. O método para a detecção por LAL *test* também é limitado. Atualmente, sabe-se que as culturas para bactérias devem ser feitas durante sete dias, na temperatura de 22° Celsius, em meios pobres em nutrientes, para aumentar a sensibilidade do método.

Estudos prospectivos, randomizados, com grupo controle, seguimento prolongado, desenhado para avaliar desfechos clínicos significativos são necessários para responder a diversas dúvidas pertinentes a este assunto. Mais evidências científicas são necessárias para sustentar a tese de que a água ultrapura traz benefícios clínicos significativos que justifiquem seu uso apesar do elevado custo de implementação e manutenção do sistema.

Em futuro próximo, desafios como a escassez de água obrigarão a ciência a descobrir algum método de depuração artificial com menor quantidade de água ou até mesmo sem seu uso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [www.britannica.com/EBchecked/topic/240743/Thomas-Graham](http://www.britannica.com/EBchecked/topic/240743/Thomas-Graham)
2. Romão JE Jr. Os 60 anos da hemodiálise no Brasil. 2009. [www.sonesp.org.br/ncfosp/pdf/090909.pdf](http://www.sonesp.org.br/ncfosp/pdf/090909.pdf)
3. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J *et al*. Syndrom of dyspraxia and multifocal, seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Intern Organs* 1972; 18: 257-261.

4. Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976; 284: 184-188.
5. Ward MK, Feest TG, Ellis HA *et al.* Osteomalacia dialysis osteodystrophy: evidence for a water-bone aetiological agent, probably aluminum. *Lancet* 1978; 1: 841-845.
6. Druke T. Dialysis osteomalacia in chronic renal failure. *J Nephrol* 1989; 1: 49-57.
7. [www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria\\_518\\_2004.pdf](http://www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria_518_2004.pdf)
8. Cappelli G, Riccardi M, Perrone S *et al.* Water treatment and monitor disinfection. *Hemodial Int* 2006; 10(Suppl 1): 13-18.
9. Schindler R, Lonemann G, Schaffer J *et al.* The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of interleukin-1 receptor antagonist in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1994; 68: 229-233.
10. 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.
11. Hoenich NA, Levin R. The implications of water quality in hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 492-497.
12. Hoenich NA, Ronco C, Levin R. The importance of water quality and haemodialysis fluid composition. *Blood Purif* 2006; 24: 11-18.
13. Ledebro I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 1999; 23: 37-43.
14. Penne EL, Visser L, Van den Dorpel MA *et al.* Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. *Kidney Int* 2009; 76: 665-672.
15. American National Standard, Water Treatment Equipment for Hemodialysis Applications. [www.aami.org/publications/standards](http://www.aami.org/publications/standards)
16. ERA-EDTA European Best Practice Guidelines for haemodialysis IV – dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 7): 45-62.
17. Kawanishi H, Akiba T, Masakane I *et al.* Standard on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese Society for Dialysis Therapy 2008. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 161-166.
18. <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=11539>
19. Tomo T, Shinoda T. Standardization of water purification in the central dialysis fluid delivery system: validation and parametric method. *Blood Purif* 2009; 27(Suppl 1): 36-40.
20. Yamashita AC, Sato T. Central online hemodiafiltration in Japan: management of water quality and practice. *Blood Purif* 2009; 27(Suppl 1): 50-55.
21. Kawanishi H, Moriishi M, Sato T. Fully automated dialysis system based on the central dialysis fluid delivery system. *Blood Purif* 2009; 27(Suppl 1): 56-63.
22. Canaud B, Bosc JY, Leray H *et al.* Microbiologic purity of dialysate: rationale and technical aspects. *Blood Purif* 2000; 18: 200-213.
23. Uchino J, Kawasaki T. Purification of dialysis water in the central dialysis fluid delivery system in Japan: a prospective observation study. *Blood Purif* 2009; 27(Suppl 1): 64-69.
24. Glorieux G, Schepers E, Schindler R *et al.* A novel bio-assay increases the detection yield of microbiological impurity of dialysis fluid, in comparison to the LAL-test. *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24: 548-554.
25. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 5): 12-16.
26. Ward RA. Ultrapure dialysate: a desirable and achievable goal for routine hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 378-380.
27. Ward RA. Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 2004; 17: 489-497.
28. Canaud B, Chenine L, Henriot D *et al.* Online hemodiafiltration: a multipurpose therapy for improving quality of renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 191-198.
29. Lonemann G. On-line fluid preparation. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 332-337.
30. Van Laecke S, De Wilde K, Vanholder R. Online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2006; 30: 579-585.
31. Lederer SR, Schiff H. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron* 2002; 91: 452-455.
32. Masakane I. Review: clinical usefulness of ultrapure dialysate – recent evidence and perspectives. *Therap Apher Dial* 2006; 10: 348-354.
33. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK, Favero MS. The effects of endotoxincontaminated dialysate and polysulfone or cellulosic membranes on the release of TNF alpha during simulated dialysis. *Artif Organs* 1995; 19: 880-886.
34. Bommer J, Jaber BL. Ultrapure dialysate: facts and myths. *Semin Dial* 2006; 19: 115-119.
35. Baz M, Durand C, Ragon A *et al.* Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681-685.
36. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1814-1818.
37. Molina M, Navarro MJ, Palacios ME *et al.* Importance of ultrapure dialysis fluid on the response to treatment of renal anemia with darbepoietin in patients receiving hemodialysis. *Nephrologia* 2007; 27: 196-201.



# FATORES PREDITIVOS DE INJÚRIA RENAL AGUDA NOS PACIENTES COM CÂNCER

Henrique Palomba  
Verônica Torres da Costa e Silva  
Luis Yu



## INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população e a maior sobrevida têm propiciado maior ocorrência de doenças malignas, tais como tumores sólidos e neoplasias hematológicas. Apesar da maior incidência de doenças malignas, o manejo dos pacientes com câncer, principalmente nos criticamente enfermos, tem mudado substancialmente nos últimos anos. Muitos destes pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas podem agora receber tratamento oncológico mais específico e direcionado para a melhora da qualidade de vida a longo prazo. Atualmente, a proporção de pacientes com câncer admitidos nas unidades de terapia intensiva vem aumentando gradativamente. Em função das características específicas de cada neoplasia em particular, os pacientes oncológicos representam uma população que merece especial atenção em terapia intensiva, principalmente em relação à incidência, prognóstico e tratamento da lesão renal aguda. Para a melhor compreensão da evolução dos fatores de risco preditivos para o desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes críticos com câncer, é necessária uma análise criteriosa sobre diversos aspectos importantes, como o histórico do prognóstico dos pacientes oncológicos em unidade de terapia intensiva, os principais avanços em terapia intensiva nos últimos anos e as principais causas para a admissão dos pacientes com câncer em unidade de terapia intensiva.

## HISTÓRICO

Relatos da década de 1990 demonstram taxas de mortalidade extremamente elevadas (> 90%) nos pacientes oncológicos que desenvolvem lesão renal aguda dialítica

durante a internação na unidade de terapia intensiva<sup>1</sup>. Obviamente, esses achados desencorajaram a admissão dos pacientes com câncer em terapia intensiva durante muitos anos. Entretanto, estudos recentes demonstram melhora importante no prognóstico desses pacientes<sup>2,3</sup>, justificando a adoção de medidas terapêuticas invasivas, como a realização de procedimentos dialíticos de elevada complexidade nos pacientes com câncer que desenvolvem lesão renal aguda durante a permanência na unidade de terapia intensiva<sup>4,5</sup>.

## AVANÇOS TERAPÊUTICOS

Os verdadeiros motivos para a melhora do prognóstico dos pacientes com câncer em unidade de terapia intensiva podem ser justificados, em parte, por meio da implementação do "pacote de intervenções" desenvolvido em terapia intensiva nos últimos anos. Medidas como a ressuscitação hemodinâmica precoce e guiada por metas, utilização de corticoides no tratamento da sepse, controle glicêmico rigoroso e otimização dos métodos de ventilação mecânica<sup>6-9</sup> contribuíram para a redução da mortalidade dos pacientes com sepse em geral, incluindo a população de pacientes com câncer que desenvolvem esse tipo de complicação em algum momento durante a internação hospitalar<sup>10</sup>.

## CAUSAS DE ADMISSÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Atualmente, a principal causa de admissão dos pacientes oncológicos em terapia intensiva é a sepse<sup>3,11</sup>, provavelmente em função dos efeitos sistêmicos da imunossu-

pressão associada à neoplasia ou induzida pelo próprio tratamento quimioterápico. Dessa maneira, podemos inferir indiretamente que a evolução positiva no prognóstico dos pacientes oncológicos em unidade de terapia intensiva nos últimos anos pode ser justificada, ao menos em parte, por meio do desenvolvimento e aplicação de novos protocolos de tratamento nos pacientes com sepse, que representam a principal população de pacientes com câncer em unidade de terapia intensiva nos dias de hoje.

## LESÃO RENAL AGUDA

A incidência de lesão renal aguda nos pacientes com câncer em unidade de terapia intensiva é de aproximadamente 30 a 50%<sup>12-14</sup> e pode estar associada com alterações específicas de determinada neoplasia, como, por exemplo, nefropatia obstrutiva associada ao câncer de próstata, ou surgir como uma complicação de determinado tratamento em particular, como por exemplo, síndrome de lise tumoral, nefrotoxicidade associada aos quimioterápicos ou sepse relacionada à imunossupressão. O desenvolvimento da lesão renal aguda nesses pacientes apresenta impacto negativo importante na sobrevida hospitalar e pode impedir ou postergar a instalação de intervenções terapêuticas associadas ao controle do câncer. Entretanto, o surgimento da lesão renal aguda e a eventual necessidade de diálise nos pacientes oncológicos durante sua permanência na unidade de terapia intensiva não devem ser encaradas como complicação terminal e isenta de prognóstico.

A análise dos fatores de risco para lesão renal aguda nos pacientes com câncer em unidade de terapia intensiva também demonstra que as alterações fisiológicas observadas no momento da admissão, apresentam maior impacto de incidência dessa doença, quando comparadas com as variáveis específicas de cada neoplasia, como, por exemplo, presença de metástases ou tratamento quimioterápico prévio. Em estudo recentemente realizado com 120 pacientes no Instituto do Câncer da FMUSP, foi observado que os principais preditores de lesão renal aguda observados durante a admissão dos pacientes na unidade de terapia intensiva foram: necessidade de drogas vasoativas, pH sérico, *base excess* e creatinina basal. Idade avançada, neoplasia progressiva ou metastática, quimioterapia recente e desempenho clínico prévio não foram fatores preditores de lesão renal aguda durante a internação em unidade de terapia intensiva<sup>15</sup>.

A análise da mortalidade dos pacientes oncológicos com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva é semelhante àquela observada em pacientes não oncológicos com essa doença admitidos em unidade de terapia intensiva geral. Soares *et al*<sup>12</sup> descreveram taxas de mortalidade de aproximadamente 37% nos pacientes com câncer que desenvolveram lesão renal aguda (definida como creatinina > 1,4mg/dL) durante a internação na unidade de terapia intensiva. De maneira semelhante, Costa e Silva *et al*<sup>16</sup> observaram mortalidade de

68% nos casos de lesão renal aguda (definida como aumento de creatinina > 50% sobre valor basal) nos pacientes não oncológicos em unidade de terapia intensiva.

Em conclusão, a lesão renal aguda é comum em pacientes com câncer e não representa uma indicação para a cessação dos esforços terapêuticos nessa população. Seus principais fatores de risco encontram-se mais relacionados à gravidade das disfunções orgânicas no momento da admissão dos pacientes à unidade de terapia intensiva, do que às características da neoplasia de base e não apresenta mortalidade diferente daquela observada em pacientes não oncológicos.

## RIM E QUIMIOTERÁPICOS

Os pacientes oncológicos apresentam risco elevado de desenvolver lesão renal devido a uma série de fatores: 1. disfunção renal é parte do processo fisiopatológico de alguns tumores, como mieloma e câncer renal; 2. presença de alterações como hipercalcemia, síndrome de hiperviscosidade e síndrome de lise tumoral; 3. menor reserva funcional renal devido à idade mais avançada, associada a maior número de comorbidades como hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca; 4. redução da volemia global em consequência do efeito dos quimioterápicos (náuseas e vômitos) e da anorexia e baixa ingestão alimentar relacionada ao tumor e às complicações mecânicas diretas do trato digestório; 5. ocorrência de uropatia obstrutiva. A todos esses fatores se sobrepõe a nefrotoxicidade potencial dos vários agentes quimioterápicos<sup>17</sup>.

A ocorrência de lesão renal é um evento de grande relevância na evolução dos pacientes oncológicos, acarretando suspensão da quimioterapia, aumentando a toxicidade sistêmica dos quimioterápicos, além de dificultar a utilização de medidas de suporte como o uso de anti-inflamatórios não hormonais, analgésicos e opioides para o manuseio da dor. Ademais, a necessidade de internação hospitalar expõe os pacientes aos riscos de infecções e complicações associadas.

Os mecanismos envolvendo as disfunções renais causadas pelos quimioterápicos são complexos e multifatoriais, com algumas características particulares a cada agente. As principais vias fisiopatológicas incluem agressão à vasculatura (lesão endotelial, microangiopatia trombótica), lesão tubular direta (indução de necrose e apoptose, interferência em diversos canais e transportadores), alteração na perfusão renal (hipotensão induzida pela infusão da droga ou vasoconstrição renal sustentada).

O quadro 68.1 apresenta os principais agentes quimioterápicos com propriedade nefrotóxica inerente.

## AVALIAÇÃO DO GRAU DE DISFUNÇÃO RENAL

A avaliação da taxa de filtração glomerular é um aspecto crucial no manuseio dos pacientes oncológicos, uma vez que muitos dos quimioterápicos necessitam de correção pela função renal.

**Quadro 68.1** – Quimioterápicos com propriedade nefrotóxica inerente.

Agentes alquilantes e platinas	Antimetabólicos
Cloroetilnitrosureias	Azacitidina
Carmustina	Gencitabina
Semustina	Metotrexato
Estreptozocina	Pentostatina
Cisplatina	Miscelânea
Carboplatina	Diazicono
Ifosfamida	Interferon- $\alpha$
	Mitomicina

O *clearance* de creatina medido na urina de 24 horas tem sido utilizado, mas os métodos radioisotópicos, principalmente com o uso do  $^{91}\text{Cr}$  EDTA e do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  DTPA, parecem apresentar o melhor resultado, apesar do seu custo mais elevado.

As fórmulas comumente utilizadas para estimativa da taxa de filtração glomerular (Cockcroft-Gault e MDRD) não foram validadas no paciente oncológico e devem constituir-se em uma segunda opção para o ajuste da dose de quimioterápicos. Esses pacientes comumente apresentam diminuição da massa muscular resultante da caquexia, redução da atividade física, miopatia induzida por corticosteroides e outros quimioterápicos, além de redução na ingestão proteica.

Como uma discussão detalhada de todos os quimioterápicos foge ao âmbito deste capítulo, será apresentada uma discussão sucinta dos aspectos relacionados à nefrotoxicidade da cisplatina, tendo em vista sua relevância clínica e seu potencial elevado em induzir lesão renal.

## CISPLATINA

A cisplatina é um dos quimioterápicos mais utilizados nos pacientes oncológicos, empregado em esquemas de primeira ou segunda linha para tratamento de vários tipos de neoplasias do trato digestório, geniturinário, pulmão, cabeça e pescoço, sarcomas e gliomas, apresentando taxas de cura que chegam a 90% em casos como o de tumor de testículo. O mecanismo antitumoral da cisplatina não está completamente definido, mas a lesão bioquímica primária é uma inibição da síntese de DNA. Nefrotoxicidade é a fator mais limitante do uso da cisplatina, sendo observada em cerca de 30% dos pacientes mesmo nos regimes com profilaxia associada.

A nefrotoxicidade da cisplatina é um processo fisiopatológico multifatorial e complexo, não completamente estabelecido, abrangendo diversas vias celulares que incluem lesão tubular direta, aumento do estresse oxidativo na célula, desencadeamento de intensa resposta inflamatória, além de lesão na vasculatura renal, resultando em redução no fluxo sanguíneo renal e lesão isquêmica associada. O principal local da lesão da cisplatina são as células dos túbulos renais, ocorrendo em maior intensidade nos túbulos proximal (particularmente no segmento S3) e distal. A presença de morte celular é característica, ocorrendo tanto na forma de necrose quanto de apoptose<sup>18</sup>.

A toxicidade da cisplatina está mais relacionada às doses elevadas (tanto à dose total cumulativa quanto aos

picos muito altos) e às exposições repetidas após múltiplos ciclos (particularmente após o quinto ou sexto ciclo). A infusão mais lenta ou contínua e fracionada em três a cinco dias parece diminuir o potencial nefrotóxico sem interferir na ação antineoplásica.

Clinicamente, a nefrotoxicidade da cisplatina inicia-se entre três e cinco dias após a administração da droga, atingindo um pico em torno de 10 dias, e é manifestada por redução na taxa de filtração glomerular, aumento de creatinina e poliúria. Proteinúria discreta (menos de 500mg/dia) e enzimúria são também precocemente observadas. A hipomagnesemia é um efeito colateral encontrado em quase 50% dos pacientes em uso de cisplatina e exacerba seu potencial nefrotóxico, sendo consequência do aumento da excreção urinária de magnésio associado a alterações de transporte nos néfrons justamedulares. Hipocalcemia e hipocalcemia podem ocorrer, além de acidose tubular renal distal, habitualmente na forma incompleta. Um quadro semelhante ao da síndrome de Fanconi pode ser observado, com presença de glicosúria e aminoácidos na urina e alguns pacientes podem apresentar síndrome perdedora de sal e, em casos mais raros, a cisplatina pode desencadear síndrome hemoliticourêmica. Anemia é um achado frequentemente encontrado, muitas vezes desproporcionalmente mais intenso do que o grau de mielossupressão, resultante da deficiência de eritropoietina induzida pela lesão renal<sup>19,20</sup>.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade pela cisplatina são<sup>21</sup>:

- doses elevadas, levando a picos de concentração mais elevados, o que justifica seu uso em infusão contínua e fracionada;
- exposição prévia à cisplatina, havendo correlação nítida entre o número de ciclos sequenciais e a incidência de nefrotoxicidade;
- disfunção renal prévia, em consequência da redução do *clearance* de cisplatina;
- uso associado de drogas nefrotóxicas como anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos aminoglicosídeos, anfotericina B, contraste iodado, quimioterápicos (paclitaxel) e pelo tratamento concomitante ou sequencial com radioterapia.

Apesar de o efeito nefrotóxico ser habitualmente agudo e reversível, sequelas crônicas podem ocorrer e alguns pacientes podem apresentar redução da taxa de filtração glomerular e hipomagnesemia até três a cinco anos após a suspensão da cisplatina.

Uma longa lista de drogas tem sido usada em âmbito experimental e clínico para tentar diminuir a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, como glicina, cimetidina, antagonistas do cálcio, dietiltiocarbamato, glutadião, tiossulfato de sódio, amifostina e n-acetilcisteína, de forma isolada ou em associação. Entre elas, a única com recomendação específica documentada é a amifostina.

A *American Society of Clinical Oncology*<sup>22</sup> recomenda que o uso da amifostina seja considerado para a prevenção de nefrotoxicidade em pacientes recebendo quimioterapia com cisplatina. Não foi estabelecido se essa é uma medida rotineira ou se selecionada para pacientes com



maior risco de desenvolver lesão renal. A amifostina é um tiol natural com propriedade antioxidante, capaz de proteger praticamente todos os tecidos do organismo (exceto o sistema nervoso central), mas não o tecido neoplásico, dos efeitos citotóxicos de alguns quimioterápicos (incluindo a cisplatina) e da radioterapia. A dose de amifostina recomendada é de 910mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa, em 15 minutos, começando cerca de 30 minutos antes do início da quimioterapia. A amifostina é geralmente bem tolerada, mas alguns efeitos colaterais transitórios durante ou logo após a infusão podem ocorrer, como náuseas, vômitos, rubor, sonolência, gosto metálico, fadiga e hipotensão.

Além do uso de drogas específicas, as recomendações gerais para a prevenção da nefrotoxicidade pela cisplatina adotadas pela maioria dos centros são:

1. Estabelecer a taxa de filtração glomerular do paciente e fazer o ajuste da dose de cisplatina de acordo com a função encontrada.
2. Certificar de que o paciente esteja euvolêmico no momento da infusão.
3. Realizar infusão lenta e fracionada (se possível).
4. Hidratar o paciente: constitui-se na única medida definitivamente comprovada por mecanismos que ainda não estão completamente esclarecidos. Não existe um protocolo único padronizado. Opções incluem desde o uso de soro fisiológico a 0,9%, até de soluções isotônicas, contendo potássio e magnésio na dose de 1 a 4 litros em 12 a 24 horas antes da infusão da droga, para manter uma diurese de 3 a 4 litros nos próximos dois a três dias. Apesar de a maior parte dos protocolos realizar infusão por via intravenosa, hidratação por via oral pode ser realizada, se tolerada pelo paciente.
5. Evitar o uso de diuréticos (não existe recomendação específica para pacientes em uso prévio de diuréticos para tratamento de outras condições associadas como hipertensão).
6. Após a administração da cisplatina: se possível, fazer a medida da creatinina em três a cinco dias após o término do ciclo.
7. Monitorar o nível de magnésio e fazer reposição precoce e agressiva nos pacientes que desenvolvem hipomagnesemia. Não existe padronização quanto à suplementação sistemática nos pacientes com nível de magnésio normal pré-quimioterapia.
8. Evitar a coadministração de drogas nefrotóxicas.
9. Avaliar a função renal antes de novo curso de quimioterapia.
10. Trocar cisplatina por carboplatina ou reduzir a dose nos pacientes de risco. Naqueles com lesão renal prévia, não existe um consenso sobre o nível de função renal indicativo de suspensão da droga. Alguns autores consideram limite o nível de creatinina sérica de 1,5mg/dL ou taxa de filtração glomerular inferior a 50mL/min. Ressalta-se que a dose da cisplatina deve ser reduzida em 75% para os pacientes com *clearance* de creatinina entre 75 e 45 a 50mL/min.

Não existem trabalhos com o uso de cisplatina em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50mL/min.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanore JJ, Brunet F, Pochard F *et al.* Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med* 1991; 19: 346-351.
2. Groeger JS, Glassman J, Nierman DM *et al.* Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive care unit (ICU) management. *Support Care Cancer* 2003; 11: 686-695.
3. Azoulay E, Moreau D, Alberti C *et al.* Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1817-1823.
4. Darmon M, Thierry G, Ciroidi M *et al.* Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007; 33: 765-772.
5. Salahudeen AK, Kumar V, Madan N *et al.* Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C-SLED): dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1338-1346.
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F *et al.* Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487.
7. Annane D, Sebille V, Charpentier C *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
9. Van den BG, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
10. Pene F, Percheron S, Lemiale V *et al.* Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36: 690-696.
11. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 2786-2792.
12. Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS *et al.* Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4003-4010.
13. Vieira JM Jr, Castro I, Curvello-Neto A *et al.* Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 184-191.
14. Darmon M, Ciroidi M, Thierry G *et al.* Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care* 2006; 10: 211.
15. Palomba H, de Castro I, Costa e Silva VT *et al.* Prognostic factors for development of AKI in Cancer Patients admitted to the ICU (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 120A.
16. Costa e Silva VT, de Castro I, Liaño F *et al.* Sequential evaluation of prognostic models in the early diagnosis of acute kidney injury in the intensive care unit. *Kidney Int* 2009; 75: 982-986.
17. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24: 19-38.
18. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; 73: 994-1007.
19. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334: 115-124.
20. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23: 460-464.
21. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C *et al.* Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 903-909.
22. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T *et al.* American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127-145.

**Transplante**



# INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA EM TRANSPLANTE RENAL: AVALIAÇÃO DE UMA DÉCADA

Suzimar Rioja  
Daurita Paiva  
Inês Carlos da Silva



## INTRODUÇÃO

Em relação à frequência e à gravidade de doenças provocadas por agentes que podem interferir nos mecanismos de resposta celular imune e humoral (vírus e fungos), os dados multiplicam-se e não parece haver dúvidas de que o estado de imunossupressão e a função renal são variáveis que interferem na evolução desses quadros. Registros sistemáticos, no que tange à pressão epidemiológica a que os indivíduos transplantados estão submetidos, são menos comuns, valendo lembrar que a paracoccidiodomicose é autóctone em áreas rurais da América Latina e que no Estado do Rio de Janeiro também se identificam áreas endêmicas de histoplasmose e blastomicose. Por outro lado, agentes que raramente são responsáveis por quadros sistêmicos em indivíduos saudáveis (*Aspergillus*, *Candida* e *Criptococcus*, por exemplo) podem desencadear doença grave em indivíduos imunossuprimidos, concorrendo para maior morbidade e mortalidade neste grupo.

Em razão dessas questões, avaliamos a prevalência de doença fúngica invasiva, em nosso Serviço, na última década, oportunidade para discutir particularidades e problemas relativos ao diagnóstico e tratamento dessa doença. Encontramos prevalência de 1,29% – um dos casos ocorreu em 1999 e os demais nos últimos cinco anos, o que talvez possa ser atribuído ao aumento do número de transplantes em pacientes que residem em áreas mais distantes da capital do Estado (registra-se, por exemplo, no Rio de Janeiro, o maior número de micro-epidemias de histoplasmose no País)<sup>1</sup>, assim como ao uso de drogas imunossupressoras mais potentes, em regimes que incluem anticorpos mono ou policlonais. Esta última

condição certamente contribuiu para a redução dos episódios de rejeição aguda, mas também para maior frequência de doenças infecciosas e neoplásicas entre transplantados. Aspecto outro a ser observado, no plano geral, seria a não identificação dos indivíduos (receptores e doadores) que tenham essa ocorrência em sua história patológica pregressa, no pré-transplante. Por outro lado, determinar um estado ideal e individual de imunossupressão, em que a combinação de drogas e/ou doses empregadas sejam suficientes para preservar a função do enxerto sem concorrer para as complicações de seu uso, continua sendo um desafio. Nos últimos anos, revisões de protocolos vêm propondo maior redução do nível sérico dos inibidores de calcineurina e retirada precoce de corticoides<sup>2</sup> para minimizar as complicações tardias de seu uso, o que, todavia, ainda não é realidade universal.

Para a maioria dos centros transplantadores, a aferição do nível sérico do ácido micofenólico, que se distribui na circulação sanguínea em quantidades diferenciadas, conforme a interação farmacocinética com outras drogas imunossupressoras, não está disponível para a maioria dos centros, para não citar o problema da imunossupressão cumulativa, que ainda carece de melhor esclarecimento.

## CASO 1

Homem branco, com passado de tuberculose pulmonar e portador de vírus C, nascido e residente na cidade do Rio de Janeiro, foi submetido a transplante renal com doador falecido, em 1995. A imunossupressão foi à base



de ciclosporina A, azatioprina e prednisona. Trinta e oito meses após, passou a queixar-se de mal-estar indefinido, seguido de alterações visuais, estando o exame oftalmológico normal. Quarenta dias mais tarde, desenvolveu quadro de tosse sem escarro, acompanhada de cefaleia, inicialmente intermitente. Trinta dias depois, as alterações visuais e a febre persistiam, sem resposta à antibioticoterapia empírica. A tomografia computadorizada de crânio revelou discreta dilatação e assimetria dos ventrículos laterais e acentuação das cisternas, cisuras e sulcos corticais. À punção, foi detectada pressão liquórica aumentada; o liquor tinha aspecto opalescente, com 32 células (52% de linfócitos, 36% de monócitos e 12% de neutrófilos), glicose = 52mg/100mL e proteínas = 157mg/mL. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e a cultura para germens comuns foram negativas. O paciente evoluiu com queda do nível de consciência, coma e foi a óbito. A cultura do liquor, liberada após 30 dias, foi positiva para *Cryptococcus neoformans*.

### CASO 2

Homem pardo, nascido e residente em Niterói, RJ, portador de HCV, foi submetido a transplante renal com doador vivo haploidêntico, em 1999. Por ter desenvolvido episódio de retinite por citomegalovírus, no pós-transplante imediato, o regime de imunossupressão passou a prednisona (0,1mg/kg) e sirolimus (nível sérico-alvo = 8-12ng/mL – HPLC). Setenta e dois meses após o transplante, ele foi internado com quadro de evolução arrastada, compreendendo disfonia, odinofagia, disfagia progressiva, febre, emagrecimento em torno de 13kg e esplenomegalia. Não foram observadas alterações ao hemograma. As transaminases apresentavam-se elevadas (3 vezes o valor normal) e a antigenemia para citomegalovírus foi negativa. A radiografia de tórax revelou cavitação em ápice pulmonar direito, achado corroborado à tomografia computadorizada do tórax, na qual se observou, ainda, cavitação em ápice pulmonar direito, preenchimento bronquiolar e cavitação no terço médio do pulmão esquerdo (Fig. 69.1).



Figura 69.1 – Histoplasmose: cavitação pulmonar e preenchimento bronquiolar.

Na tomografia computadorizada de abdome foi observada linfadenomegalia generalizada (Fig. 69.2).

A pesquisa direta de BAAR no escarro foi negativa. À endoscopia digestiva alta, foi observada lesão de padrão infiltrativo em hipofaringe e pregas vestibulares, e à laringoscopia direta, infiltração difusa da epiglote e das pregas vestibulares. A broncofibroscopia revelou lesão ulcerada, com cerca de 2,5cm de diâmetro. O exame citopatológico e a cultura de tecido extraído em biópsias realizadas em faringe, epiglote e traqueia foram positivos para *Histoplasma capsulatum*. O paciente evoluiu com remissão do quadro após uso de itraconazol (400mg/dia) durante seis meses.

### CASO 3

Homem branco, natural do Rio de Janeiro e residente em Niterói, recebeu rim de doador vivo idêntico, em 1997. Tabagista importante (200 maços/ano), com evidências de bronquite crônica, e etilista moderado, manteve esses hábitos após o transplante. Por ter desenvolvido lesões de pele, cujo diagnóstico foi carcinoma basocelular, passou a receber prednisona (5mg/dia) e sirolimus (8-12ng/mL – HPLC). Cento e dezoito meses após o transplante, ele passou a apresentar alteração no padrão da tosse, então acompanhada de escarro esverdeado e em maior quantidade no período matinal, febre intermitente, cansaço aos pequenos esforços e emagrecimento (cerca de 2kg). Diante da radiografia de tórax que revelou espessamento pleural e infiltrado pulmonar em base direita (Fig. 69.3), foi prescrito amoxicilina-clavulanato durante 10 dias. Como não houve melhora, fez-se a troca para levofloxacino, também sem resolução do quadro. Nessa ocasião, obteve-se a informação de que ele desenvolvera a prática de jardinagem em região serrana do Rio de Janeiro, sem adotar medidas preventivas quando do contato com o solo. Nova radiografia de tórax foi semelhante às anteriores. A pesquisa direta e a cultura de escarro foram positivas para *Paracoccidioides brasiliensis*. O tratamento com itraconazol, na dose de 400mg/dia, foi resolutivo.

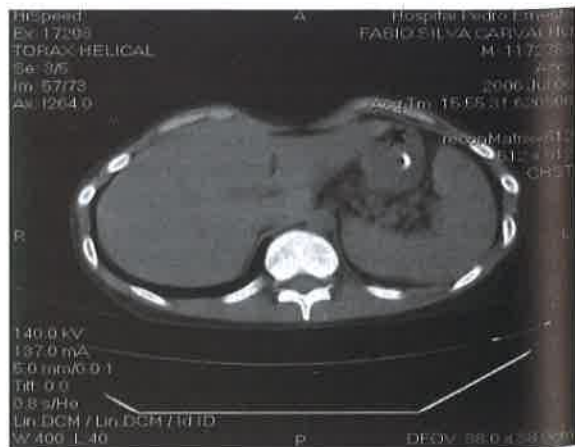


Figura 69.2 – Histoplasmose: linfadenomegalia abdominal.



Figura 69.3 – Paracoccidioidomicose. A) Infiltrado intersticial. B) Espessamento pleural.

#### CASO 4

Homem branco, nascido e residente na cidade do Rio de Janeiro, foi submetido ao transplante renal com doador vivo haploidêntico em 2003 e estava em uso de prednisona e micofenolato de mofetila (33,3mg/kg/dia), após ter desenvolvido quadro de pneumonite por sirolimus. Sessenta meses após o transplante, ele foi internado com quadro de choque, dispneia, tosse seca, dor na topografia do enxerto e elevação da creatinina sérica (duas vezes o valor anterior). O leucograma revelou 28.330 leucócitos, com importante desvio para a esquerda. A ultrassonografia do enxerto evidenciou coleção no polo superior, tendo a drenagem guiada dado saída a material purulento, sendo a cultura positiva para *Serratia marcescens*. Como não houve resposta à terapia com tazobactam/piperacilina (conforme antibiograma), vancomicina foi acrescentada ao esquema terapêutico. O volume da coleção, entretanto, aumentou, alcançando o espaço retrovesical, sendo necessária a drenagem cirúrgica. A evolução clínica arrastada, com formação de novo abscesso em espaço perirretal (Fig. 69.4), determinou a repetição da hemocultura, que foi positiva para *Candida* spp. Com este resultado, conseguiu-se do paciente a informação de que ele vinha dormindo em quarto com teto e paredes infestados por mofo. A resposta ao fluconazol por via intravenosa, na dose de 200mg/dia, não foi satisfatória. O exame oftalmológico foi negativo para endoftalmite e o ecocardiograma, normal, sendo, então, a dose do fluconazol dobrada. Como, após 22 dias de tratamento, houve recrudescência do quadro febril, aumento da leucometria e do volume de secreção purulenta drenado pela ferida operatória, a hemocultura foi refeita, sendo positiva para *Candida albicans*. Após conversão para anfotericina B (deoxicolato), houve resolução do quadro.

#### CASO 5

Mulher branca, nascida e residente em Volta Redonda, foi submetida a transplante renal em 2002 com doador

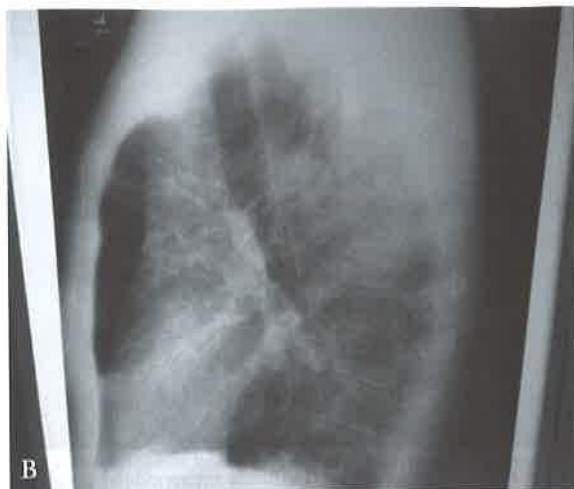


Figura 69.4 – Candidíase. Abscesso perirretal e perivesical.



vivo idêntico, sendo mantida com prednisona (0,1mg/kg) e micofenolato de mofetila (66mg/kg/dia). Setenta e um meses após, foi admitida com quadro de tosse seca, que tivera início há cerca de 45 dias, perda ponderal (cerca de 10%) e febre vespertina há uma semana. A leucometria e a função hepática estavam normais. A creatinina sérica foi de 1,4mg/dL (anterior = 0,8mg/dL). A radiografia de tórax revelou infiltrado micronodular peri-hilar, condensação no terço médio esquerdo e cavitação nos segmentos 3 e 5, à direita. Na tomografia computadorizada de tórax foi observada, adicionalmente, linfadenomegalia mediastinal (Fig. 69.5).

Após 72 horas de uso de amoxicilina-clavulanato e claritromicina, houve piora, com evolução para dispneia moderada. O exame direto do escarro foi negativo para BAAR, mas revelou pseudo-hifas e blastoconídeos. A pesquisa de látex para *Cryptococcus neoformans* no sangue foi positiva, mas a análise do liquor foi normal. A sorologia para *Histoplasma capsulatum* foi positiva. À broncoscopia, observou-se irregularidade da mucosa brônquica, na entrada do lobo superior direito. O exame citopa-



Figura 69.5 – Histoplasmose. Infiltrado micronodular peri-hilar e linfadenomegalia mediastinal.

tológico e a cultura de material coletado desta região evidenciaram *Histoplasma capsulatum*. A resposta ao tratamento com anfotericina B (deoxicolato), seguida de itraconazol, foi, inicialmente, positiva, incluindo a recuperação da função renal. Quatro semanas após, a paciente foi reinternada com aparente piora radiológica, levantando-se a hipótese de síndrome de reconstituição imune, que não se confirmou.

O *Cryptococcus neoformans* está presente nas fezes de aves que funcionam como vetores do micro-organismo. Em geral, a infecção compromete inicialmente o trato respiratório, podendo aí permanecer autolimitada e assintomática por mais de 18 meses, estendendo-se ao sistema nervoso central por via hematológica. Pode estar associada à infecção pelo vírus da hepatite C. O diagnóstico é obtido pelo exame citopatológico direto, por teste de aglutinação do látex ( $\geq 1:4$ ), por proteína C-reativa, que tem elevadas especificidade (100%) e sensibilidade (92%)<sup>3</sup>, com marcadores biológicos do tipo  $\beta_{1-3}$ -glucan e galactosilomanano e por cultura de secreções e tecido. A criptococose é a terceira mais frequente doença fúngica invasiva a acometer os portadores de transplante de órgãos, seguindo a candidíase e a aspergilose (Fig. 69.6), e está relacionada à mortalidade elevada (50% dos casos)<sup>4</sup>, por isso deve sempre ser considerada diante de infecções do sistema nervoso central em imunossuprimidos.

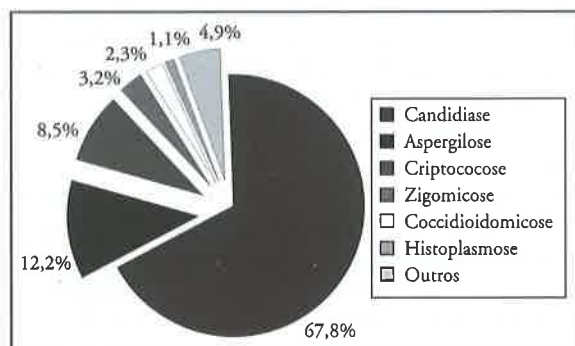


Figura 69.6 – Distribuição das infecções fúngicas.

A tosse é o sintoma mais comumente relatado e a doença disseminada deve ser suposta quando o paciente apresenta febre, efusão pleural ou comprometimento intersticial à radiografia. A tomografia computadorizada de crânio pode não revelar ventriculomegalia, a despeito de hipertensão intracraniana, por isso a análise do liquor é considerada de maior valor, principalmente se ao aumento da pressão líquórica se associa a hipoglicorraquia<sup>5,6</sup>. Os agentes imunossupressores que têm como alvo as imunofilinas apresentam atividade antifúngica, *in vitro*, contra o *Cryptococcus*. Entretanto, mutações genéticas nos genes da calcineurina, FKBP12 e TOR, podem conferir resistência dos fungos a estas drogas, não sendo sempre verdadeiro que pacientes que recebem ciclosporina A estejam mais sujeitos a apresentar envolvimento do sistema nervoso central, quando infectados pelo fungo, do que os que são tratados com tacrolimus<sup>7,8</sup>. Para o tratamento, recomenda-se a combinação de anfotericina B e flucitosina<sup>9</sup>, seguidas de fluconazol, durante até 12 meses, na dependência da gravidade e evolução do quadro. Diz-se que o prognóstico é inversamente correlacionado com o número de células encontradas no liquor<sup>10</sup>.

No caso do *Histoplasma capsulatum*, a sorologia torna-se positiva em quatro a oito semanas em 90% dos casos agudos e em aproximadamente 100% dos casos crônicos. A fixação por complemento tem maior sensibilidade diagnóstica, mas apresenta maior taxa de resultados falso-positivos com outras micoses e serviria apenas para indicar doença prévia. O fungo pode ser isolado em secreções broncopulmonares, em 60 a 85% dos casos, assim como em fragmentos de pulmão, linfonodos, fígado, pele e adrenais<sup>11</sup>. Entretanto, o resultado da cultura pode requerer duas a quatro semanas. A pesquisa de antígeno específico nos líquidos corporais, que pode confirmar o diagnóstico em 24 a 48 horas após o início dos sintomas e, ainda, para o controle de tratamento, pois pode ser identificado na urina em 90% dos casos de doença disseminada<sup>12-14</sup>, espera-se, estará brevemente disponível na maioria dos Serviços. Quanto ao exame histopatológico, o granuloma caseoso é mais dificilmente encontrado em pacientes imunossuprimidos, assim como, não poucas vezes, pode, do ponto de vista morfológico, haver dificuldade na distinção entre *Histoplasma* e *Candida*, *Cryptococcus* ou *Pneumocystis*<sup>12,13</sup> (Fig. 69.7).

Em relação à paracoccidioidomicose, poucos são os relatos em transplante renal e a doença pode ser decorrente de coinfeções por germes comuns ou por *Mycobacterium tuberculosis* e estar relacionada ao tabagismo e ao alcoolismo<sup>14</sup>. O diagnóstico é feito pelo somatório de manifestações clínicas (adenomegalia, adinamia, emagrecimento, alterações cutâneas e ósseas, hepatoesplenomegalia) e comprovação da presença do fungo em fluidos corporais, seja por exame micológico direto, seja por cultura ou citopatologia<sup>15</sup>, ficando os exames sorológicos reservados para o controle de cura da doença, com a ressalva de que podem estes ser falso-positivos em pacientes com histoplasmose ou aspergilose ou falso-negativos em pacientes imunossuprimidos<sup>16,17</sup>.



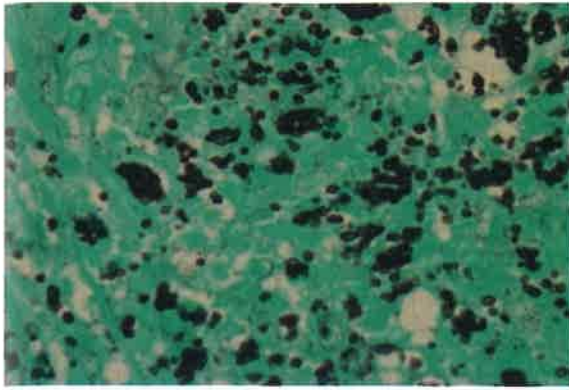


Figura 69.7 – *Hyستoplasma capsulatum* em tecido pulmonar.

Queremos aqui ressaltar que, em nossa experiência, a tomografia foi sempre superior à radiografia simples na visualização de lesões micronodulares, cavitações e linfadenomegalias pulmonares, concorrendo para sugerir doença fúngica em pacientes transplantados com quadro de pneumonia arrastada. Por isso, recomendamos que o exame seja sempre realizado quando não se obtiver cura com antibioticoterapia convencional, em 48 a 72 horas, nesta população.

O risco de desequilíbrio entre a microbiota e as defesas naturais do hospedeiro, a que os transplantados parecem duplamente expostos, em razão da própria cirurgia, do uso de cateteres venosos centrais e da hemodiálise *per se*, faz da *Candida* o principal fungo patogênico no transplante renal<sup>18</sup>. A maior parte dessas infecções tem origem endógena, já que o fungo coloniza orofaringe, pele, mucosas, trato respiratório inferior, gastrointestinal e geniturinário, e é favorecida pelo uso de antibióticos, na maioria das vezes empregados em razão de infecções urinárias de etiologia bacteriana ou para o tratamento do que seriam pneumonias comuns<sup>19,20</sup>. Estes agentes promovem a proliferação da *Candida*, sendo fator responsável pelo desenvolvimento da doença invasiva, cuja taxa de mortalidade pode chegar a 47%<sup>21</sup>. Relatos da literatura também citam a transmissão da *Candida* através do líquido de preservação utilizado em transplantes com doador falecido<sup>22,23</sup>. A hemocultura tem baixa sensibilidade (50%) para o diagnóstico da candidemia<sup>18</sup>, sendo preferível, quando disponível, fazer a pesquisa no sangue do antígeno  $\beta_{1-3}$ -glucan, método que parece elevar a sensibilidade diagnóstica a 70%. Diante da baixa possibilidade ou probabilidade laboratorial, o diagnóstico da forma invasiva da *Candida* continua sendo clínico, considerados os fatores de riscos para o quadro, e a intervenção terapêutica pode prolongar-se por até 12 meses.

O diagnóstico da doença fúngica poderia ser facilitado com a difusão do emprego de biomarcadores. Alguns antígenos constituintes da parede dos fungos são alvo de pesquisas: a identificação do  $\beta_{1-3}$ -glucan tem alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infecções por

*Candida*, *Aspergillus* e *Cryptococcus*; a positividade para galactomanano pode definir o diagnóstico de candidíase e aspergilose, e a de galactoxilomanano, o de criptococose. De muito valor também vale citar a proteína C-reativa. A conjugação de dois destes testes pode, inclusive, aumentar a sensibilidade e a especificidade diagnósticas<sup>24,25</sup>; entretanto, na prática, em nosso meio, a cultura de material biológico (sangue, soro, plasma, tecido e coágulos) e o exame citopatológico continuam sendo os métodos mais empregados no diagnóstico das doenças fúngicas invasivas.

Do ponto de vista do tratamento da doença fúngica invasiva, três aspectos são relevantes: o primeiro diz respeito ao elevado risco de óbito – maior se há neutropenia prolongada (< 5.800 neutrófilos), o que impede a resposta aos antifúngicos. Por isso, sugere-se, em casos fortemente suspeitos, sem infecção provada, tratar a possível infecção. O segundo tem a ver com a limitação de drogas disponíveis na rede pública de saúde: os azoles e a anfotericina na forma de deoxilato são os dominantes, sendo pouco utilizadas as formulações lipídicas da anfotericina, o voriconazol, a caspofungina e as ecocandinas, em princípio descritos como menos tóxicos e mais eficientes, inclusive contra cepas de *Candida* spp. resistentes ao fluconazol<sup>8,18,24,26,27</sup>. E o terceiro aponta para o potencial de surgimento da síndrome de reconstituição imune, durante o tratamento. A recuperação imune, necessária ao controle de quadros infecciosos, pode revelar-se deletéria quando os imunossupressores são abruptamente suspensos, provocando uma série de respostas inflamatórias localizadas e sistêmicas determinadas pelo aumento da resposta Th1. Ela pode instalar-se por volta de quatro a cinco semanas após o início do tratamento com antifúngicos e caracteriza-se por linfadenite, lesões de pele e tecido subcutâneo, uveíte, aumento da pressão intracraniana (criptococose), lesões osteoarticulares, piora radiológica do infiltrado pulmonar e hipercalemia (secundária à superprodução endógena de 1,25-di-hidroxitamina D pelos macrófagos ativadas). Pode ser evitada protelando-se a redução/suspensão de drogas imunossupressoras para depois de 4 a 10 semanas do início da terapia antifúngica. E seu reconhecimento é crucial para o manuseio correto desta última, cuja modificação deve ser evitada<sup>28,29</sup>.

Para finalizar, convém lembrar que o acompanhamento desses pacientes deve incluir a orientação quanto a possíveis fatores de risco para a doença, a minimização de imunossupressão e a revisão periódica dos exames sorológicos e de imagem, por período mínimo de cinco anos.

#### Agradecimentos

Aos Drs. Marcelo Bernardino, Joan Oliveira e Renata Mendes, médicos residentes do Serviço de Nefrologia (HUPE/UERJ) pela colaboração no levantamento bibliográfico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavares W. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Atheneu: Rio de Janeiro, 2005.
2. Veenstra DL, Best JH, Homberger J *et al*. The incidence and long-term cost of steroid related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 829-839.
3. Ito-Kuwa S, Nakamura K, Aoki S, Vidotto V. Serotype identification of *Cryptococcus neoformans* by multiplex PCR. *Mycoses* 2007; 50: 277-281.
4. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplan* 2002; 2: 575-580.
5. Singh N, Lortholary O, Dromer F. Central nervous system. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings. *Transplantation* 2008; 86: 647-651.
6. Cartner M, Holley A, Allworth A. False impressions from clear cerebrospinal fluid and a normal computed tomography scan: the pressure is still on for a diagnosis. *Emerg Med Australas* 2008; 20: 276-279.
7. Hurdin S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 375-381.
8. Singh N, Alexander BD, Lortholary O *et al*. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents in mortality. *J Infect Dis* 2007; 195: 756-764.
9. Chamilos G, Kontoyiannis DP. The rationale of combination antifungal therapy in severely immunocompromised patients: empiricism versus medicine-based evidences. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 380-385.
10. Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, Lortholary O. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 596-603.
11. Carvalho PPF, Curiati JAE, Mauad T *et al*. Bilateral adrenal nodules due to histoplasmosis in an elderly. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 160-162.
12. Kauffman CA. Histoplasmosis. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 22<sup>nd</sup> ed. W. S. Saunders: Philadelphia, Pennsylvania, 2004, pp 2043-2045.
13. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 421-425.
14. Rossini TF, Goulart LS. Histoplasmosse clássica: revisão. *RBAC* 2006; 38: 275-279.
15. Shikanai-Yaruda HA, Telles Filho FQ, Mendes RP *et al*. Consenso em paracoccidiodomicose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 297-310.
16. Blair JE. Approach to the solid organ transplant patient with latent infection and disease caused by Coccidioides species. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 415-420.
17. García-Prado ME, Cordero E, Cabello V *et al*. Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 22-27.
18. Playford EG, Eggimann P, Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 610-619.
19. Patterson JE. Epidemiology of fungal infectious in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 229-236.
20. Tolksoff-Rubin NE, Rubin RH. Opportunistic fungal and bacterial infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: S264-S269.
21. Peter G, Pappas MD. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 485-506.
22. Veroux M, Corona D, Giuffrida G *et al*. Acute renal failure due to ureteral obstruction in a kidney transplant recipient with *Candida albicans* contamination of preservation fluid. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 266-268.
23. Matignon M, Botterel F, Audard V *et al*. Outcome of renal transplantation in eight patients with *Candida* sp. contamination of preservation fluid. *Am J Transplant* 2008; 8: 697-700.
24. Patterson TF. Approaches to fungal diagnosis in transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 262-272.
25. Jones BL, McLintok LA. Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 521-523.
26. Nucci M, Colombo AL. Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 124-128.
27. Muñoz P, Singh N, Bouza E. Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infections: should a combination of antifungal drugs be used? *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 365-370.
28. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 395-401.
29. Speth C, Rambach C, Würzner R, Lass-Flörl C. Complement and fungal pathogens: an update. *Mycoses* 2008; 51: 477-496.

## NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO: PREVENÇÃO OU TRATAMENTO?

Euler Pace Lasmar  
 Marcus Faria Lasmar  
 Adalberto Fernandes Nogueira



### INTRODUÇÃO

A falência do enxerto renal constitui uma das causas mais frequentes de doença renal em estágio terminal, representando 25 a 30% dos pacientes que aguardam transplante renal. Nos Estados Unidos, taxa superior a 20% de transplantes renais realizados foi destinada a pacientes que apresentavam falência do enxerto renal<sup>1,2</sup>.

A causa mais frequente da falência do enxerto renal, após o primeiro ano, é uma entidade clínico-patológica mal compreendida, causada por fatores imunológicos e não imunológicos, denominada rejeição crônica, disfunção crônica do enxerto, glomerulopatia do transplante ou nefropatia crônica do enxerto.

O sistema de classificação Banff, recentemente revisado, renomeou a nefropatia crônica do enxerto como "fibrose intersticial e atrofia tubular", sem evidência de nenhuma etiologia específica<sup>3</sup>.

A incidência exata da nefropatia crônica do enxerto é desconhecida, já que não há critérios universalmente aceitos para o diagnóstico dessa doença. Estima-se que ocorra em 25% dos transplantes renais no primeiro ano e 90% em 10 anos (nefropatia crônica do enxerto grau II ou III de Banff), iniciando-se em média três meses após o transplante renal.

A nefropatia crônica do enxerto leve (grau I de Banff) ocorre em quase todos os receptores de transplante renal e é responsável por mais de um terço da perda do enxerto após o transplante.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico clínico é geralmente sugerido pela deterioração gradual da função do enxerto, com elevação da

concentração da creatinina plasmática e da proteinúria (ocasionalmente, levando à proteinúria nefrótica), determinando o aparecimento ou agravamento da hipertensão arterial.

Entretanto, a não observação desses dados clínicos resulta, frequentemente, na identificação tardia da nefropatia crônica do enxerto, culminando na perda precoce do enxerto<sup>4</sup>.

O diagnóstico diferencial da perda progressiva da função do enxerto é bastante amplo, embora a nefropatia crônica do enxerto seja a causa mais frequente. A avaliação inicial da disfunção crônica do enxerto deve ser feita por meio de ultrassonografia com Doppler do rim transplantado, estimativa da proteinúria e avaliação da função renal, mas o alvo de atenção deve ser a lesão histológica obtida pela biópsia renal percutânea.

A histologia do enxerto constitui o padrão-ouro para o diagnóstico da nefropatia crônica do enxerto e também para excluir outros processos, como rejeição aguda ou recorrência da doença de base. Além disso, a biópsia do enxerto fornece informações prognósticas que auxiliam na orientação da conduta do paciente.

O diagnóstico diferencial da nefropatia crônica do enxerto envolve a distinção entre muitas doenças que causam a disfunção progressiva do enxerto:

**Recorrência da doença de base e glomerulonefrite *de novo*** – a história prévia de glomerulonefrite e/ou análise da biópsia renal ajudam a distinguir a nefropatia crônica do enxerto da recorrência ou nova doença glomerular.

**Nefropatia induzida pelo vírus BK (um poliomavírus)** – apresenta-se com crescente evidência de disfunção renal, resultando em aumento agudo ou progressão lenta na concentração da creatinina sérica. A suspeita de nefropa-



tia BK induzida é apoiada por resultados adicionais, com citologia de urina (presença de células Decoy) e/ou reação em cadeia da polimerase, bem como achados de biópsia renal (inclusão viral dentro de células tubulares).

**Rejeição aguda tardia** – geralmente decorre de níveis inadequados de medicamentos imunossupressores, sendo diagnosticada por meio de achados histológicos. Será discutida em detalhe separadamente.

**Estenose da artéria renal** – a administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou de bloqueador dos receptores da angiotensina II (BRA) a um paciente com estenose da artéria renal pode levar a declínio reversível na taxa de filtração glomerular. Assim, uma elevação da concentração de creatinina no plasma neste cenário é sugestiva, mas não confirma o diagnóstico de hipertensão renovascular do enxerto. Persistência no descontrole da hipertensão, edema pulmonar e elevação aguda da pressão arterial são outras características comuns dessa doença. O diagnóstico é feito por meio de estudos de imagem (angiorressonância magnética ou arteriografia renal).

**Obstrução ureteral** – pode apresentar-se com aumento da concentração da creatinina plasmática. Entretanto, como o rim transplante não é innervado, dor e desconforto, que podem ser observados em rins não transplantados, estão normalmente ausentes. O diagnóstico é feito pela ultrassonografia do rim transplantado.

## PATOLOGIA

O principal mecanismo que leva à nefropatia crônica do enxerto é uma lesão histológica caracterizada por hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial, levando ao dano glomerular e à perda progressiva da função renal.

As principais causas de hialinose arteriolar são hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, uso de inibidores da calcineurina, isquemia prolongada e rejeição vascular. As causas de atrofia tubular são disfunção glomerular, rejeição *borderline* e rejeição subclínica, e as da fibrose intersticial, função retardada do enxerto (dano no compartimento tubular e intersticial) e rejeição *borderline*.

A alteração patológica da nefropatia crônica do enxerto envolve todas as partes do parênquima renal, incluindo vasos sanguíneos, glomérulos, interstício e túbulos.

– As paredes dos vasos tornam-se espessadas pelo acúmulo subintimal de um tecido conjuntivo organizado e frouxo, infiltração mononuclear, proliferação de miofibroblastos e ruptura e duplicação da lâmina elástica interna, com aparência de duplo contorno semelhante ao observado na glomerulonefrite membranoproliferativa. Estas alterações são denominadas “glomerulopatia do transplante”, sendo consideradas as mais específicas para o diagnóstico da nefropatia crônica do enxerto no sistema de classificação de Banff. Em casos graves, a esclerose global também pode ser observada. A microscopia eletrônica pode mostrar inter-

posição de células mesangiais e acúmulo subendotelial de material eletrólucido com depósito de imunocomplexos.

– O interstício apresenta graus variáveis de fibrose irregular e infiltrados celulares focais com linfócitos e plasmócitos, associados a grau variável de atrofia tubular e perda de células tubulares. Estes achados não específicos também são encontrados em diferentes graus, particularmente na nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina.

A classificação de Banff considera a gravidade da doença de acordo com o grau de fibrose intersticial e de atrofia tubular<sup>3,5</sup>.

**Grau I** – fibrose intersticial leve (afeta 6 a 25% da área cortical) e discreta atrofia dos túbulos (até 25% da área tubular), com ou sem alterações específicas glomerulares ou vasculares sugestivas de nefropatia crônica do enxerto.

**Grau II** – fibrose intersticial moderada (afeta 25 a 50% da área cortical) e atrofia tubular (entre 25 e 50% da área dos túbulos), com ou sem alterações específicas, como no grau I.

**Grau III** – fibrose intersticial grave (afeta mais de 50% da área cortical) e atrofia tubular (mais de 50% da área tubular), com ou sem alterações específicas, como no grau I.

Achados histológicos da nefropatia crônica do enxerto devem ser diferenciados principalmente daquelas doenças que podem causar glomerulonefrite membranoproliferativa e/ou fibrose intersticial predominante à biópsia renal.

O padrão da glomerulopatia do transplante deve ser diferenciado de outros transtornos glomerulares, especialmente glomerulonefrite membranoproliferativa, que está associada à infecção pelo vírus da hepatite C, recorrência da doença de base e glomerulonefrite *de novo*. Esses distúrbios podem ser similares à microscopia óptica.

O diagnóstico diferencial pode ser feito por meio da microscopia eletrônica, que geralmente mostra espessamento e duplicação da membrana basal glomerular sem depósitos de imunocomplexos nas glomerulopatias pós-transplante.

A presença de fibrose intersticial acentuada devido à nefropatia crônica do enxerto deve ser diferenciada de outras causas, particularmente aquela induzida por inibidores da calcineurina (por exemplo, ciclosporina ou tacrolimus). Nesse cenário, a presença de rompimento e laminação da membrana basal capilar peritubular é mais sugestiva de nefropatia crônica do enxerto, enquanto mudanças de formação hialina arteriolar sugerem nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina.

## FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a nefropatia crônica do enxerto incluem fatores imunológicos e não imunológicos (Quadro 70.1).

Quadro 70.1 – Fatores de risco da nefropatia crônica do enxerto.

Fatores imunológicos	Fatores não imunológicos
Episódios de rejeição aguda	Nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina
Episódios de rejeição subaguda	Doador idoso ou má qualidade do enxerto
HLA <i>mismatch</i>	Função retardada do enxerto (NTA)
Reatividade contra painel elevado	Infecções virais (CMV, PV)
Imunossupressão inadequada	Comorbidades: HAS e hiperlipidemia
Resposta contínua a aloantígenos	

NTA = necrose tubular aguda; CMV = citomegalovírus; PV = poliomavírus; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

## FATORES IMUNOLÓGICOS

Os fatores imunológicos foram descritos em estudo retrospectivo em que 4.000 casos de pacientes HLA-idênticos, com reatividade de painel negativo, apresentaram sobrevida do enxerto significativamente maior que 10 anos (72%), enquanto pacientes com reatividade contra painel de 1 a 50%, 63% de sobrevida, e pacientes com reatividade de contra painel maior que 50%, sobrevida de 56%<sup>6</sup>.

### Episódios de rejeição aguda

A incidência de nefropatia crônica do enxerto é maior em pacientes com histórico de rejeição aguda: 20% para transplantados de doadores vivos e 36% para transplantados de rins de cadáver, com rejeição aguda 60 dias após o transplante; 43% para transplantados de doadores vivos e 60% para transplantados de rins de cadáver, com rejeição aguda acima de 60 dias pós-transplante<sup>7,8</sup>.

Outros achados associados com risco aumentado de nefropatia crônica do enxerto incluem mais de um episódio de rejeição aguda no primeiro ano e um ou mais episódios de rejeição tardia, que ocorrem após o primeiro ano<sup>7</sup>.

Recentemente, existem evidências de que a rejeição mediada por anticorpos pode desempenhar papel importante no desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto. A detecção de depósito de C4d em capilares peritubulares do enxerto permite o diagnóstico desse tipo de rejeição<sup>9</sup>.

### Imunossupressão inadequada

Níveis adequados de imunossupressão fornecem proteção contra o desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto, já que evitam a rejeição aguda e subclínica. Entretanto, alguns agentes imunossupressores, particularmente os inibidores da calcineurina, também podem estar associados à falência do enxerto a longo prazo devido a sua nefrotoxicidade, às vezes impossível de distinguir da nefropatia crônica do enxerto.

Uma grande variedade de esquemas de imunossupressão constitui objeto de estudos clínicos, que visam avaliar o risco de desenvolver ou agravar a nefropatia crônica do enxerto, incluindo esquemas com ou sem inibidores da calcineurina, adição ou substituição por inibidores da mTor (*mammalian target of rapamycin*) como o sirolimus e o everolimus, substituição da azatio-

prina por micofenolato de mofetila e muitos outros. Como exemplo, um estudo baseado em análise do UNOS (*United Network for Organ Sharing*) descobriu que a melhora da função do enxerto renal na década de 1990 pode ser atribuída à introdução do micofenolato de mofetila e tacrolimus no esquema de imunossupressão<sup>10</sup>.

## FATORES NÃO IMUNOLÓGICOS

### Função retardada do enxerto

Pacientes com função retardada do enxerto apresentam risco significativamente maior de desenvolver rejeição crônica do enxerto. Um estudo em pacientes com enxertos que não funcionaram pelo menos nos nove primeiros dias após o transplante mostrou sobrevida do enxerto após cinco anos em apenas 50% dos casos, sendo a nefropatia crônica do enxerto responsável por quase dois terços destes rins perdidos<sup>11</sup>.

Necrose tubular aguda é a causa mais frequente da função retardada do enxerto, podendo resultar em menor número de néfrons funcionantes e, por sua vez, em hiperfiltração glomerular nos remanescentes, levando à disfunção renal progressiva.

### Nefropatia induzida pelo citomegalovírus

Existe controvérsia na literatura, se a infecção pelo citomegalovírus pode ser responsável direta pela disfunção do enxerto ou se seria decorrente de fatores secundários, como redução na perfusão renal, necrose tubular aguda ou rejeição induzida. Algumas publicações mostram glomerulopatia induzida pelo citomegalovírus, embora a frequência e o significado clínico desta lesão ainda sejam discutidos<sup>12</sup>.

### Hipertensão arterial sistêmica

De acordo com a conduta recomendada pelo K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), o nível da pressão arterial nos pacientes com nefropatia crônica do enxerto deve ser menor que 130/80mmHg, enquanto naqueles com proteinúria muito elevada deve ser mantida abaixo a 125/75mmHg. A utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e do bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) será discutida ao se abordar as intervenções não imunológicas na nefropatia crônica do enxerto<sup>13</sup>.

## Hiperlipidemia

A importância das lesões vasculares na nefropatia crônica do enxerto e algumas similaridades patológicas na aterosclerose têm levado à sugestão que anormalidades lipídicas podem contribuir para o desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto. Uma revisão de 706 pacientes concluiu que a hipertrigliceridemia, e não a hipercolesterolemia, independentemente, foi associada a maior risco circulatório de perda do enxerto<sup>14</sup>.

## Fatores tempo-dependente

Um estudo de 120 receptores de transplante rim-pâncreas, utilizando imunossupressão com inibidores de calcineurina, submetidos a protocolo sequencial de biópsias renais durante 10 anos, mostrou a interação do tempo-dependência de diferentes fatores patogênicos<sup>15</sup>.

Aos 10 anos de transplante, os pacientes apresentaram nefropatia crônica do enxerto (100%), nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina (96,8%), hialinose arteriolar (100%), fibrose em faixa (87,3%) e microcalcificação tubular (78,5%). Estes achados sugerem que as estratégias para a prevenção de nefropatia crônica do enxerto devem ser diferenciadas e baseadas, em parte, no período pós-transplante.

De acordo com o tempo pós-transplante, dois tipos de lesões histológicas, precoces e tardias, podem ser diferenciados:

1. Lesão precoce, que se observa no primeiro ano pós-transplante, resultante principalmente de fatores imunológicos, como a rejeição aguda e a rejeição subclínica persistente.
2. Após um ano, as lesões são caracterizadas por hialinose arteriolar progressiva com estreitamento de vasos, glomerulosclerose e lesões tubulointersticiais, causadas principalmente pelos inibidores da calcineurina.

Recente análise do UNOS/OPTN (*Organization Procurement and Transplantation Network*) mostrou que a vida média do enxerto renal a longo prazo melhorou de 1988 a 1996<sup>10</sup>. Nesta publicação, a função renal no primeiro ano de transplante e o delta da creatinina entre seis meses e um ano foram relatados como fatores importantes e independentes, que influenciam na sobrevida do enxerto. A creatinina menor que 1,5mg/dL no primeiro ano e o valor do delta de creatinina menor que 0,3 predizem maior sobrevida do enxerto, constituindo-se em uma variável independente para determinar a sobrevida do enxerto a longo prazo<sup>16</sup>.

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

### INTERVENÇÕES IMUNOLÓGICAS

A identificação dos fatores de risco antes da ocorrência de nefropatia crônica do enxerto permite uma intervenção mais precoce para a prevenção. Entretanto, recomendam-se evitar episódios de rejeição aguda e subclínica, rever a dose de inibidores de calcineurina (risco de nefrotoxicidade), individualizar o tratamento do pacien-

te, considerando o doador, o receptor e os fatores do enxerto (otimizar adequação do HLA, reduzir lesão isquêmica com o manuseio adequado do doador, reduzir o tempo de isquemia quente e fria, manter volemia adequada do receptor, evitar tração dos vasos e traumatismo do rim durante sua retirada e, ainda, tratar e monitorar as comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemia e proteinúria).

Quanto maior a dose dos inibidores da calcineurina, maior a possibilidade de nefrotoxicidade, cuja incidência aumenta progressivamente com o tempo e está relacionada principalmente com doses superiores a 5mg/kg/dia.

A prevenção e o manejo da rejeição crônica do enxerto no transplante renal continuam sendo um dos principais desafios enfrentados pelos médicos transplantadores. Diferentes estratégias de prevenção e tratamento da nefropatia crônica do enxerto, baseadas em parte sobre o tempo pós-transplante, podem mostrar-se efetivas<sup>10</sup>. No primeiro ano, por exemplo, a atenção deve ser direcionada à prevenção da rejeição aguda e subaguda e, nos anos subsequentes, o tratamento pode concentrar-se em limitar a exposição aos inibidores da calcineurina e no controle das comorbidades.

Os diferentes esquemas imunossupressores podem estar associados a aumento ou diminuição do risco de desenvolver nefropatia crônica do enxerto. Para fornecer uma visão geral dos resultados associados com as tentativas de controlar a doença, foi realizada revisão sistemática em 2009 que avaliou 12 ensaios clínicos randomizados com 635 pacientes com nefropatia crônica do enxerto. Em todos os pacientes foi administrado um inibidor da calcineurina (mais comumente a ciclosporina) e divididos aleatoriamente em grupos, nos quais a imunossupressão foi substituída por micofenolato de mofetila, tacrolimus ou rapamicina ou adicionado azatioprina, micofenolato de mofetila ou rapamicina, no esquema já existente. No geral, houve sugestão de que a retirada do inibidor da calcineurina era benéfica e que os resultados poderiam ser obtidos com a conversão para micofenolato de mofetila ou rapamicina. No entanto, a qualidade metodológica dos ensaios não foi adequada, não podendo ser demonstrado consenso no gerenciamento destas questões<sup>17</sup>.

### CONVERSÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO

A eficácia e a segurança da conversão de inibidores da calcineurina para sirolimus foi avaliada em um estudo (CONVERT), no qual 830 pacientes transplantados renais foram distribuídos aleatoriamente 6 a 120 meses após o transplante, com continuação do tratamento com o inibidor da calcineurina ou conversão do inibidor de calcineurina para sirolimus. O estudo continuado dos pacientes com taxa de filtração glomerular menor de 40mL/min foi suspenso, uma vez que houve aumento na incidência de pneumonia e morte dos pacientes convertidos para sirolimus. Entre aqueles com taxa de filtração glomerular maior que 40mL/min, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos durante a análise nos 12 e 24 meses. Os dois grupos apresentaram taxas



de sobrevida do enxerto e dos pacientes similares, bem como a incidência da rejeição aguda. A análise de subgrupos de pacientes mostrou melhora na taxa de filtração glomerular, aos 12 e 24 meses, em pacientes convertidos para sirolimus com taxas de filtração glomerular maiores que 40mL/min e de proteína/creatinina na urina menor que 0,11. Mesmo neste pequeno grupo, a taxa de proteinúria média diária aumentou de valores menores que 110mg/dia para 720mg/dia em dois anos<sup>18</sup>.

Evidência significativa sugere que a diminuição ou interrupção da terapia com inibidor da calcineurina pode ajudar na prevenção da nefropatia ou, se estiver presente, na melhora da disfunção renal progressiva. Uma revisão sistemática feita em 2005, por exemplo, avaliou especificamente os resultados da retirada do inibidor da calcineurina em seis ensaios de 1.045 pacientes. A retirada do inibidor da calcineurina foi significativamente associada à maior depuração de creatinina (média de 7,49mL/min) e à diminuição do risco de hipertensão (risco relativo de 0,87), com risco aumentado de rejeição aguda em 6%<sup>19</sup>. Em um ano, a perda do enxerto e a morte dos pacientes foram semelhantes. Achados similares foram observados em 2006 em revisão sistemática de cinco ensaios clínicos randomizados (1.040 pacientes) e 25 estudos não randomizados (977 pacientes)<sup>20</sup>. Estudo com biópsias seriadas durante três anos mostrou melhora na histologia renal em um grupo de pacientes em que a ciclosporina foi retirada após três meses de transplante, mantendo-se a imunossupressão com sirolimus e prednisona<sup>21</sup>. Número maior de estudos e pacientes, bem como tempo maior de seguimento são necessários para verificar o benefício da conversão para o sirolimus e everolimus.

## UTILIZAÇÃO DO MICOFENOLATO DE MOFETILA

Outra estratégia geralmente adotada para a prevenção ou tratamento da nefropatia crônica do enxerto é a substituição da azatioprina pelo micofenolato de mofetila ou sódico. No estudo *Creeping Creatinine*, 122 pacientes com disfunção renal progressiva foram aleatoriamente designados para a continuação da ciclosporina ou a adição de micofenolato com a descontinuação da ciclosporina. Em seis meses, nível significativamente maior de estabilização ou redução da creatinina sérica foi observado no grupo de micofenolato de mofetila (58 versus 32%). Rejeições agudas não foram observadas no grupo de micofenolato de mofetila<sup>22</sup>.

Em um segundo estudo, os esquemas de imunossupressão inicial de 121 pacientes com biópsia comprovada de nefropatia crônica do enxerto eram a ciclosporina mais prednisona (59 pacientes) ou a ciclosporina, azatioprina e prednisona (62 pacientes). Suspendendo a administração da azatioprina e administrando, posteriormente, micofenolato de mofetila a todos os pacientes (2g/dia), observou-se, em um seguimento médio de 36 meses, que a taxa de filtração glomerular foi significativamente maior com o uso do micofenolato<sup>23</sup>.

## PULSOTERAPIA COM ESTEROIDES

A pulsoterapia por via intravenosa ou minipulso de terapia oral com esteroides podem ser benéficos apenas nos casos de rejeição aguda superimposta à nefropatia crônica do enxerto, evidenciada à biópsia renal<sup>24</sup>.

## INTERVENÇÕES NÃO IMUNOLÓGICAS

Intervenções não imunológicas na prevenção da nefropatia crônica do enxerto devem ser dirigidas principalmente no controle agressivo da pressão arterial e da hiperlipidemia. Outras medidas terapêuticas que têm sido consideradas, mas estão ainda sem evidências de eficácia em estudos controlados em humanos, incluem agentes antiplaquetários, antagonistas do tromboxano, óleo de peixe e dieta pobre em proteínas. Estudos retrospectivos com análise multivariada mostraram que o uso de pequenas doses de aspirina foi associado à melhora a longo prazo da função e sobrevida do enxerto<sup>25</sup>.

Os efeitos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA em receptores de transplantes de rins foram avaliados em uma revisão sistemática de 21 ensaios clínicos randomizados com 1.549 pacientes. Nenhum desses estudos especificamente incluiu pacientes com nefropatia crônica do enxerto. Em seguimento médio de 27 meses, estes agentes diminuíram significativamente a taxa de filtração glomerular (5,8mL/min), hematócrito (3,5%) e proteinúria (0,47g/dia), mas não alteraram o potássio sérico. Entretanto, os dados disponíveis foram insuficientes para avaliar o efeito de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA no enxerto e sobrevida dos pacientes<sup>26</sup>.

Não existem estudos prospectivos e randomizados realizados na nefropatia crônica do enxerto que tenham avaliado o efeito de inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA na sobrevida do enxerto e dos pacientes. Estudo prospectivo, randomizado, controlado de BRA, foi encerrado prematuramente, porque a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares e sobrevida do enxerto foi de apenas 25% em relação à esperada<sup>27</sup>.

Um estudo observacional retrospectivo, realizado em pacientes com biópsia comprovada de nefropatia crônica do enxerto, verificou a eficácia e segurança dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA. Foram analisados 63 pacientes, dos quais 32 receberam estas drogas (grupo 1) e 31 não receberam (grupo 2). Em um seguimento de 27 meses, houve tendência em poucos pacientes do grupo 1 de apresentar pelo menos 50% de aumento na concentração de creatinina sérica (19% versus 39%, p = 0,10). Além disso, os pacientes que receberam inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA tiveram menos incidência de morte ou perda do enxerto (9,4% versus 35,5%). A incidência de anemia e hipercalemia foi similar nos dois grupos<sup>28</sup>. Estudos retrospectivos adicionais encontraram benefícios semelhantes em retardar a taxa de declínio da função renal<sup>29</sup>.

Estudos prospectivos randomizados são necessários para melhor avaliar o papel da terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA em pacientes com nefropatia crônica do enxerto.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio dos diversos estudos realizados, pode-se perceber que a nefropatia crônica do enxerto não possui tratamento específico, devido a sua etiologia multifatorial. A intervenção atual deve ser feita principalmente na prevenção, atuando nos fatores imunológicos e não imunológicos determinantes dessa doença.

Estudos clínicos randomizados, prospectivos e controlados devem ser realizados para avaliar outras medidas necessárias à prevenção e ao tratamento desta entidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46: 266-268.
2. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-3018.
3. Solez K, Colvin RB, Racusen LC *et al.* Banff 2005 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ("CAN"). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-523.
4. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D *et al.* Post-transplant nephrotic syndrome: a comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65: 2360-2364.
5. Racusen LC, Solez K, Colvin RB *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-715.
6. Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; 365: 1570-1572.
7. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ *et al.* Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993-995.
8. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD *et al.* The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1994; 57: 857-859.
9. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-1056.
10. Keith DS, DeMatos A, Golconda M *et al.* Factors associated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1512-1515.
11. Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T *et al.* Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 101-108.
12. Richardson WP, Colvin RB, Cheeseman SH *et al.* Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allograft. *N Engl J Med* 1981; 305: 57-60.
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-S290.
14. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int Suppl* 1995; 52: S56-S59.
15. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 24-28.
16. Hariharan S, Macbride MA, Cherikh WS *et al.* Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311-318.
17. Birnbaum LM, Lipman M, Paraskevas S *et al.* Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Nephrol* 2009; 4: 860-865.
18. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J *et al.* Conversion from calcineurina inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the convert trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-236.
19. Mulay AV, Hussan N, Fergusson D *et al.* Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 2005; 5: 1748-1750.
20. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R *et al.* Conversion from calcineurina inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006; 82: 1153-1156.
21. Mota A, Arias M, Taskinen EI *et al.* Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004; 4: 953-961.
22. Dudley C, Pohanka E, Riad H *et al.* Mycophenolate mofetil substitution of cyclosporine in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation* 2005; 79: 466-469.
23. Gonzalez Molina M, Seron D, Garcia del Moral R *et al.* Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Allograft Nephropathy. *Transplantation* 2004; 77: 215-219.
24. Woodle ES, First MR, Pirsch J *et al.* A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008; 248: 564-566.
25. Grotz ES, Siebig S, Olschewski M *et al.* Low-dose aspirin therapy is associated with improved allograft function and prolonged allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1848-1852.
26. Hiremath S, Fergusson D, Plschewski M *et al.* Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7: 2350-2354.
27. Philipp T, Legendre C, Geiger H *et al.* Study on the evaluation of candesartan Cilexetil after renal transplantation (SECRET-Study). *Kidney Blood Press Res* 2004; 27(Suppl): 331-335.
28. Lin J, Valeri AM, Markowitz GS *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2002; 73: 783-786.
29. Zaltzman JS, Hilbrands LB, Borm G *et al.* Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2852-2855.

# REJEIÇÃO AGUDA EM TRANSPLANTE RENAL: DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DE BANFF AO DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Viviane Campos Ponciano  
Alvaro Pacheco e Silva Filho  
Niels Olsen Saraiva Câmara



## INTRODUÇÃO

O sistema de classificação histopatológica das biópsias de rins transplantados utilizado atualmente no mundo todo é conhecido como classificação de Banff, periodicamente atualizada por meio de reuniões de consenso. A primeira reunião do grupo de consenso, impulsionada pela necessidade de se uniformizar a interpretação das biópsias renais, ocorreu em agosto de 1991 na cidade de Banff, Alberta, Canadá<sup>1</sup>. Liderado pelos doutores Kim Solez, Lorraine Racusen e Philip Halloran, este encontro estabeleceu o espírito do processo de Banff: interdisciplinaridade (patologistas, nefrologistas, cirurgiões, pesquisadores de áreas básicas) e internacionalidade (Canadá, EUA, Dinamarca, Finlândia, Austrália), cuja tarefa era construir um sistema de classificação para a doença dos órgãos transplantados que pudesse ser universalmente aplicado. Desde então, as reuniões têm ocorrido a cada dois anos, inicialmente em Banff e depois em outras cidades, satisfazendo seu caráter internacional.

O principal objetivo de todo este processo é uniformizar a descrição da histopatologia dos órgãos transplantados, o que é necessário tanto para a pesquisa e os ensaios clínicos, quanto para o manejo dos pacientes transplantados. Dessa forma, o chamado sistema de Banff fornece critérios para classificar as várias formas de rejeição, assim como outras alterações dos órgãos transplantados, como toxicidade por drogas<sup>2-5</sup>.

### CLASSIFICAÇÃO ATUAL: BANFF 97 ATUALIZADA EM 2007

A última atualização publicada destes critérios e utilizada atualmente é de 2007, quando a nona conferência de

Banff aconteceu na cidade de La Coruna, Espanha (Quadro 71.1)<sup>5</sup>. Em agosto de 2009 teve lugar a décima conferência de Banff, cujos resultados ainda aguardam publicação.

As principais atualizações acrescentadas em 2007 dizem respeito à padronização do diagnóstico da rejeição mediada por anticorpos. Foi incluída a graduação da capilarite peritubular, além de estabelecidos um escore para C4d e a interpretação do depósito de C4d sem evidência morfológica de rejeição ativa<sup>5</sup>.

As características da rejeição mediada por anticorpos foram adicionadas ao esquema de Banff pela primeira vez em 2001 e 2005, introduzindo a imuno-histoquímica (C4d) à classificação prévia baseada apenas na microscopia óptica. Desde então, o que antes era chamado simplesmente de "rejeição" foi designado mais especificamente como rejeição mediada por células T, para diferenciá-la da rejeição mediada por anticorpos<sup>4,6</sup>.

Estas modificações que introduziram o conceito de rejeição mediada por anticorpos e a preocupação posterior em se refinar e padronizar este diagnóstico exemplificam o caráter dinâmico da classificação de Banff, que constitui na verdade sua maior força: a capacidade de se adaptar à evolução do conhecimento científico.

Outra modificação importante e recente na classificação foi a introdução em 2005 do conceito de "fibrose intersticial e atrofia tubular não especificadas" (FI/AT), para permitir a diferenciação entre fibrose e atrofia não específicas das lesões específicas como a glomerulopatia do transplante e outras consequências da rejeição mediada por anticorpos. Isto possibilitou a eliminação do



1. Normal
2. Alterações mediadas por anticorpos (pode coincidir com as categorias 3, 4, 5 e 6)  
Documentação de anticorpos circulantes antidoador e C4d ou alterações histopatológicas
  - Depósito de C4d sem evidência morfológica de rejeição aguda  
C4d+, presença de anticorpos antidoador circulantes, sem sinais de RMCT ou RMAC aguda (por exemplo, g0, cg0, ptc0). Casos com alterações *borderline* ou NTA simultâneas são considerados indeterminados
  - Rejeição aguda mediada por anticorpos  
C4d+, presença de anticorpos antidoador circulantes, evidência morfológica de dano tecidual agudo, como (grau):
    - I – NTA-like com inflamação mínima
    - II – Inflamação capilar e/ou glomerular (ptc/g > 0) e/ou trombozes
    - III – Arterial-v3
  - Rejeição crônica ativa mediada por anticorpos  
C4d+, presença de anticorpos antidoador circulantes, evidência morfológica de dano tecidual crônico, como duplo contorno glomerular e/ou membrana basal do capilar peritubular com múltiplas camadas e/ou fibrose intersticial/atrofia tubular e/ou artérias com espessamento fibroso na íntima
3. Alterações *borderline*: “suspeitas” para rejeição aguda mediada por células T (pode coincidir com as categorias 2, 5 e 6)  
Esta categoria é empregada quando não há arterite intimal presente, mas existem focos de tubulite (t1, t2 ou t3) com infiltrados intersticiais mínimos (i0 ou i1) ou infiltrados intersticiais (i2, i3) com tubulite leve (t1)
4. Rejeição mediada por células T (pode coincidir com as categorias 2, 5 e 6)
  - Rejeição aguda mediada por células T (tipo/grau):
    - IA – Casos com infiltrados intersticiais significativos (> 25% do parênquima afetado, i2 ou i3) e focos de tubulite moderada (t2).
    - IB – Casos com infiltrados intersticiais significativos (> 25% do parênquima afetado, i2 ou i3) e focos de tubulite grave (t3)
    - IIA – Casos com arterite intimal leve a moderada (v1)
    - IIB – Casos com arterite intimal grave comprometendo > 25% da área luminal (v2)
    - III – Casos com arterite “transmural” e/ou alterações arteriais fibrinóides e necrose da camada média muscular com inflamação linfocítica concomitante (v3)
  - Rejeição crônica ativa mediada por células T  
Arteriopatia crônica do transplante (fibrose intimal arterial com infiltrados mononucleares na fibrose, formação de neoíntima)
5. Fibrose intersticial e atrofia tubular, sem evidência de nenhuma etiologia específica (pode incluir esclerose vascular e glomerular não específicas, mas a gravidade deve ser graduada pelas características tubulointersticiais)  
Graus:
  - I – Fibrose intersticial e atrofia tubular leve (< 25% da área cortical)
  - II – Fibrose intersticial e atrofia tubular moderada (26-50% da área cortical)
  - III – Fibrose intersticial e atrofia/perda tubular severa (> 50% da área cortical)
6. Outros: alterações não atribuídas à rejeição – agudas e/ou crônicas; pode incluir lesões g, cg ou cv isoladas e coincidir com as categorias 2, 3, 4 e 5)

RMCT = rejeição mediada por células T; RMAC = rejeição mediada por anticorpos; NTA = necrose tubular aguda.

termo impreciso “nefropatia crônica do transplante”, que antes englobava todas as entidades de lesão crônica ao enxerto<sup>4</sup>.

Porém, enquanto por um lado o diagnóstico das lesões mediadas por anticorpos e as alterações crônicas das biópsias sofreram profundas modificações, por outro lado os critérios fundamentais utilizados para definir a

rejeição mediada por células T desenvolvidos na primeira reunião permaneceram os mesmos<sup>1</sup>.

Para o diagnóstico da rejeição mediada por células T, a classificação de Banff define as lesões-chave em diferentes compartimentos do rim (interstício, túbulos e vasos), e estas lesões são descritas de maneira semiquantitativa (Quadros 71.2, 71.3 e 71.4)<sup>2</sup>.

**Quadro 71.2** – Critérios quantitativos para infiltração intersticial por células mononucleares (escore “i”).

- i0 – Ausência de inflamação intersticial (< 10% do parênquima não fibrosado)
- i1 – 10 a 25% do parênquima inflamado
- i2 – 26 a 50% do parênquima inflamado
- i3 – Mais de 50% do parênquima inflamado

**Quadro 71.3** – Critérios quantitativos para tubulite (escore “t”).\*

- t0 – Ausência de células mononucleares nos túbulos
- t1 – Focos com 1 a 4 células por secção tubular (ou 10 células tubulares)
- t2 – Focos com 5 a 10 células por secção tubular
- t3 – Focos com > 10 células por secção tubular ou presença de pelo menos duas áreas de destruição da membrana basal tubular acompanhada de inflamação i2/i3 e tubulite t2 em qualquer local da biópsia

\* Aplica-se a túbulos sem atrofia ou com atrofia mínima.

**Quadro 71.4** – Critérios quantitativos para arterite intimal (escore “v”).

- v0 – Ausência de arterite
- v1 – Arterite intimal leve a moderada em pelo menos uma artéria
- v2 – Arterite intimal grave com pelo menos 25% de perda da área luminal em pelo menos uma artéria
- v3 – Arterite transmural e/ou alterações fibrinoides arteriais e necrose da camada média muscular com infiltrados linfocíticos no vaso

Portanto, as lesões histológicas da rejeição mediada por células T são: inflamação intersticial (escore “i”), tubulite (escore “t” = invasão do epitélio tubular por linfócitos) e arterite intimal (escore “v” = invasão de células inflamatórias sob o endotélio), e quanto maior a intensidade de cada tipo de lesão, mais grave é o episódio de rejeição<sup>2</sup>.

Porém, devido ao fato de tanto a tubulite quanto a inflamação intersticial poderem estar presentes em outras situações clínicas além da rejeição, como, por exemplo, necrose tubular aguda, doença proliferativa pós-transplante e nefrites intersticiais infecciosas ou induzidas por drogas<sup>1,7</sup>, a classificação de Banff introduziu o conceito de um limiar mínimo para os escores “i” e “t” para se definir o diagnóstico de rejeição. Por exemplo, na ausência da arterite intimal, pelo menos 25% do córtex com infiltrado intersticial e simultaneamente pelo menos tubulite moderada (t2 = 5-10 mononucleares por secção tubular) devem ser encontrados para se diagnosticar rejeição mediada por células T. Os casos que apresentam graus menores de infiltrados intersticiais mais tubulite se qualificam para a chamada categoria *borderline* (suspeito para rejeição)<sup>2</sup>.

Em contraste, a presença de arterite intimal tem sido encarada praticamente como patognomônica para rejeição. Comparando-se a descrição das categorias de rejeição mediada por células T (Quadro 71.1), podemos observar

que a presença de um único linfócito sob o endotélio de uma artéria (lesão v1) é o suficiente para fazer o diagnóstico de rejeição, independente da inflamação intersticial. Mas a presença de tubulite grave (t3), sem infiltrados intersticiais significantes, não se qualifica como rejeição<sup>2</sup>. Isto parece ser biologicamente incorrente e por esse motivo tem sido questionado nas reuniões mais recentes<sup>5</sup>.

## CRÍTICA AOS CRITÉRIOS ATUAIS PARA O DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR CÉLULAS T

Em 1991, quando os critérios de Banff para rejeição mediada por células T foram descritos pela primeira vez, os esquemas imunossupressores existentes eram menos eficientes, e a frequência dos episódios de rejeição mediada por células T, inclusive em graus mais graves, era bem maior do que atualmente<sup>8</sup>. Por este motivo, os limiares dos critérios de Banff eram adequados para se diagnosticar a rejeição mediada por células T. No entanto, com o advento dos agentes imunossupressores mais eficientes, a frequência e a gravidade dos episódios de rejeição diminuíram, o que reduziu a sensibilidade e provavelmente também a especificidade dos referidos critérios, e aumentou a frequência das chamadas alterações *borderline*, que são ainda de relevância clínica indefinida<sup>9</sup>.

Ainda hoje, a deterioração funcional de um enxerto é um elemento crucial para o diagnóstico de rejeição aguda: na maioria dos centros transplantadores o diagnóstico de rejeição mediada por células T é baseado na análise conjunta da extensão das lesões histológicas e o contexto clínico do paciente<sup>10</sup>. Uma questão que ainda permanece em aberto é se as lesões “subclínicas” ou se as alterações *borderline* presentes nas biópsias sem disfunção do enxerto deveriam ser encaradas como rejeição ou não<sup>11</sup>.

Alguns estudos concluíram que a maioria dos casos *borderline* eram na verdade rejeição mediada por células T<sup>12</sup>, mas a porcentagem destes casos que progrediram para rejeição mediada por células T sem tratamento variou de 30 a 80%<sup>13,14</sup>. Esta discrepância pode ser explicada pela diferença sutil no *cut off* do número de células necessário para a classificação histológica: havendo inflamação intersticial suficiente, a detecção de quatro ou de cinco linfócitos em um túbulo diferencia entre *borderline* e rejeição mediada por células T. Por este motivo, é sugerido pela própria classificação de Banff que as decisões terapêuticas nos casos *borderline* sejam feitas considerando-se o contexto clínico<sup>2</sup>.

A classificação revisada de Banff 97 introduziu a regra de que a tubulite poderia apenas ser quantificada em túbulos não atróficos ou minimamente atróficos, porque o achado de tubulite em túbulos atróficos era considerado frequente e inespecífico<sup>2</sup>. Também foi considerada inespecífica e consequentemente excluída do escore “i” a presença de infiltrados inflamatórios no córtex imediatamente subcapsular, em áreas fibróticas e na adventícia de grandes vasos.

No entanto, vários estudos recentes sugeriram que inflamação clinicamente relevante não estaria sendo adequadamente representada pelos atuais critérios de Banff, e que a inflamação “não específica” (por exemplo infiltrados em áreas de atrofia) estava associada com risco de perda do enxerto<sup>15-17</sup>. Também foi demonstrado recentemente que a inflamação em áreas de FI/AT era uma característica relevante em termos de prognóstico do enxerto<sup>18</sup>. A decisão inicial em 1991 de ignorar a inflamação em áreas de FI/AT pode ter sido apropriada em uma era em que a rejeição aguda grave na fase inicial do transplante era o maior desafio diagnóstico. Mas, sob os esquemas imunossuppressores modernos, mais enxertos sobrevivem por mais tempo e mostram FI/AT avançada<sup>19</sup>. Portanto, é esperado que biópsias indicadas por uma disfunção do enxerto em transplantes tardios se apresentem mais frequentemente com infiltrados extensos em áreas de FI/AT.

Por esse motivo, na conferência de Banff 2007, foi proposto um novo escore de lesão, denominado “ti” (inflamação intersticial total). O escore “ti” utiliza os mesmos critérios semiquantitativos do escore “i”, exceto que todo o tecido cortical presente, incluindo o córtex subcapsular, perivascular e áreas de FI/AT seriam considerados. Os critérios para o escore “i” permaneceram inalterados. Infiltrados corticais nodulares seriam incluídos no escore “i” ou no escore “ti”, dependendo de sua localização. Segundo a proposta do Banff 2007, a significância deste escore deveria ser testada nos dois anos seguintes, permanecendo opcional até então<sup>5</sup>.

### PONTOS FORTES E PONTOS FRACOS DA CLASSIFICAÇÃO ATUAL

Sem dúvida, a classificação de Banff já provou ser extremamente importante para o progresso do transplante renal, sendo aplicada em pesquisa básica e clínica, virtualmente em todos os ensaios clínicos de drogas, e na rotina clínica. A relevância clínica destes critérios também já foi demonstrada por diversos grupos independentes<sup>20-22</sup>. Por exemplo, as lesões puramente tubulointersticiais respondem melhor ao tratamento do que os casos com arterite intimal, os quais têm pior prognóstico e frequentemente requerem tratamento mais agressivo. Tubulite grave (t3) tem um prognóstico pior do que a leve (t1)<sup>20</sup>. E, ainda, a classificação internacionalmente uniformizada das lesões tem possibilitado objetividade para publicação, compartilhamento de dados e análises estatísticas – todos pré-requisitos essenciais para os ensaios clínicos.

Os tipos de lesões descritos pela classificação de Banff também já foram confirmados por modelos animais de rejeição aguda, que ainda permitiram a análise dos mecanismos básicos da rejeição mediada por células<sup>23</sup>.

Entretanto, por ser uma classificação histopatológica, que utiliza critérios derivados da observação empírica e uma graduação semiquantitativa das lesões, a classificação de Banff pode ser considerada uma avaliação de certa forma subjetiva, constituindo, portanto, um padrão-ouro imperfeito.

De fato, a classificação de Banff para rejeição possui dois pontos fracos principais: a baixa reprodutibilidade<sup>21,24-28</sup> e a ausência de uma validação externa independente<sup>9</sup>.

A questão da baixa reprodutibilidade é um problema comum a todos os sistemas de classificação histopatológicos<sup>24</sup>. Dois tipos de reprodutibilidade devem ser considerados ao se analisar um sistema de classificação: intra e interobservador. Ambos são acessados matematicamente pela estatística kappa, que mede a porcentagem de concordância entre dois observadores<sup>21</sup>. Os estudos analisando os escores de Banff mostraram reprodutibilidade moderada (kappa: 0,41-0,60) e mais frequentemente fraca (kappa: 0,21-0,40)<sup>21,24-28</sup>. A diferenciação entre a presença ou ausência de rejeição sem utilizar os escores de Banff mostrou reprodutibilidade melhor. A graduação da tubulite foi um dos critérios com o pior índice de reprodutibilidade (kappa: 0,17), como demonstrado pelo estudo de Furness e Taub<sup>21</sup>.

Por outro lado, neste mesmo estudo, os patologistas mostraram consistência nos escores e diagnósticos individuais (reprodutibilidade intraobservador excelente). Para os ensaios clínicos multicêntricos, no entanto, a reprodutibilidade interobservador é um problema importante, e pode ser uma das causas para centros diferentes reportarem taxas de rejeição diferentes apesar da imunossupressão comparável<sup>21</sup>.

Quanto à questão da validação externa, existe a concepção de que medidas moleculares objetivas poderiam contribuir para melhorar os diagnósticos das biópsias se a relação entre a histopatologia e o fenótipo molecular puder ser estabelecida<sup>29</sup>.

A emergência dos dados derivados dos estudos genômicos (*microarrays*) fornece uma oportunidade de se usar medidas objetivas do transcriptoma como uma maneira de comparar abordagens diferentes em histologia, e para acessar o estado de doença nas biópsias.

### PROPOSTA DE INSTRUMENTO DE VALIDAÇÃO EXTERNA: O DIAGNÓSTICO MOLECULAR DA REJEIÇÃO AGUDA

Um exemplo deste tipo de abordagem são os estudos liderados pelo Dr. Philip Halloran, da Universidade de Alberta, no Canadá<sup>29-31</sup>. No estudo de Mueller *et al*<sup>30</sup>, por exemplo, foram utilizados modelos murinos de transplante e culturas de células humanas para selecionar o que o grupo chamou de “conjuntos de transcritos baseados na patogênese” (*pathogenesis based transcript sets* – PBTs), que refletiriam os principais eventos biológicos sabidamente presentes na rejeição ao aloenxerto: infiltração por células T, efeitos do interferon gama e deterioração do parênquima. O emprego do conceito de PBTs é defendido pelos autores como uma maneira de traduzir os resultados dos *microarrays* em medidas de processos biológicos nas biópsias de rins humanos com rejeição. Dessa maneira, os autores argumentam que a seleção dos genes não foi alterada ou direcionada de maneira “viciada” pela análise de bioinformática.



Neste estudo, os autores examinaram a relação entre a expressão destes PBTs no tecido renal humano, as lesões histopatológicas presentes e os diagnósticos clínicos em 143 biópsias de rins transplantados humanos consecutivas. Esta análise baseada em conjuntos de transcritos gênicos biologicamente relevantes revelou que a perturbação que se observa no transcriptoma durante a disfunção do enxerto é na verdade contínua, e não dicotômica, entre rejeição e não rejeição. Os PBTs correlacionaram-se positivamente com as lesões histopatológicas, e seus níveis de expressão estiveram mais altos nas biópsias com episódios de rejeição clínica aparente, observando-se um padrão semelhante entre rejeição mediada por anticorpos e rejeição celular. Por outro lado, as biópsias com baixa expressão de PBTs não apresentavam rejeição. Esta análise baseada em PBTs também foi capaz de sugerir que alguns critérios histopatológicos da classificação de Banff não são confiáveis, particularmente na divisão entre rejeição e alterações definidas histologicamente como *borderline*, pois foi neste grupo que se observaram as maiores discrepâncias entre o diagnóstico molecular e o histológico. Estes achados foram confirmados em um grupo independente de validação composto por 51 biópsias renais consecutivas. Os resultados classificam os PBTs como uma nova ferramenta robusta para acessar a presença de rejeição e de inflamação. Eles também revelaram que biomarcadores prévios de rejeição baseados em células T citotóxicas ou genes induzíveis pelo interferon gama são quantitativamente específicos para rejeição, mas são também detectados em menores níveis em outros tipos de inflamação renal<sup>30</sup>.

Em um outro estudo recente do mesmo grupo, Reeve *et al.*<sup>29</sup> utilizaram uma outra estratégia de análise (PAM – *predictive analysis of microarrays*) para avaliar mais especificamente as correlações entre alterações no transcriptoma e o diagnóstico histológico das biópsias renais. Foram analisadas 186 biópsias renais consecutivas utilizando *microarrays*, e foi construído um classificador para distinguir rejeição de não rejeição utilizando a análise preditiva de *microarrays* (PAM). A maioria dos genes selecionados pelo PAM era induzida por interferon ou associada a linfócitos T citotóxicos, por exemplo, CXCL9, CXCL11, GBP1 e INDO. Os diagnósticos obtidos pelo PAM foram então comparados com aqueles da histopatologia (classificação de Banff). A probabilidade de rejeição dada pelo fenótipo molecular concordou fortemente com a definição histológica pelos critérios de Banff (infiltrado intersticial, glomerulite, tubulite). Porém, houve discordância entre os dois critérios em aproximadamente 20% das biópsias. Este fato pode ser atribuído a inadequações na classificação histológica atual e ao tratamento antes da biópsia com corticoides na maioria dos casos. A classificação molecular indicou algumas áreas nas quais os critérios correntes usados pela histopatologia deveriam ser reexaminados, como a ocorrência de tubulites em biópsias com áreas cicatriciais extensas, e a definição de rejeição celular pelo critério de “lesão v isolada” nos casos mostrando arterite intimal mínima

sem a presença concomitante de infiltrado intersticial. Ao examinar as discrepâncias entre a expressão gênica e a histopatologia, os autores sugerem um instrumento de validação externa para as principais características dos critérios diagnósticos histopatológicos (Banff), recomendam melhorias e propõem a associação dos parâmetros moleculares aos critérios histológicos<sup>29</sup>.

Como já mencionado anteriormente, a classificação atual de Banff definiu certas regras que podem deixar passar alterações patológicas relevantes, particularmente se uma biópsia estiver com grandes áreas de fibrose. Em outro trabalho do mesmo grupo de pesquisadores, Mengel *et al.*<sup>31</sup> compararam o escore “i” da classificação de Banff ao escore “ti” (escore de inflamação total), proposto na reunião de Banff 2007, utilizando o fenótipo molecular de 129 biópsias de transplantes renais. Neste estudo, o escore “ti” mostrou correlações mais fortes com alterações nos conjuntos de transcritos (PBTs), representando inflamação e lesão (rejeição aguda) em enxertos renais do que o escore “i”. Isto porque ele foi capaz de identificar distúrbios moleculares em biópsias com fibrose considerável.

O escore “ti” também foi melhor preditor de sobrevivência do enxerto do que o escore “i” e do que essencialmente todas as atuais categorias diagnósticas de Banff, com exceção da rejeição mediada por anticorpos, mostrando-se, portanto, superior para prever os desfechos clínicos e acessar o fenótipo molecular do enxerto renal<sup>31</sup>.

O escore “ti” permite ao patologista definir biópsias com inflamação anormal mesmo se elas estiverem fibrosadas (FI/AT), sem ignorar o fato de que a FI/AT tem elementos inflamatórios diferentes do que a não FI/AT (isto é, uma mudança em direção a mais células B, plasmócitos e mastócitos)<sup>18</sup>.

Neste mesmo estudo<sup>31</sup>, os autores criticam ainda, à luz das alterações moleculares, o emprego da tubulite como um critério diagnóstico crucial para classificar as biópsias de enxertos renais. Eles propõem que, uma vez que a infiltração intersticial tenha sido adequadamente definida, a tubulite teria pouco a acrescentar ao diagnóstico de rejeição. Isto porque, além de não ser específica para rejeição, já foi demonstrado em modelos experimentais que a tubulite refletiria a deterioração epitelial secundária a uma reação de hipersensibilidade do tipo retardado no interstício. As alterações no epitélio, como por exemplo perda de caderinas, desenvolvem-se antes do contato aparente com as células T efectoras<sup>32</sup>. E, ainda, ocorre alteração massiva na expressão gênica das células epiteliais, incluindo reexpressão de genes embriônicos e perda de muitos carregadores de soluto e de genes do metabolismo, o que é considerado uma resposta estereotipada à lesão, evocada pela inflamação intersticial<sup>33</sup>.

Além destes dados, estudos prévios do mesmo grupo, como já citado acima, mostraram que especialmente a interface t1/t2 não era confiável para prever as características moleculares da biópsia<sup>30</sup>. Portanto, eles propõem que a reprodutibilidade da histopatologia poderia melhorar se os critérios histológicos simplificados (escore “ti” e sem graduação da tubulite) fossem aplicados<sup>25</sup>.

Outra crítica ao emprego do critério tubulite foi o fato de que, neste estudo, alguns casos em que, de acordo com os critérios de Banff atuais, um escore "t" de zero seria aplicado apresentaram escores "ti" significativamente maiores. Pode ser razoável supor que estes casos na verdade representariam rejeição mediada por células T, mas não foram assim classificados pela histologia porque nenhum túbulo não atrófico estava presente para se obter um escore "t" suficiente. Logicamente, descrever a presença e a natureza da tubulite não é totalmente irrelevante, já que, por exemplo, tubulite grave com ruptura da membrana basal tubular pode ter especificidade em termos de diagnóstico (rejeição mediada por células T *vs.* rejeição mediada por anticorpos) e ainda indicar se um néfron apresenta probabilidade de se recuperar da lesão<sup>34</sup>. De qualquer maneira, o escore "ti" abre a possibilidade de se diminuir o peso da tubulite para o diagnóstico de rejeição, uma evolução bem-vinda, dadas as características problemáticas deste tipo de lesão na prática clínica.

Em conjunto, estes estudos evidenciaram as vantagens de se utilizar dados objetivos derivados de *microarrays* para guiar o refinamento dos critérios histopatológicos, direcionando-os para as características clinicamente relevantes das biópsias.

## CONCLUSÕES

Como exposto anteriormente, uma vantagem essencial do sistema de Banff é sua organização em forma de consenso, o que lhe confere uma capacidade de se adaptar continuamente em resposta a novas pesquisas, garantindo que a classificação continue relevante, incorporando novas ciências na medida em que surgem.

Na conferência de Banff em 2005, o desenvolvimento de uma classificação baseada na genômica já era considerado um objetivo importante, e os participantes concluíram que a análise de expressão gênica seria complementar e não competitiva com o diagnóstico histopatológico convencional<sup>4</sup>. Já a reunião de 2007 sugeriu o estabelecimento de grupos colaborativos de trabalho direcionados para assuntos como lesões "v" isoladas e incorporação das chamadas tecnologias "ômicas" (transcriptômica, metabolômica, proteômica), pavimentando o caminho para uma futura combinação de critérios histopatológicos e moleculares<sup>5</sup>.

Apesar dos estudos já publicados, esta não será uma tarefa fácil, pois após os novos critérios diagnósticos serem aceitos em princípio, novas questões precisarão ser resolvidas a seguir, como a escolha da plataforma dos ensaios e a validação da tecnologia por laboratórios independentes. Além disso, a incorporação das tecnologias "ômicas" ao diagnóstico vai requerer ainda a uniformização de vários aspectos, como armazenamento das amostras, purificação do RNA, qualidade do RNA, métodos de normalização etc. Outra exigência importante será uma participação interdisciplinar maior ainda, agregando cientistas especializados nas tecnologias "ômicas" e bio-

informáticos, que desenvolveriam algoritmos matemáticos englobando as características clínicas, histológicas e moleculares. Dessa maneira, a rejeição mediada por células T seria classificada por uma combinação de morfologia e medidas objetivas de transcriptos representando células infiltrantes e alterações parenquimatosas. No entanto, como a classificação de Banff precisa ser aplicada no mundo todo, a otimização da histologia convencional vai continuar, guiada pelos *insights* fornecidos pelos estudos moleculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H *et al.* International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-422.
2. Racusen LC, Solez K, Colvin RB *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
3. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* 2004; 4: 1562-1566.
4. 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.
5. Solez K, Colvin RB, Racusen LC *et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-760.
6. 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.
7. Marcussen N, Lai R, Olsen TS *et al.* Morphometric and immunohistochemical investigation of renal biopsies from patients with transplant ATN, native ATN, or acute graft rejection. *Transplant Proc* 1996; 28: 470-476.
8. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR *et al.* 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.
9. Mengel M, Sis B, Halloran PF. SWOT Analysis of Banff: Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats of the International Banff Consensus Process and Classification System for Renal Allograft Pathology. *Am J Transplant* 2007; 7: 2221-2226.
10. Solez K, Racusen L, Rayner D *et al.* The Banff schema four years later. *Transplant Proc* 1996; 28: 450-452.
11. Rush D, Nickerson P, Gough J *et al.* Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2129-2134.
12. Saad R, Gritsch HA, Shapiro R *et al.* Clinical significance of renal allograft biopsies with "borderline changes," as defined in the Banff Schema. *Transplant* 1997; 64: 992-995.
13. Meehan SM, Siegel CT, Aronson AJ *et al.* The relationship of untreated borderline infiltrates by the Banff criteria to acute rejection in renal allograft biopsies. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1806-1814.
14. Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Anderson L *et al.* Significance of the Banff borderline biopsy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 585-588.
15. Cosio FG, Grande JP, Wadei H *et al.* Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2464-2472.
16. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A *et al.* Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7: 356-365.
17. Moreso F, Ibernón M, Goma M *et al.* Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 747-752.

18. Mengel M, Reeve J, Bunnag S *et al*. Molecular correlates of scarring in kidney transplants: the emergence of mast cell transcripts. *Am J Transplant* 2009; 9: 169-178.
19. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6: 2006-2012.
20. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R *et al*. Impact of the Banff' 97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplant* 2000; 69: 1123-1127.
21. Furness PN, Taub N. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: Report of the CERTPAP Project. *Kidney Int* 2001; 60: 1998-2012.
22. Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M *et al*. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney Int* 2002; 61: 1516-1526.
23. Jabs WJ, Sedlmeyer A, Ramassar V *et al*. Heterogeneity in the evolution and mechanisms of the lesions of kidney allograft rejection in mice. *Am J Transplant* 2003; 3: 1501-1509.
24. Marcussen N, Olsen TS, Benediktsson H *et al*. Reproducibility of the Banff classification of renal allograft pathology. Inter- and intraobserver variation. *Transplant* 1995; 60: 1083-1089.
25. Furness PN, Taub N, Assmann KJ *et al*. International variation in histologic grading is large, and persistent feedback does not improve reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 805-810.
26. Solez K, Hansen HE, Kornerup HJ *et al*. Clinical validation and reproducibility of the Banff schema for renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1995; 27: 1009-1011.
27. Gough J, Rush D, Jeffery J *et al*. Reproducibility of the Banff schema in reporting protocol biopsies of stable renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1081-1084.
28. Veronese FV, Manfro RC, Roman FR *et al*. Reproducibility of the Banff classification in subclinical kidney transplant rejection. *Clin Transplant* 2005; 19: 518-521.
29. Reeve J, Einecke G, Mengel M *et al*. Diagnosing rejection in renal transplants: a comparison of molecular- and histopathology-based approaches. *Am J Transplant* 2009; 9: 1802-1810.
30. Mueller TF, Einecke G, Reeve J *et al*. Microarray analysis of rejection in human kidney transplants using pathogenesis-based transcript sets. *Am J Transplant* 2007; 7: 2712-2722.
31. Mengel M, Reeve J, Bunnag S *et al*. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009; 9: 1859-1867.
32. Einecke G, Fairhead T, Hidalgo LG *et al*. Tubulitis and epithelial cell alterations in mouse kidney transplant rejection are independent of CD103, perforin or granzymes A/B. *Am J Transplant* 2006; 6: 2109-2120.
33. Einecke G, Broderick G, Sis B *et al*. Early loss of renal transcripts in kidney allografts: Relationship to the development of histologic lesions and alloimmune effector mechanisms. *Am J Transplant* 2007; 7: 1121-1130.
34. Bonsib SM. Acute rejection-associated tubular basement membrane defects and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 2206-2214.



## COMÉRCIO DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTES: FATO OU FICÇÃO?

Mario Abbud Filho  
Valter Duro Garcia



*"Poverty is perhaps the most significant factor in making a person vulnerable to coercion"*

PA Marshall

### INTRODUÇÃO

A tradicional maneira para doação de órgãos, baseada no altruísmo e compaixão, tem sido ameaçada por novas propostas para reduzir as filas de espera para transplantes de órgãos. Entretanto, essas novas alternativas são alicerçadas em princípios comerciais que permitem que os órgãos sejam tratados como *commodities*, podendo ser comprados ou vendidos no mercado aberto<sup>1</sup>.

Embora o transplante renal seja realizado há quase meio século, somente na última década o comércio passou a ser cogitado como uma nova alternativa para enfrentar o problema da insuficiente oferta de órgãos e da grande demanda existente.

O comércio de órgãos ou de partes do corpo humano é abominado em todo o mundo, mas interpretações distorcidas dos princípios éticos passaram a ser utilizadas para justificar essa prática.

Um importante fator motivador para doações não altruístas, puramente comerciais, foi sem dúvida o crescimento da desigualdade social e das populações que vivem miseravelmente. A comprovação dessa afirmação é feita quando se observa recente revisão sobre países "importadores e exportadores" de (doadores de) órgãos, feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que lista como principais exportadores: Índia, Paquistão, Filipinas, China e Brasil, entre outros<sup>2</sup>.

Até 1997, a legislação brasileira abordou, de forma ineficiente e vaga, o tema do comércio de órgãos e por isso passou por modificações até culminar na Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que especificamente trouxe a previsão dos tipos de penalidades específicas para

o comércio de órgãos em transplantes<sup>3</sup>. Até então, a desigualdade social brasileira, a inexistência de uma clara política de transplantes no País e o reduzido programa de transplantes com órgãos obtidos de doadores falecidos propiciavam um terreno fértil para a possibilidade do aparecimento e proliferação da prática do comércio de órgãos no Brasil<sup>4</sup>.

Essa possibilidade concretizou-se quando foi comprovado que brasileiros estavam sendo transportados para a África do Sul para a venda de um rim para transplantes. Com eficiência, tanto a polícia federal brasileira como a sul-africana intervieram e desbarataram as quadrilhas que agenciavam os potenciais doadores nas favelas de Recife<sup>5,6</sup>.

Mesmo condenado pelo Parlamento Europeu e países membros das Nações Unidas, a compra e venda de órgãos tornou-se motivo de debates éticos por todo o mundo<sup>7,8</sup>. A venda do próprio órgão passou a ser considerada uma decisão "autônoma" tomada pelo vendedor, baseada no princípio ético da autonomia, conforme argumentos dos defensores dessa prática que não levam em consideração o poder coercitivo imposto pela condição social miserável desses vendedores que apenas buscam uma alternativa desesperada de sobreviver à sua extrema pobreza<sup>9</sup>.

No Paquistão, as consequências desse ato desesperado foram avaliadas recentemente por meio de um estudo detalhado de 239 "vendedores": 93% deles relataram não ter conseguido saldar suas dívidas nem atingir os objetivos pretendidos com a venda do órgão<sup>10</sup>. Além disso, outros estudos também mostraram que esses vendedores apresentaram deterioração significativa em suas condições de saúde, provavelmente resultante de avaliação médica

inadequada pré-transplante, como também de comprometimento de saúde preexistente<sup>11-13</sup>.

A prática ilegal e o crescimento do comércio de órgãos motivaram a solicitação da OMS, aos seus países membros, que tomassem providências contra essa prática abominável<sup>2,14</sup>.

Assim, em abril de 2008, reuniram-se em Istambul representantes de vários países para discutir a situação mundial do comércio de órgãos para transplantes. Nessa reunião, foi redigido um documento denominado "Declaração de Istambul", que definiu claramente as práticas de comércio e tráfico de órgãos e turismo para transplantes<sup>15</sup>.

Segue abaixo o texto integral da Declaração traduzido para a língua portuguesa e aprovado pela Sociedade Internacional de Transplantes.

## DECLARAÇÃO DE ISTAMBUL SOBRE TRÁFICO DE ÓRGÃOS E TURISMO DE TRANSPLANTES

### PREÂMBULO

O transplante de órgãos, um dos milagres da medicina do século XX, prolongou e melhorou as vidas de centenas de milhares de doentes em todo o mundo. Os diversos avanços científicos e clínicos fantásticos, realizados por profissionais de saúde dedicados, bem como os inúmeros atos de generosidade por parte de doadores de órgãos e das respectivas famílias, fizeram da doação de órgãos não só uma terapêutica que salva vidas, como também um símbolo brilhante da solidariedade humana. Contudo, estes feitos têm sido denegridos por inúmeros relatos de tráfico de seres humanos que são utilizados como fonte de órgãos e de turistas-doentes de países ricos que viajam para o estrangeiro para comprarem órgãos de pessoas pobres. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde instou os Estados-Membros a "tomarem medidas para proteger os grupos mais pobres e vulneráveis contra o turismo de transplantes e a venda de tecidos e órgãos, prestando atenção ao problema mais vasto do tráfico internacional de tecidos e órgãos humanos"<sup>14</sup>.

Para abordar os problemas urgentes e crescentes da venda de órgãos, do turismo de transplantes e do tráfico de doadores de órgãos no contexto da falta global de órgãos, reuniu-se em Istambul, entre 30 de abril e 2 de maio de 2008, mais de 150 representantes de organismos científicos e médicos de todo o mundo, membros do governo, cientistas sociais e especialistas em questões éticas. Os trabalhos de preparação da reunião foram realizados por um Comitê Diretor convocado pela *Transplantation Society* (TTS) e pela *International Society of Nephrology* (ISN) em Dubai, em dezembro de 2007. O projeto de declaração do Comitê foi amplamente divulgado e, posteriormente, revisto à luz das observações recebidas. Na Reunião, o projeto revisto foi analisado por grupos de trabalho e finalizado durante as deliberações plenárias.

O acesso a cuidados de saúde é um direito humano, embora, com frequência, não seja uma realidade. A prestação de cuidados a doadores vivos antes, durante e após a cirurgia – tal como descrito nos relatórios dos fóruns internacionais organizados pela TTS em Amsterdan e Vancouver – não é menos essencial do que os cuidados prestados ao receptor do transplante<sup>16-18</sup>. Um resultado positivo para um receptor nunca pode justificar que se cause mal ou prejudique um doador vivo; pelo contrário, para que um transplante com um doador vivo seja considerado um êxito é necessário que tanto o receptor como o doador tenham estado bem.

A presente Declaração está assentada nos princípios da Declaração Universal dos Direitos do Homem<sup>19</sup>. A vasta representatividade dos participantes na Reunião de Istambul reflete a importância da colaboração internacional e do consenso global para melhorar as práticas de doação e de transplante. A Declaração será apresentada para análise a organizações profissionais pertinentes e às autoridades de saúde de todos os países. O legado dos transplantes não pode ser constituído pelas vítimas empobrecidas do tráfico de órgãos e do turismo para transplantes, mas antes por uma celebração da doação de saúde por uma pessoa a outra.

### DEFINIÇÕES

O tráfico de órgãos consiste no recrutamento, transporte, transferência, refúgio ou recepção de pessoas vivas ou mortas ou dos respectivos órgãos por intermédio de ameaça ou utilização da força ou outra forma de coação, rapto, fraude, engano, abuso de poder ou de uma posição de vulnerabilidade, ou da oferta ou recepção por terceiros de pagamentos ou benefícios para conseguir a transferência de controle sobre o potencial doador, para fins de exploração, através da remoção de órgãos para transplantes<sup>20</sup>.

O comércio em transplantes é uma política ou prática segundo a qual um órgão é tratado como uma mercadoria, nomeadamente sendo comprado, vendido ou utilizado para a obtenção de ganhos materiais.

As viagens para fins de transplantes são a circulação de órgãos, doadores, receptores ou profissionais da área de transplantes através de fronteiras jurisdicionais para fins de transplantes. As viagens para fins de transplantes tornam-se turismo para transplantes se envolverem o tráfico de órgãos e/ou o comercialismo dos transplantes ou se os recursos (órgãos, profissionais e centros de transplantes) dedicados à realização de transplantes a doentes oriundos de fora de determinado país puserem em causa a capacidade desse país de prestar serviços de transplantes à respectiva população.

### PRINCÍPIOS

1. Os governos nacionais, trabalhando em colaboração com organizações internacionais e não governamentais, deverão desenvolver e implementar programas abrangentes para a detecção, a prevenção e o tratamento da falência orgânica, o que incluirá:
  - a) promoção de investigação clínica e científica básica;

- b) programas eficazes, com base em directrizes internacionais, para tratar e cuidar de pacientes com doenças em fase terminal, tais como programas de diálise para pacientes renais, para minimizar a morbidade e a mortalidade, juntamente com programas de transplantes para tais doenças;
- c) transplante de órgãos como tratamento preferencial para a falência orgânica no caso de receptores adequados do ponto de vista médico.
2. Cada país ou jurisdição deverá desenvolver e implementar legislação para reger a colheita de órgãos de doadores mortos e vivos e a prática dos transplantes em consonância com as normas internacionais:
- a) dever-se-ão desenvolver e implementar políticas e procedimentos para maximizar o número de órgãos disponíveis para transplante, em consonância com os presentes princípios;
- b) a prática da doação e do transplante requer supervisão e responsabilização por parte das autoridades de saúde de cada país, para assegurar a transparência e a segurança;
- c) a supervisão exige a existência de um registro nacional ou regional para transplantes a partir de doadores mortos e vivos;
- d) como componentes essenciais de programas eficazes, contam-se a educação e a sensibilização do público, a educação e a formação de profissionais de saúde e a definição de responsabilidades para todos os intervenientes no sistema nacional de doação e transplante de órgãos.
3. Os órgãos para transplante devem ser equitativamente atribuídos no seio de países ou jurisdições a receptores adequados, sem que o gênero, a etnia, a religião ou o estatuto social ou financeiro sejam tidos em consideração:
- a) as considerações financeiras ou os ganhos materiais de qualquer interveniente não devem influenciar a aplicação das regras de atribuição pertinentes.
4. O objetivo principal das políticas e dos programas de transplantes deverá ser a existência de cuidados médicos a curto e longo prazo excelentes, para promover a saúde tanto de doadores como de receptores:
- a) as considerações financeiras ou os ganhos materiais de qualquer um dos intervenientes não deverão sobrepor-se à consideração principal pela saúde e pelo bem-estar de doadores e receptores.
5. As jurisdições, os países e as regiões deverão esforçar-se por alcançar a autossuficiência em matéria de doação de órgãos, proporcionando um número suficiente de órgãos para os residentes que deles necessitem a partir do próprio país ou por intermédio da cooperação regional:
- a) a colaboração entre países não é incompatível com a autossuficiência nacional, desde que a colaboração proteja as pessoas vulneráveis, promova a igualdade entre populações de doadores e de receptores e não viole os presentes princípios;
- b) o tratamento de pacientes de fora do país ou da jurisdição só é aceitável se não puser em causa a capacidade do país de prestar serviços de transplantes à respectiva população.
6. O tráfico de órgãos e o turismo para transplantes violam os princípios da equidade, da justiça e do respeito pela dignidade humana, pelo que devem ser proibidos. Uma vez que o comércio em transplantes tem como alvo doadores empobrecidos ou vulneráveis por qualquer outro motivo, conduz inexoravelmente à iniquidade e à injustiça, devendo ser proibido. Na sua Resolução 44.25, a Assembleia Mundial da Saúde instou os países a prevenir a compra e venda de órgãos humanos para fins de transplantes:
- a) as proibições destas práticas deverão incluir uma proibição a todos os tipos de publicidade (inclusive em suportes electrónicos e impressos), solicitação ou intermediação para fins de comércio em transplantes, tráfico de órgãos ou turismo de transplantes;
- b) tais proibições deverão igualmente incluir penalizações para atos – como o rastreio médico de doadores ou órgãos ou o transplante de órgãos – que auxiliem, incitem ou utilizem os produtos do tráfico de órgãos ou do turismo para transplantes;
- c) as práticas que induzem pessoas ou grupos vulneráveis (tais como pessoas analfabetas ou pobres, imigrantes sem documentos, prisioneiros e refugiados políticos ou económicos) a tornar-se doadores em vida são incompatíveis para combater o tráfico de órgãos, o turismo de transplantes e o comercialismo dos transplantes.

## PROPOSTAS

Em consonância com os presentes princípios, os participantes na Reunião de Istambul sugerem as estratégias seguidamente indicadas para aumentar o conjunto de doadores e para evitar o tráfico de órgãos, o comercialismo dos transplantes e o turismo para transplantes, bem como para incentivar programas de transplantes legítimos que salvem vidas:

Para responder à necessidade de aumentar as doações *post mortem*:

1. Os governos, em colaboração com as instituições de cuidados de saúde, os profissionais do setor e as organizações não governamentais deverão tomar medidas adequadas para aumentar a doação de órgãos *post mortem*. Devem ser tomadas medidas tendentes a eliminar os obstáculos e a falta de incentivos à doação de órgãos *post mortem*.
2. Nos países onde não haja um programa já estabelecido de doação ou transplante de órgãos de cadáveres, deverá ser aprovada legislação nacional que dê início à doação de órgãos de cadáveres e que crie infraestruturas de transplantes, para que se concretize o potencial dos doadores mortos de cada país.
3. Em todos os países onde já tenha sido iniciada a doação de órgãos *post mortem*, o potencial terapêutico da doação e do transplante de órgãos de cadáveres deverá ser maximizado.



4. Os países com programas de transplantes de doadores mortos bem estabelecidos são incentivados a partilhar informações, conhecimentos e tecnologia com os países que procurem aperfeiçoar seus esforços de doação de órgãos.
 

Para assegurar a protecção e a segurança de doadores vivos e o reconhecimento adequado da sua ação heroica, combatendo, em simultâneo, o turismo para transplantes, o tráfico de órgãos e o comercialismo dos transplantes:

  1. O ato da doação deve ser considerado heroico e honrado como tal pelos representantes do governo e das organizações da sociedade civil.
  2. A determinação da adequação médica e psicossocial do doador vivo deve ser guiada pelas recomendações dos Fóruns de Amsterdan e Vancouver:
    - a) os mecanismos de consentimento informado devem incluir disposições para avaliar a compreensão por parte do doador, incluindo a avaliação do impacto psicológico do processo;
    - b) todos os doadores deverão ser submetidos a uma avaliação psicológica realizada por profissionais de saúde mental durante o rastreio.
  3. A prestação de cuidados a doadores de órgãos, incluindo os que foram vítimas de tráfico de órgãos, comercialismo dos transplantes e turismo de transplantes, é uma responsabilidade crítica de todas as jurisdições que condenaram a realização de transplantes de órgãos mediante a utilização de tais práticas.
  4. Os sistemas e estruturas deverão assegurar a normalização, a transparência e a responsabilização pelo apoio à doação:
    - a) deverão ser criados mecanismos que visem à transparência do processo e seu acompanhamento;
    - b) dever-se-á obter o consentimento informado, tanto para o processo de doação como para o processo de acompanhamento.
  5. A prestação de cuidados inclui cuidados médicos e psicossociais no processo da doação e para eventuais consequências a curto e longo prazo relacionadas com a doação de órgãos:
    - a) nas jurisdições e nos países que carecem de um seguro de saúde universal, o fornecimento de um seguro de incapacidade, vida e saúde relacionado com a doação constitui um requisito necessário à prestação de cuidados ao doador;
    - b) nas jurisdições que dispõem de um seguro de saúde universal, os serviços governamentais deverão assegurar que os doadores tenham acesso a cuidados médicos adequados relativamente à doação;
    - c) a cobertura por seguros de saúde e/ou de vida e as oportunidades de emprego das pessoas que doam órgãos não deverão ser comprometidas;
    - d) dever-se-á proporcionar a todos os doadores a prestação de serviços psicossociais como componente regular do acompanhamento;
    - e) em caso de falência orgânica do doador, este deverá receber:
      - i. cuidados médicos de apoio, incluindo diálise para os pacientes com insuficiência renal,
      - ii. prioridade no acesso a transplantes, sendo integrados nas regras de atribuição existentes, na medida em que se apliquem à transplantação de órgãos em vida ou *post mortem*.
6. O reembolso abrangente dos custos efetivos e documentados da doação de um órgão não constitui um pagamento por esse órgão, fazendo antes parte dos custos legítimos do tratamento do receptor:
  - a) tal reembolso de custos seria normalmente feito pela parte responsável pelos custos de tratamento do receptor do transplante (como, por exemplo, o Ministério de Saúde de determinado governo ou companhia responsável pelo seguro de saúde);
  - b) os custos e as despesas relevantes deverão ser calculados e administrados utilizando metodologias transparentes, em consonância com as normas nacionais;
  - c) o reembolso dos custos aprovados deverá ser feito diretamente à parte que presta o serviço (como, por exemplo, o hospital que prestou os cuidados médicos ao doador);
  - d) o reembolso da perda de rendimentos e das despesas feitas pessoalmente pelo doador deverá ser realizado pela agência que trata do transplante, em vez de ser pago diretamente pelo receptor ao doador.
7. As despesas legítimas que podem ser reembolsadas sempre que sejam documentadas são:
  - a) o custo de quaisquer avaliações médicas e psicológicas de potenciais doadores vivos que sejam excluídos do processo de doação (por exemplo, por serem detectados problemas médicos ou imunológicos durante o processo de avaliação);
  - b) os custos suportados durante a preparação e a realização das fases pré, peri e pós-operatórias do processo de doação (por exemplo, chamadas telefónicas de longa distância, despesas de deslocação, alojamento e subsistência);
  - c) as despesas médicas realizadas para os cuidados prestados ao doador após a alta médica;
  - d) a perda de rendimentos em consequência da doação (em conformidade com as normas nacionais).

## CONCLUSÃO

A presente Declaração representa o consenso dos participantes na Reunião. Todos os países necessitam de um enquadramento jurídico e profissional para reger as atividades de doação e de transplante de órgãos, bem como de um sistema de supervisão regulamentar transparente que assegure a segurança de doadores e de receptores e a aplicação de normas e proibições de práticas não éticas.

As práticas não éticas são, em parte, uma consequência indesejável da falta global de órgãos para transplante. Assim sendo, cada país deverá esforçar-se tanto para assegurar que sejam postos em prática programas para evitar a falta de órgãos, como para proporcionar

órgãos que satisfaçam as necessidades de transplantação dos respectivos residentes a partir de doadores da sua própria população ou por intermédio de cooperação regional. O potencial terapêutico da doação de órgãos de doadores mortos deverá ser maximizado, não só no que se refere a rins, mas também a outros órgãos adequados às necessidades de transplantes de cada país. Os esforços para iniciar ou melhorar os transplantes a partir de doadores mortos são essenciais para minimizar o ônus sobre os doadores vivos. Os programas educativos são úteis para abordar os obstáculos, os equívocos e a desconfiança que atualmente impedem o desenvolvimento suficiente dos transplantes a partir de doadores mortos; o êxito dos programas depende igualmente da existência da infraestrutura relevante no sistema de saúde.

A Declaração será apresentada para análise às organizações profissionais pertinentes e às autoridades de saúde de todos os países. O legado dos transplantes não pode ser constituído pelas vítimas empobrecidas do tráfico de órgãos e do turismo para transplantes, mas antes por uma celebração da doação de saúde por uma pessoa a outra.

No Brasil, em consonância com a Declaração de Istambul, o novo regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes, publicado em 31 de outubro de 2009, atendendo à solicitação, quase exigência, da sociedade de transplante, proíbe a realização de transplantes com doador vivo ou falecido em estrangeiro não residente no País, não permitindo, portanto, o turismo para transplante no País e também exige nos casos de transplante com doador vivo que não seja cônjuge ou parente até quarto grau, o parecer da comissão de ética do hospital e da central estadual de transplante, antes de solicitar a autorização judicial, prevenindo qualquer forma de comércio no País<sup>21</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gorsline MC, Johnson RLK. The United States System of Organ Donation (1995). [http://cmc.medscape.com/viewarticle/465200\\_3](http://cmc.medscape.com/viewarticle/465200_3)
- Shimazono Y. The state of the international organ trade: a provisional picture based on integration of available information. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 955-962.
- Matos J, Ferreira P, Palma FM. Aspectos legais do transplante. Em Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann J, Pestana JOM (eds). *Transplante de Órgãos e Tecidos*. Segmento Farma: São Paulo, 2006, pp 50-59.
- Abbud-Filho M. Por uma ética dos transplantes. *Veja*, Ed. Abril, nº 905, 8 de Janeiro de 1986, pp 90.
- Rohter L. N Y Times, May 23, 2004. <http://www.nytimes.com/2004/05/23/world/organ-trade-global-black-market-tracking-sale-kidney-path-poverty-hope.html>
- Ludemir J (ed). *Rim por Rim. Uma Reportagem sobre o Tráfico de Órgãos*. Ed Record: Rio de Janeiro, 2008.
- Fundamental Rights of the European Union. [http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text\\_en.pdf](http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_en.pdf)
- A Summary of United Nations Agreements on Human Rights. <http://www.hrweb.org/legal/undocs.html#UNCharter>
- Epstein M. The ethics of poverty and the poverty of ethics: the case of Palestinian prisoners in Israel seeking to sell their kidneys in order to feed their children. *J Med Ethics* 2007; 33: 473-474.
- Naqvi A. A socio-economic survey of kidney vendors in Pakistan. *Transplant Inr* 2007; 20: 909-992.
- Budiani-Saberi DA, Delmonico FL. Organ trafficking and transplant tourism: a commentary on the global realities. *Am J Transplant* 2008; 8: 925-929.
- Goyal M, Mehta RL, Schneiderman LJ, Sehgal A. Economic and health consequences of selling a kidney in India. *JAMA* 2002; 288: 1589-1593.
- Zargooshi J. Iranian kidney donors: motivations and relations with recipients. *J Urol* 2001; 165: 386-392.
- World Health Assembly Resolution, Human Organ and Tissue Transplantation, 22 May 2004; [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha57/a57\\_r18-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha57/a57_r18-en.pdf)
- The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Inr* 2008; 74: 854-859.
- The Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor. *Transplantation* 2004; 78: 491-492.
- Barr ML, Belghiti J, Villamil FG *et al*. A report of the Vancouver Forum on the care of the life organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine. Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2006; 81: 1373-1385.
- Pruett TL, Tibell A, Alabdulkareem A *et al*. The ethics statement of the Vancouver Forum on the live lung, liver, pancreas, and intestine donor. *Transplantation* 2006; 81: 1386-1387.
- Universal Declaration of Human Rights; adopted by the UN General Assembly on 10 December 1948; <http://www.un.org/en/documents/udhr/index.shtml>
- Based on Article 3<sup>rd</sup> of the Protocol to Prevent, Suppress and Punish Trafficking in Persons, Especially Women and Children, Supplementing the United Nations Convention Against Transnational Organized Crime; [http://www.uncjin.org/Documents/Conventions/dcatoc/final%20documents\\_2/convention%20traff\\_eng.pdf](http://www.uncjin.org/Documents/Conventions/dcatoc/final%20documents_2/convention%20traff_eng.pdf)
- Portaria 2.600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento Técnico do SNT. DOU 31 de outubro de 2009.

**Nefrologia Pediátrica**





## CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO URINÁRIA E VULVOVAGINITE EM CRIANÇAS

Eliana Biondi Medeiros Guidoni

Julio Toporovski

Vanda Benini



### INTRODUÇÃO

A **infecção do trato urinário** (ITU) é uma das infecções bacterianas mais frequentes em pediatria, prevalecendo durante os primeiros anos de vida. De modo que aproximadamente 8,4% das meninas e 1,7% dos meninos até os 7 anos de idade, já apresentaram pelo menos um surto de infecção do trato urinário. Excluindo-se os primeiros seis meses de vida, a infecção do trato urinário tem nítida predominância no sexo feminino, na razão de 3 até 20:1 em relação ao sexo masculino, prevalecendo na raça branca em detrimento da negra. As reinfecções são frequentes, podendo atingir aproximadamente 30% das meninas no primeiro ano e 50% no período de cinco anos. A ocorrência de novos surtos de infecção do trato urinário tende a aumentar progressivamente o risco de surtos posteriores com conseqüente aumento do risco de pielonefrite aguda e formação de cicatriz renal. De modo que 30 a 50% das crianças tendem a apresentar infecções do trato urinário de repetição que poderão evoluir com cicatrizes renais, proteinúria, hipertensão arterial e insuficiência renal que, em geral, irá manifestar-se na adolescência ou no adulto jovem<sup>1,2</sup>.

As vulvovaginites constituem a afecção ginecológica mais comum na infância, embora a incidência seja desconhecida. Caracteriza-se pela presença de processo inflamatório que acomete em geral vulva e vagina, com aparecimento ou alteração da secreção vaginal normal (leucorreia ou corrimento), sendo, em 30 a 50% dos casos, **acompanhadas** de sintomas urinários baixos, geralmente **disúria**<sup>3,4</sup>.

As **vulvovaginites inespecíficas**, isto é, aquelas nas quais não se identifica um agente etiológico responsável

pela infecção, apenas micro-organismos integrantes da flora saprófita habitualmente encontrada na vagina correspondem a 70% dos casos de vulvovaginite na infância, sendo, em geral, secundária à higiene genital e perineal precária. Caracteriza-se pela presença de corrimento tipicamente esverdeado, castanho ou amarelado, com odor fétido e pH vaginal de 4,7 a 6,5, além de prurido (que pode causar sangramentos), disúria, sensação de ardor ou queimação, edema e eritema vulvar. Coliformes fecais estão associadas a 68% dos casos, sendo a *E. coli* a mais encontrada<sup>5,6</sup>.

Como sabemos, o trato urinário é estéril, com exceção do terço distal da uretra, que se apresenta persistentemente contaminado em ambos os sexos. Vários estudos demonstram que bactérias uropatogênicas chegam ao trato urinário feminino, na maioria dos casos, por meio do trajeto fezes-períneo-uretra com conseqüente ascensão retrógrada para a bexiga. Assim, a **contaminação prévia da genitália externa** (vagina e região periuretral) por bactéria uropatogênica é **pré-requisito essencial** para que ocorra infecção do trato urinário<sup>7</sup>.

Durante 12 meses, avaliamos 123 meninas portadoras de vulvovaginite, com faixa etária entre 2 e 17 anos (mediana = 7,6 anos), para determinar a associação entre vulvovaginite e infecção do trato urinário e de eventuais achados que pudessem indicar a presença desta associação. As meninas foram atendidas inicialmente no Pronto-Socorro Infantil da Santa Casa de São Paulo com queixas sugestivas de vulvovaginite, sendo aplicado questionário: idade, sinais e sintomas de vulvovaginite, infecção do trato urinário ou enterobiose; ritmo miccional, intestinal e higiene perineal. Todas realizaram exame físico completo, incluindo ginecológico externo sumário

e perianal. Foram considerados critérios de inclusão: confirmação da vulvovaginite; e de exclusão: vigência de tratamento local ou sistêmico, antibioticoterapia  $\leq 8$  dias, imunossupressão e atividade sexual. Procedeu-se à coleta de secreção vaginal (*swab* de Stuart) para bacteriológico e cultura com antibiograma, pesquisa a fresco de *Candida*, *Trichomonas* e *Gardnerella vaginalis*; pesquisa de *Enterobius vermicularis* (*swab* anal – 2 amostras: no momento do exame e domiciliar) e coleta de urina tipo I e urocultura (sondagem vesical) com antibiograma.

Os resultados mostraram que os sintomas urinários estavam presentes (isolado ou em associação) em 44% dos casos (Tabela 73.1), sendo os mais frequentes: urgência miccional (48%) e disúria (46%).

Tabela 73.1 – Sintomas urinários presentes (isolados ou em associação) em 44% dos casos de vulvovaginite em crianças (n = 123).

Urgência miccional	48%
Disúria	46%
Polaciúria	23%
Urgeincontinência	20%
Alteração do aspecto/odor da urina	12%
Hematúria	9%
Dor abdominal	7%
Febre	2,5%

Para análise dos resultados, os pacientes foram separados em dois grupos, de acordo com o resultado da urocultura.

Houve nítido predomínio, 92% dos casos, de portadoras de **vulvovaginite sem infecção do trato urinário** (grupo 1). A flora vaginal observada nestes pacientes mostrava grande variedade de micro-organismo, na maioria dos casos (90%) em associação (Fig. 73.1). Em um caso

de inserção de corpo estranho (bateria de relógio), que apresentava leucorreia fétida, sanguinolenta e rica em piócitos, não houve nenhum crescimento microbiano.

A associação de **vulvovaginite com ITU** (grupo 2) foi baixa, 8% dos casos. Sendo a *E. coli* responsável por 90% das infecções do trato urinário, uma menina de 9 anos apresentava infecção do trato urinário afebril por *S. saprophyticus*. Na flora vaginal destes pacientes (Fig. 73.2) encontramos, pelo teste de Fisher<sup>8</sup>, uma frequência significativamente menor de estafilococo coagulase-negativa e maior de *E. coli* em relação ao grupo sem infecção do trato urinário. Observamos que 7 das 9 *E. coli* uropatogênicas estavam presentes também na secreção vaginal (78% dos casos) e apresentavam o mesmo antibiograma, sugerindo que o trajeto de contaminação teria sido a via fezes-vagina-uretra. Em uma menina que apresentava infecção do trato urinário por *E. coli* isolou-se *M. morgani* na secreção vaginal. Neste caso, a bactéria contaminante do períneo pode ter invadido diretamente as vias urinárias ou, então, já havia sido eliminada da secreção vaginal no momento da coleta. *Trichomonas* estava presente na secreção vaginal de uma menina de 30 meses, sem sinais de abuso sexual, sendo encontrada também na mãe dela, que costumava banhar-se junto com a criança. Neste caso isolamos *E. coli* na urina e na secreção vaginal, porém, as bactérias não apresentavam o mesmo antibiograma.

A tabela 73.2 apresenta os sinais e sintomas mais encontrados nos dois grupos. A análise estatística mostrou que a frequência de sintomas urinários e leucocitúria foram significativamente maiores no grupo portador de infecção do trato urinário ( $p < 0,05$ ). Porém, estes achados não foram suficientes para o diagnóstico de infecção do trato urinário, visto também estarem presentes em 36% das meninas sem essa infecção. Febre ocorreu exclusivamente no grupo 2, sugerindo ser um marcador significativo da presença de infecção do trato urinário associada à vulvovaginite. A presença de retenção urinária

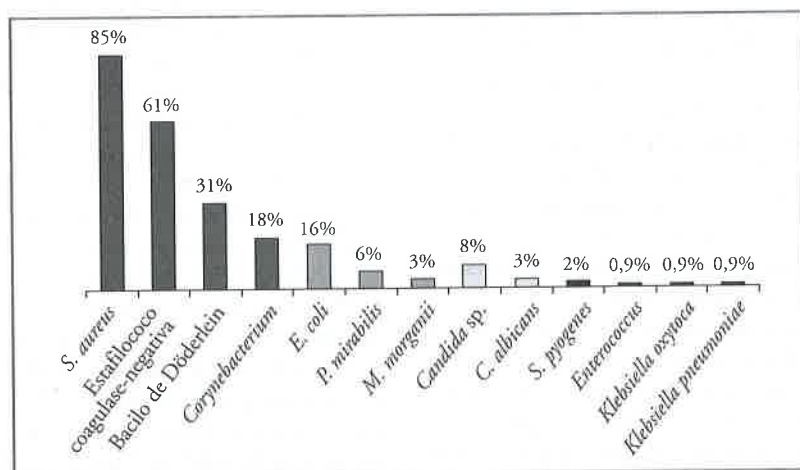


Figura 73.1 – Bactérias isoladas\* na secreção vaginal de meninas portadoras de vulvovaginite sem infecção do trato urinário (n = 113).

\* Noventa por cento dos casos apresentavam associação de bactérias.

Em um caso de inserção de corpo estranho (bateria de relógio), não houve crescimento de nenhum micro-organismo.

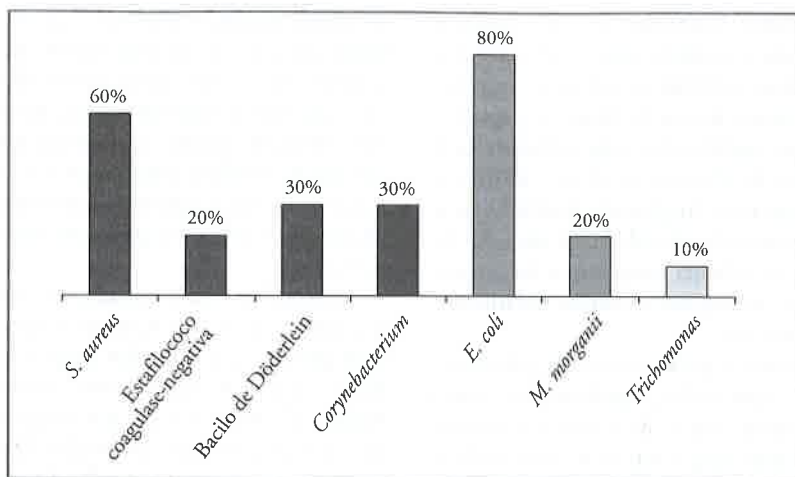


Figura 73.2 – Bactérias isoladas\* na secreção vaginal de meninas portadoras de vulvovaginite com infecção do trato urinário (n = 10).  
Noventa por cento dos casos apresentavam associação de bactérias.

Tabela 73.2 – Sinais e sintomas observados (isolados ou em associação) nos dois grupos de vulvovaginite (n = 123).

	Grupo 1	Grupo 2
Hiperemia e ardor	68%	90%
Secreção vaginal	63%	90%
Prurido vaginal/anal	45%	50%
Sintomas urinários*	36%	100%
Febre*	0%	30%
Leucocitúria*	36%	80%
Retentora de urina	31%	60%
Retentora de urina e fezes*	6%	30%
Enterobíase	21%	10%

\* Teste exato de Fisher significativo ( $p < 0,05$ ).

ria + fecal (síndrome das eliminações) também foi mais frequente no grupo com infecção do trato urinário. Estase urinária e tendência à formação de resíduo pós-miccional são os prováveis fatores determinantes de infecção do trato urinário nestas crianças. A análise não mostrou relação significativa entre frequência de ardor e hiperemia perineal, secreção vaginal, retenção urinária ou enterobíase com presença de infecção do trato urinário em portadores de vulvovaginite. A análise multivariada mostrou que as meninas portadoras de vulvovaginite com leucocitúria e retenção urinária apresentaram risco 10 vezes e 9 vezes maior, respectivamente, de infecção do trato urinário.

## DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

A secreção vaginal fisiológica é frequentemente encontrada em pequena quantidade durante a infância, tendendo a acentuar-se 6 a 12 meses antes da menarca, tem aspecto claro e odor característico. Esta secreção torna-se

anormal quando ocorre **desequilíbrio** entre os diferentes micro-organismos, que constituem a flora vaginal, causando vulvovaginite. A principal conduta nestes casos é corrigir e melhorar a higiene perineal, com melhora efetiva dos sintomas. Infelizmente, a literatura não dispõe até o momento de estudos referentes à microflora vaginal pré-puberal normal, dificultando a identificação da bactéria isolada da secreção vaginal como sendo a causadora da vulvovaginite. Assim, recomenda-se que se realize exame bacterioscópico e cultura da secreção vaginal caso a leucorreia persista após as correções adequadas, indicando tratamento de acordo com o resultado<sup>9</sup>.

Em crianças, o local inicial de infecção é a vulva, estendendo-se posteriormente para a vagina. Diversos fatores constitucionais e anatômicos tornam as meninas pré-pubescentes mais predispostas à vulvovaginite: a vulva é mais desprotegida por não apresentar os grandes lábios totalmente desenvolvidos e estarem desprovidos do coxim de gordura e pilificação; a abertura himenal é pequena (podendo obstruir a saída de secreções vaginais) e o meio vaginal é alcalino, devido à ausência fisiológica de esteroides circulantes, o que também torna o epitélio mais fino. A localização muito próxima ao ânus (além de estar voltada para adiante em relação ao eixo longitudinal do corpo) torna as crianças mais predispostas à contaminação direta por fezes, mãos sujas ou ao sentarem-se em locais contaminados (como areia). Manipulação local, própria da idade, também pode levar à autocontaminação por infecções de pele e trato respiratório (*S. aureus*, *S. pyogenes*) ou inserção de corpo estranho na vagina, causando processo inflamatório e corrimento persistente; o papel higiênico é o mais encontrado<sup>10</sup>.

**Higiene perineal inadequada:** falta de lavagem das mãos (antes e após a micção e evacuação) e limpar-se de trás para a frente são achados muito comuns nessa faixa etária e propiciam proliferação bacteriana local. **Uso de roupas inadequadas:** tecidos sintéticos e/ou muito justas, permanência por longos períodos com trajes de banho



úmidos, fraldas molhadas ou absorventes não permitem transpiração adequada e podem causar irritação por atrito. **Fatores químicos:** substâncias irritantes contidas em sabonetes, amaciantes, lenços de limpeza, papel higiênico ou absorventes perfumados (especialmente com gel) podem ser causa de alergias (eczema e psoríase). Todos estes fatores são mais frequentes, podendo estar exacerbados, na presença de obesidade. A suspeita de **abuso sexual** deve ser lembrada sempre que for encontrado corpo estranho intravaginal ou micro-organismos sexualmente transmissíveis<sup>11</sup>.

A enterobíase é uma verminose causada pelo *Enterobius vermicularis*, conhecido popularmente como oxiúrus. Apresenta, assim como a maioria das helmintíases humanas, ampla distribuição mundial, estimando-se que cerca de um bilhão de pessoas sejam acometidas, em especial crianças em idade escolar entre 5 e 14 anos de idade. Dentre os fatores de manutenção e disseminação dessa helmintíase, destaca-se a má higiene pessoal e comunitária (saneamento básico precário), alto índice de reinfecção e autoinfecção, alta frequência de co-habitação, ambientes coletivos (escolas e creches) e baixo nível socioeconômico-cultural das populações afetadas<sup>12-14</sup>. O parasitismo, em geral, tende a passar despercebido pelo paciente, sendo evidenciado apenas quando surgem as primeiras manifestações de prurido anal, principalmente noturno, ou quando se nota a presença do verme nas fezes. As fêmeas migram durante a noite para a área perianal, onde depositam seus ovos, e alguns vermes podem migrar para os orifícios adjacentes contaminando a vulva ou o trato urinário. O ato de coçar pode causar lesão, possibilitando infecção bacteriana secundária<sup>15,16</sup>. Vários estudos têm encontrado associação de vulvovaginite e enterobíase, podendo acometer 8 a 20% de meninas<sup>4,5,17</sup>. No México, observou-se que 18% das 415 pacientes portadoras de enterobíase intestinal apresentavam vulvovaginite associada a prurido retal e vulvar. Kropp *et al* investigaram a relação entre infecção por *Enterobius* e cultura periuretral em meninas com infecção do trato urinário recorrente e obtiveram alta frequência de micro-organismos entéricos, além de ovos de *Enterobius vermicularis*<sup>18</sup>. Alguns autores sugerem a investigação de enterobíase em todas as crianças com enurese persistente ou infecção urinária de repetição, especialmente em locais onde esse parasita é endêmico, enquanto outros, como Gokalp *et al*, recomendam investigar apenas meninas com sintomas urinários persistentes, principalmente entre 7 e 14 anos de idade<sup>20</sup>. O melhor exame para o diagnóstico é o *swab* anal (fita adesiva anal), porém apresenta alta taxa de falso-negativo.

No grupo estudado observamos que a maioria das vulvovaginites, 72% dos casos, apresentou desaparecimento do quadro inflamatório e dos sintomas após a correção e melhora da higiene perineal, do hábito intestinal (constipação), do ritmo urinário (retenção) e orientação quanto ao uso adequado de roupas íntimas e de banho, fraldas e absorventes. Observamos presença de corpo estranho intravaginal em 8 casos (7%), sem sinais

de abuso sexual, sendo em 7 casos encontrado papel higiênico e no outro uma bateria de relógio. Recidiva ocorreu em 7 casos (6%), sendo observado que: duas crianças eram retentoras (urina e fezes), duas frequentavam escolinha/creche em período integral (uma ainda em uso de fraldas), uma morava na praia e costumava passar longos períodos com maiô úmido. Todas apresentavam piora da higiene perineal e melhoraram após reorientação.

Enterobíase foi detectada em 21% das vulvovaginites, apesar de a suspeita clínica (prurido anal/vaginal) estar presente em 45% dos casos. Optamos pelo tratamento com mebendazol, assim como recomendado pela literatura<sup>15</sup>, nos casos que persistiram com sintomatologia após as correções adequadas da higiene perineal e exclusão de alergias, estendendo para toda a família sempre que houvesse mais de um suspeito na casa.

A urocultura é o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de infecção do trato urinário, portanto, é imprescindível que a urina enviada para cultura seja colhida adequadamente, de acordo com o sexo e a faixa etária do paciente. Em crianças que apresentam **doenças perineais** (dermatites, vulvovaginites ou balanopostites) **associadas a sintomas urinários, a urina deve ser coletada apenas por sondagem vesical ou punção suprapúbica**, evitando-se contaminação da urina durante o procedimento.

Quedinho *et al* observaram que 40% das 372 crianças encaminhadas pela rede pública ao nosso Serviço por suspeita de infecção do trato urinário não apresentava urocultura positiva, estes casos foram denominados "falsas infecções do trato urinário". A análise dos resultados mostrou que a coleta inadequada de urina para cultura foi a principal causa de erro no diagnóstico (59%), seguida por leucocitúria estéril, presente em 34% dos casos. Salienta-se que muitos pacientes já chegaram ao Serviço recebendo antibioticoterapia, não sendo possível a confirmação diagnóstica<sup>21</sup>.

É consenso que coleta de urina para cultura obtida por saco coletor pode apresentar alto índice de "falso-positivo", até 85% dos casos, mesmo na ausência de doença perineal<sup>22</sup>. Recomenda-se que o resultado seja valorizado apenas quando negativo, ou seja, para triagem ou exclusão do diagnóstico de infecção do trato urinário. Schlager *et al* observaram que estas crianças com urocultura "falso-positiva" apresentam **contaminação bacteriana persistente da região periuretral**, permanecendo positivas mesmo que se repita a urocultura inúmeras vezes por saco coletor<sup>23</sup>.

A baixa frequência de associação de vulvovaginite com infecção do trato urinário, encontrada neste trabalho (8%), já havia sido observada anteriormente em estudo realizado também em nosso serviço por Vaisbich *et al* (não publicado), de 100 meninas portadoras de vulvovaginite com sintomas urinários, com coleta de urocultura por sondagem vesical, em que também se observou 8% de associação com infecção do trato urinário.

Os autores concluem que a associação de vulvovaginite com infecção urinária foi baixa, sendo os achados

significativamente mais frequentes nas meninas portadoras de vulvovaginite com infecção do trato urinário: presença de sintomas urinários, febre, leucocitúria e retenção urinária + fecal (síndrome das eliminações). Foi observado também nítido predomínio de *E. coli* na secreção vaginal dessas pacientes. Apesar de a análise multivariada ter encontrado um risco maior de infecção do trato urinário nas crianças portadoras de vulvovaginite associada a leucocitúria e retenção urinária, devemos considerar que existem múltiplos fatores constitucionais que interferem na interação bactéria-hospedeiro, determinando a infecção em indivíduos predispostos (*prone girl*).

### Agradecimentos

Dr<sup>a</sup> Agilda BC Meira, Maura Aparecida Lopes Miranda (biomédica). Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Lycia M. J. Mímica, Dr<sup>a</sup> Maria Aparecida Paschoaletti, Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Pedro Paulo Chieffi pela colaboração na coleta e realização dos exames. À Fundação a Pesquisa da FCM da Santa Casa de SP (FAP - FCMSCSP) pela colaboração com esta pesquisa.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guidoni EBM, Toporovski J. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da Infecção do Trato urinário na Infância. In Toporovski J, Mello VR, Martini D, Benini V, Andrade OVB, editor. Nefrologia Pediátrica. Guanabara Koogan: São Paulo, 2006, pp 305-317.
- Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology, 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2004, pp 1007-1025.
- Joishy M, Ashtekar CS, Jain A, Gonçalves R. Do we need to treat vulvovaginites in prepubertal girls? *BMJ* 2005; 330: 186-188.
- Yamashita GA, Saracho JF, Campaner AB, Aoki T. Aspectos etiológicos das vulvovaginites na infância. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2008; 53: 77-80.
- Kokotos F. Vulvovaginitis. [Review] *Pediatr Rev* 2006; 27: 116-117.
- Brown MR, Catwright PC, Snow BW. Common office problems in pediatric urology and gynecology. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1091-1115.
- Plos K, Connell H, Jodal U *et al.* Intestinal carriage of P fimbriated *Escherichia coli* and susceptibility to urinary tract infection in young children. *J Infect Dis* 1995, 171: 625-631.
- Rosner B (ed). *Fundamentals of Biostatistics*, 2<sup>nd</sup> ed. PWS Publishers: Boston, 1986, 584pp.
- Merkley K. Vulvovaginitis and vaginal discharge in the pediatric patient. *J Emerg Nurs* 2005; 31: 400-402.
- Deligeorgiou E, Salakos N, Makrakis E *et al.* Infections of the lower female genital tract during childhood and adolescence. (Review) *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 175-178.
- Herman B, Giddens M. Vaginal foreign bodies and child sexual abuse. *Arch Pediatr Adolescent Med* 1994; 148: 195-200.
- Carrilo MRGG, Lima AA, Nicolato RLC. Prevalência de enteroparasitoses em escolares do Morro de Santana no município de Ouro Preto, MG. *Rev Bras Anal Clin* 2005; 37: 191-193.
- Cazorla DJ, Acosta M, Zarraga A, Morales P. Estudio clínico-epidemiológico de enterobiasis em preescolares y escolares de taratara, Estado Falcón, Venezuela. *Parasitol Latinoam* 2006; 61: 43-53.
- Wani SA, Ahmad F, Zargar SA *et al.* Intestinal helminths in a population of children from the Kashmir Valley, India. *J Helminthol* 2008; 82: 313-317.
- Day S. Threadworm: an infrequent clinical finding in a genitourinary medicine clinic attendee presenting with ano-genital irritation. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 362-363.
- Burkhardt CN, Burkhardt CG. Assessment of frequency, transmission and genitourinary complications of enterobiasis (pinworms). *Int J Dermatol* 2005; 44: 837-840.
- Fontoura ARH. *Enterobius vermicularis*: uma importante causa de vulvovaginites na infância. *Rev Baiana Saúde Pública* 2003; 27: 277-286.
- Kropp KA, Cichocki GA, Bansal NK. *Enterobius vermicularis* (pinworms), introital bacteriology and recurrent urinary tract infection in children. *J Urol* 1978; 120: 480-482.
- Otu-Basey IB, Ejezie GC, Epoke J, Useh MF. Enterobiasis and its relationship with anal itching and enuresis among school-age children in Calabar, Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 611-616.
- Gokalp A, Gultekin EY, Kirisci MF, Ozdamar S. Relation between *Enterobius vermicularis* infestation and disuria, nocturia, enuresis nocturna and bacteriuria in primary school girls. *Ind Pediatr* 1991; 28: 948-950.
- Quedinho M, Medeiros EB, Toporovski J. Falsa ITU na infância: análise de 66 casos (abstract). *Anais do Congresso Paulista de Pediatria*, São Paulo, 1996, 7.
- American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 13: 843-850.
- Schlager TA, Hendley JO, Dudley SM *et al.* Explanation for false-positive urine cultures obtained by bag technique. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 170-173.

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS NO TRATAMENTO DE SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA

Valderez Raposo de Mello  
Maira Tinte Rodrigues  
Olberes Vitor Braga de Andrade



### INTRODUÇÃO

O tratamento de eleição para pacientes com síndrome nefrótica idiopática é a corticoterapia, utilizando-se habitualmente prednisona por via oral, conforme o esquema clássico preconizado pelo *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), posteriormente reformulado em 1978 e 1981<sup>1,2</sup>.

Dos pacientes tratados com este esquema, 70 a 90% são corticossensíveis e mais da metade evolui com recidivas frequentes. Cerca de 10 a 20% não respondem à corticoterapia, constituindo o grupo dos corticorresistentes. Em torno de 10 anos, 50% dos corticorresistentes e porcentagem razoável dos recidivas frequentes tendem a evoluir para doença renal crônica<sup>3,4</sup>.

Um dos maiores problemas na manuseio da síndrome nefrótica idiopática da criança diz respeito aos recidivantes frequentes e corticorresistentes. Nos primeiros, o uso contínuo de corticoides propicia a instalação de atraso no crescimento, obesidade, hipertensão, osteopenia, entre outros efeitos colaterais. No segundo grupo, a pequena disponibilidade de medicamentos eficazes dificulta o controle da síndrome nefrótica. Desde 1998, após o mapeamento do *locus* do gene NPHS1 no cromossomo 19p13.1<sup>5</sup>, cujas mutações determinam a síndrome nefrótica congênita do tipo filandês<sup>6</sup>, vem sendo identificadas outras mutações, determinando glomerulopatias de transmissão genética, com casos familiares e esporádicos<sup>7-17</sup>. Excepcionalmente, respondem aos agentes terapêuticos usuais e, dessa forma, o ideal seria que os corticorresistentes fossem investigados do ponto de vista genético, antes de serem expostos a tratamentos dispensáveis e prejudiciais.

Nestes casos, preconiza-se o uso de pulsoterapia com metilprednisolona, agentes alquilantes, inibidores da calcineurina, inibidores da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), além de rituximabe, vincristina, assim como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptor de angiotensina II (BRA), vitamina E, estatinas e ômega-3, que também fazem parte do arsenal medicamentoso.

### PULSOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA

A pulsoterapia com metilprednisolona consiste em múltiplas aplicações por via intravenosa em um esquema proposto por Mendoza e Tune em 1992<sup>18</sup>, para o tratamento da glomerulosclerose segmentar e focal-corticorresistentes, sendo associados à metilprednisolona, corticoide e eventualmente um agente citostático (Tabela 74.1).

Com algumas modificações, vários serviços utilizam esse esquema com variações obtendo bons resultados<sup>19-22</sup> no tratamento de glomerulosclerose segmentar e focal, glomerulonefrite rapidamente progressiva e outras glomerulopatias<sup>23</sup>. Entre as vantagens que a metilprednisolona oferece destacam-se: boa solubilidade, podendo ser empregadas doses altas, em pequenos volumes, boa concentração tecidual com poucos efeitos deletérios, ação na anti-inflamatória maior que com mineralocorticoide, metabolização hepática e excreção renal. Dentre os efeitos colaterais mais importantes citamos hipertensão arterial sistêmica, alterações oculares (glaucoma e catarata), além de complicações infecciosas.



Tabela 74.1 – Esquema de pulsoterapia de Tune e Mendoza.

Semana	MP dose: 30mg/kg, IV	Total	Pred dose: 35mg/m <sup>2</sup> , VO
1-2	3 vezes/semana	6	—
3-10	1 vez/semana	8	35mg/m <sup>2</sup>
11-18	1 vez/2 semanas	4	Dose decrescente
19-50	1 vez/4 semanas	8	—
50-52	1 vez/8 semanas	4	—

MP = metilprednisolona; pred = prednisona; MP = dose máxima 1g e Pred = 60mg.

A ciclofosfamida ou o clorambucil são introduzidos quando não há resposta nas duas primeiras semanas de tratamento ou quando após negatificação da proteinúria ocorre sua reativação. Durante o período em que são administrados esses medicamentos, a pulsoterapia é realizada semanalmente.

Tune e Mendoza<sup>18</sup> obtiveram remissão total da síndrome nefrótica em 66% dos pacientes, redução da proteinúria em 15% e ausência de resposta em 6%, com evolução posterior para doença renal crônica em 19% dos casos. Com base nessa experiência e de outros serviços, iniciamos em 1996 o emprego desse protocolo com algumas alterações. Nesse grupo de pacientes não utilizamos citostáticos, porque todos já haviam recebido essa droga. Das 31 crianças tratadas, portadoras de glomerulosclerose segmentar e focal e lesão histológica mínima, corticorresistentes, 81% entraram em remissão total, 16% apresentaram remissão parcial e 3% não responderam ao tratamento. Durante o seguimento, seis crianças apresentaram queda da função renal, evoluindo para doença renal crônica por progressão da glomerulopatia de base. Os principais efeitos colaterais em nosso estudo foram: gastrite e/ou vômitos de difícil controle, Cushing e alterações oculares. Não houve diminuição no ritmo de crescimento, e as médias dos escores Z de peso e estatura, iniciais e finais, mostraram-se dentro do normal em relação à população.

Reavaliados em média de 16,3 meses (0 a 34 meses), 13 pacientes mantinham-se em remissão, com baixas doses de prednisona, 4 em remissão sem uso de corticoide, 12 receberam ciclosporina, por terem apresentado recidiva da doença entre 2 e 12 meses após o término da pulsoterapia e 2 haviam evoluído para doença renal crônica, encontrando-se em tratamento conservador. Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre a resposta terapêutica nos portadores de glomerulosclerose segmentar e focal e lesão histológica mínima<sup>24</sup>.

## CICLOFOSFAMIDA

Droga citotóxica, alquilante, preconizada na dose de 2mg/kg/dia, por via oral, durante 8 a 12 semanas, não devendo a dose diária ultrapassar 100mg e a total cumulativa 200mg/kg.

Em pacientes recidivantes frequentes, a remissão com o uso de ciclofosfamida atinge até 75% por 2 anos<sup>25</sup>, sendo menos efetiva em corticodependentes<sup>26</sup>, mas podendo induzir remissão em síndrome nefrótica corticorresistente<sup>27</sup>.

Pulsos intravenosos de ciclofosfamida na dose de 600mg/m<sup>2</sup> mensais durante seis meses<sup>28</sup> podem ser empregados com sucesso na síndrome nefrótica corticodependente<sup>29</sup>, porém os estudos incluem número pequeno de pacientes e é difícil interpretar as reais vantagens do uso desta via sobre a terapia por via oral. Mantan *et al*<sup>30</sup>, comparando dois grupos de pacientes corticorresistentes, concluíram que a eficácia da ciclofosfamida por via intravenosa e prednisona por via oral foi semelhante à combinação de dexametasona por via intravenosa e ciclofosfamida e corticosteroide por oral na indução de remissão.

A ciclofosfamida deve ser administrada pela manhã e a diurese estimulada com a ingestão abundante de líquidos, a fim de evitar a cistite hemorrágica, causada pela acroleína, um metabólito da droga eliminado por via urinária. É necessária a realização de hemograma com contagem de leucócitos a cada 15 dias, pelo risco de depressão medular. A droga deve ser suspensa quando os leucócitos caírem abaixo de 4.000/mm<sup>3</sup> e reintroduzida após a normalização da crase sanguínea. Outros efeitos colaterais são: infecções, alopecia e neoplasias em fases tardias como carcinoma de bexiga e rim. A toxicidade gonadal pode levar à amenorreia e à azospermia<sup>31,32</sup>, sendo menos grave nas mulheres<sup>33</sup>, e a incidência cresce quando a dose cumulativa ultrapassa 250mg/kg, sendo o risco mais elevado, se prescrita durante a puberdade.

Comparando os resultados obtidos com ciclofosfamida e ciclosporina A em estudo retrospectivo com 37 crianças, inicialmente corticossensíveis e na sequência corticodependente e corticorresistentes, Sümegi *et al*<sup>34</sup> verificaram que a proteinúria diminuiu e permaneceu baixa em todo o seguimento, com ambas as medicações. Os períodos de remissão foram significativamente maiores no grupo que recebeu ciclofosfamida. Ao final de cinco anos de acompanhamento estavam em remissão 97% dos que receberam ciclofosfamida e 66,6% dos que receberam ciclosporina A, demonstrando assim que a ciclofosfamida e a ciclosporina A foram efetivas após a terapia com corticosteroide, mas as recidivas ocorreram em número menor, e os períodos de remissão foram mais longos no grupo que recebeu ciclofosfamida.

Entre 1985 e 2003, a ciclofosfamida foi empregada em nosso Serviço em pacientes corticossensíveis com recidivas frequentes e corticorresistentes nas doses habituais, associada à corticoide em esquema alternado. Em 89 pacientes com recidivas frequentes sem biópsia renal, o corticoide foi mantido por um ano e sendo gradualmente reduzido neste período. Em acompanhamento

médio de cinco anos, 52 (58,4%) evoluíram sem recidivas. Nos 37 (41,4%) restantes, 19 prosseguiram recidivando frequentemente e 13 esporadicamente. Dentre os 19 que não apresentaram melhora, 18 foram biopsiados, e os padrões anatomopatológicos encontrados foram em 16, lesão histológica mínina e em 2 glomerulosclerose segmentar e focal. Quanto aos 14 pacientes corticorresistentes sem biópsia renal prévia, 8 (57%) responderam e evoluíram sem recidivas, 3 (21,4%) evoluíram com recidivas e outros 3 (21,4%) não responderam ao tratamento. Naqueles casos com recidivas, as biópsias renais de 2 crianças mostraram lesão histológica mínina e glomerulosclerose segmentar e focal. As biópsias renais de 2 corticorresistentes apresentaram padrão anatomopatológico de lesão histológica mínina. Vários pacientes necessitaram suspender temporariamente a medicação por neutropenia (um terço dos casos) ou processos infecciosos banais. Esta retirada foi definitiva em apenas 2 por demora na recuperação das taxas normais de leucócitos.

Também acompanhamos 96 casos de glomerulosclerose segmentar e focal e, destes, 38 entraram em remissão com ciclofosfamida em algum momento da doença, enquanto 58 demonstraram resistência ao tratamento. Estratificando estes grupos e avaliando a evolução final, observamos que os casos sensíveis à ciclofosfamida tiveram prognóstico melhor do que os sem resultados prévios. Observamos também que uma resposta mesmo parcial ao corticosteroide é índice de sensibilidade à ciclofosfamida (Tabela 74.2).

## CLORAMBUCIL

Assim como a ciclofosfamida, o clorambucil é uma droga citotóxica, alquilante e com os mesmos efeitos colaterais, mas de melhor tolerância gástrica e sem risco de provocar cistite hemorrágica, entretanto pode desencadear crises convulsivas.

A dose utilizada é de 0,2mg/kg/dia durante dois meses, e a dose total não deve ultrapassar 12mg/kg. Pode ocasionar depressão medular (leucopenia, anemia e plaquetopenia), infecções, alopecia reversível, disfunção gonadal e tem potencial ação oncogênica<sup>35</sup>.

Latta *et al*, comparando efeitos adversos em 38 comunicações envolvendo 866 crianças que receberam 906 cursos de ciclofosfamida e 638 que receberam 671 cursos

de clorambucil, por recidivas frequentes, concluíram ser o clorambucil mais tóxico que a ciclofosfamida, condicionando maior risco de infecções, tumores malignos e convulsões<sup>33</sup>.

## LEVAMISOL

Foi empregado pela primeira vez em crianças com síndrome nefrótica em 1980<sup>36</sup>, trata-se de um agente anti-helmíntico com propriedades imunomoduladoras. Experimentos conduzidos em ratos Brown Norway sugerem que aumente as respostas Th1 e diminua as Th2, atuando sobre o gene de transcrição das citocinas<sup>37</sup>. Seu uso reduz as recidivas e permite diminuir a dose de corticosteroide<sup>38</sup>.

É mais utilizado em crianças corticodependentes com eficácia semelhante à ciclofosfamida, como demonstrado em análise retrospectiva comparando levamisol e pulsoterapia por via intravenosa de ciclofosfamida<sup>39</sup>. Ocorrem recidivas em 70% dos casos após três meses de suspensão<sup>40</sup>. Geralmente, é bem tolerado, sendo os efeitos colaterais citados na literatura: neutropenia, vasculites, hepatotoxicidade e convulsões, que são reversíveis com a interrupção da terapêutica<sup>38</sup>.

Em nosso ambulatório, temos empregado levamisol, na dose de 2,5mg/kg (máximo de 150mg) em dias alternados, durante 6 a 30 meses, associado inicialmente a corticosteroide, o qual é gradualmente retirado. Utilizamos como poupador de corticosteroide em pacientes dependentes de doses altas, e observamos poucos casos de leucopenia transitória após uso prolongado, mas verificamos recidiva precoce da síndrome nefrótica com a retirada da droga.

Na prática, o uso do levamisol está limitado pela dificuldade de obtenção em diversos países e pela restrita apresentação farmacêutica (comprimidos de 80 ou 150mg), que dificulta a manipulação de dosagem adequada para o tratamento da síndrome nefrótica.

## CICLOSPORINA A

A ciclosporina A é um inibidor da calcineurina, sendo utilizada desde 1978 em transplantes de órgãos sólidos, atualmente, também vem sendo empregada em doenças imunológicas. Desde 1985, é utilizada no tratamento de síndrome nefrótica corticodependente com sucesso e

Tabela 74.2 – Evolução de pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal correlacionada ao uso de ciclofosfamida.

		Total 96 pacientes	
		Remissão	Sem remissão
Evolução	Remissão final	27 (71,1%)	11 (19,0%)
	Proteinúria	9 (23,7%)	20 (34,0%)
	Doença renal crônica	1 (2,6%)	22 (37,9%)
	Óbito	1 (2,6%)	5 (8,6%)
		<b>38 (39,5%)</b>	<b>58 (60,4%)</b>

Fonte: Pacientes do ambulatório de nefrologia pediátrica Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – ciclofosfamida dose: 2,5mg/kg/dose (máximo 100mg/dose) durante 60 ou 90 dias.

vários estudos também já mostraram respostas em corticorresistente<sup>41</sup>. Por ser uma droga lipossolúvel, atinge alta concentração tecidual. Sua ação ocorre de forma seletiva nos linfócitos, interferindo na produção de interleucina-2. Aumenta a resistência vascular renal, promovendo diminuição no fluxo sanguíneo<sup>42,43</sup>, o que, de certa forma, pode representar uma agressão ao rim. Recentemente foram apresentadas evidências do efeito protetor e não imunossupressor da ciclosporina A sobre o podócito, impedindo a proteinúria por estabilização da expressão da sinatopodina<sup>44,45</sup>.

A dose recomendada para crianças é de 4 a 6mg/kg/dia administrada em 2 tomadas (12/12 horas), de modo a manter concentração sanguínea entre 50 e 150ng/mL por radioimunoensaio monoclonal em C0. É necessário que as funções renal e hepática sejam normais e aconselha-se a execução de biópsia renal prévia, pois a presença de fibrose intersticial superior a 30% contraindica sua prescrição. O uso da concentração sérica avaliada em C2 (2 horas após a tomada) pode resultar em superdosagem em crianças nefróticas<sup>46</sup>.

Admite-se que graves hipercolesterolemias pioram a eficácia da ciclosporina A, dificultando a manutenção de níveis circulantes adequados, desde que seja altamente lipofílica<sup>47</sup>. Dessa forma, é racional que as doses utilizadas durante a indução à remissão sejam mais altas do que aquelas utilizadas durante a manutenção, pois na síndrome nefrótica há edema intestinal com má absorção e hipercolesterolemia que habitualmente se normalizam na remissão<sup>48</sup>.

Em estudo retrospectivo, a ciclosporina A comprovou ser eficiente no tratamento de 103 pacientes com síndrome nefrótica corticodependente e corticorresistente. A medicação foi administrada durante 22,16 ± 12,21 meses. Análise univariada demonstrou melhor resposta no grupo corticodependente. Em análise multivariada, o uso concomitante de cetoconazol e corticoide apresentou índices válidos de melhor resposta à medicação. A retirada da droga em 40 pacientes resultou em recidiva em 26 deles. Ocorreu queda da função renal em 18 dos quais 12 se recuperaram após a retirada da medicação. Trinta e sete desenvolveram hipertensão<sup>49</sup>.

Resultados de um estudo multicêntrico randomizado empregando ciclosporina A por via oral (150mg/m<sup>2</sup>/dia) versus ciclofosfamida por via intravenosa (500mg/m<sup>2</sup>; 7 doses em 36 semanas) em 32 pacientes com síndrome nefrótica corticorresistente, demonstraram que o índice de remissões completas foi baixo em ambos os grupos. Obtiveram remissão parcial 7/15 dos pacientes tratados com ciclosporina A para 1/17 daqueles tratados com ciclofosfamida<sup>50</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes adultos que receberam ciclofosfamida por via intravenosa ou ciclosporina A por via oral e após dois meses a eficácia dos dois tratamentos foi de 40% e 85,7%, respectivamente<sup>51</sup>.

Em crianças com síndrome nefrótica corticorresistente, a ciclosporina reduz o risco de síndrome nefrótica persistente em 0,64<sup>52</sup>, com bons resultados também em adultos<sup>53</sup>.

O grande problema com a ciclosporina A é a dependência que se estabelece com seu uso, levando a recidivas após a retirada, além de efeitos colaterais. Os mais comuns são: hipertricose, hipertrofia gengival, infecções, hipertensão arterial sistêmica e tremores. Efeitos mais graves compreendem disfunções renal e hepática, além de lesões de nefrotoxicidade aguda e crônica, esta caracterizada por arteriopatía e fibrose intersticial em faixa que, uma vez estabelecida, é irreversível<sup>54-56</sup>.

Quanto à nefrotoxicidade da ciclosporina A, em tratamento com tempo médio de 5,4 ± 2,2 anos (10 pacientes por 5 a 11 anos), foram estudados dois grupos de pacientes, um tratado com ciclosporina A e outro com ciclofosfamida, e houve queda de filtração glomerular naqueles que receberam ciclosporina A, que foi 12% maior que no grupo paralelo, porém que se manteve nos limites da normalidade<sup>57</sup>.

Segundo Habib e Niaudet, a queda na taxa de filtração glomerular não é um bom marcador para o diagnóstico precoce de nefrotoxicidade. Alguns acreditam que seja dose-dependente<sup>3</sup>, enquanto outros autores não concordam com esta hipótese<sup>58-60</sup>. Em nosso material, encontramos vários casos de nefrotoxicidade em crianças com remissão da síndrome nefrótica, e com doses muito baixas de ciclosporina A apresentando função renal normal<sup>41</sup>.

Um trabalho egípcio com 117 portadores de síndrome nefrótica, dos quais 79 com glomerulosclerose segmentar e focal-corticorresistente, avaliou os efeitos de tratamento a longo termo (mais de dois anos) com baixas doses de ciclosporina. As doses foram ajustadas para obter um nível sérico de 100-150ng/mL nos dois primeiros meses e 50 a 100ng/mL nos restantes. Observaram 70% de remissões durante os seis meses de terapia. As recidivas foram numerosas após a retirada da medicação<sup>61</sup>.

Em nosso Serviço, foram acompanhadas em protocolo de ciclosporina A 101 crianças, sendo 37 corticodependentes e 64 corticorresistentes. Além do corticosteroide, 47 destes pacientes haviam recebido anteriormente pulsoterapia com metilprednisolona por via intravenosa, 71 ciclofosfamida e seis micofenolato de mofetila. Conseguimos 53,2% de remissões completas e 21,8% de remissões parciais no grupo corticorresistentes. Quanto ao corticodependente, 94,6% entraram em remissão completa e o corticoide pôde ser retirado em 83,8%, nos restantes pudemos reduzir sensivelmente a dose da prednisona. Após a suspensão da ciclosporina A, 61% dos corticorresistentes e 48,6% dos corticodependentes recidivaram. Verificamos um caso de hepatotoxicidade com alteração das enzimas hepáticas e 17,8% de nefrotoxicidade constatada por exame anatomopatológico, o que ressalta a necessidade de biópsia renal seriada que, em nossos casos, foi realizada em média a cada 18 meses de terapia. Durante o uso da medicação, foi acentuada a queda de infecções, recidivas e internações<sup>41</sup>.

## MICOFENOLATO DE MOFETILA

É uma pró-droga de ação imunossupressora e citotóxica. Seu princípio ativo é o ácido micofenólico. Atua como



inibidor não competitivo da enzima inosina monofosfato desidrogenase, promovendo bloqueio da via de *novu* das purinas<sup>62,63</sup>, essencial para a síntese de nucleotídeo-guanosina. Este é um substrato do ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA), ficando assim inibida a proliferação de linfócitos T e B.

O ácido micofenólico liga-se em 97% à proteína plasmática e a fração ativa é sua porção livre<sup>64,65</sup>. Pode inibir o recrutamento de leucócitos em doenças inflamatórias renais, induzir apoptose dos linfócitos e alterar a expressão genética das citocinas<sup>63,66</sup>.

Nos últimos 10 anos vem sendo usado como opção útil no tratamento da síndrome nefrótica corticoddependente, não havendo ainda consenso para seu emprego em síndrome nefrótica corticorresistente<sup>67-70</sup>. Segundo Barletta *et al*, a terapia com micofenolato de mofetila foi efetiva para reduzir doses do corticosteroide e substituir a terapia com ciclosporina A. Representa, assim, uma alternativa menos tóxica, com remissões mais prolongadas, recidivas menos frequentes e de menor gravidade<sup>71</sup>.

Os efeitos colaterais mais comuns são: dor abdominal, dispepsia, náuseas, diarreias, processos infecciosos, leucopenia, plaquetopenia e pancreatite, entre outros menos comuns. Em animais de laboratório, verificou-se ser potencialmente teratogênica.

Cailliez<sup>72</sup> *et al* notaram que pacientes previamente tratados com ciclosporina A com fibrose intersticial, tiveram melhora das lesões após o uso do micofenolato de mofetila, devido talvez à ação secundária desta droga, que, *in vitro*, inibe a proliferação celular implicada na fibrogênese de células mesangiais, fibroblastos e musculares lisas vasculares.

Em nosso ambulatório, medicamos com micofenolato de mofetila 52 crianças resistentes aos corticosteroide e ciclofosfamida, sendo 17 delas também resistentes ou com nefrototoxicidade à ciclosporina A, as quais foram acompanhadas durante dois anos. O exame anatomopatológico evidenciou: 19 casos de lesão histológica mínima, 30 de glomerulosclerose segmentar e focal e um grupo misto, composto por 1 glomerulonefrite membranosa, 1 glomerulonefrite proliferativa endo e extra e 1 com glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I.

A dose adotada foi de 600mg/m<sup>2</sup>/dia (máximo 1g) em duas tomadas, sempre com controle clínico e laboratorial (eletroforese de proteína plasmática, colesterol total e frações, triglicerídeos, amilase, lipase, função renal, função hepática, enzimas hepáticas e proteinúria de 24

horas). Não foi possível a dosagem sérica do ácido micofenólico, assim evitamos prescrever doses altas de micofenolato de mofetila. Nossos pacientes não tinham estudo genético para o diagnóstico de possíveis mutações.

Doze pacientes atingiram remissão total, 19 remissão parcial e 21 não obtiveram resultados positivos. O tempo máximo esperado para a negatificação da proteinúria não foi superior a sete meses (Tabela 74.3).

Concluimos que o uso do micofenolato de mofetila em corticorresistentes é boa indicação, visto que 31 (59,6%) se beneficiaram da terapia, além de que em alguns casos foi possível diminuir ou suspender do uso do corticosteroide<sup>73</sup>.

## VINCRISTINA

A vincristina é um alcaloide da vinca, seu efeito proliferativo baseia-se na inibição da função da tubulina, a proteína do citoesqueleto. Um dos papéis da tubulina é a formação do fuso mitótico<sup>74</sup>. Estudos em animais têm mostrado que a perda dos processos podais deve-se à redistribuição de quatro subunidades (tubulina, vimentina, miosina e actina) do citoesqueleto<sup>75</sup>.

A ação mielossupressora da droga é muito limitada, sendo que o nível mais baixo da leucopenia é observado 7 a 10 dias após seu uso. Pode causar alopecia e determinar sintomas neurotóxicos por efeito cumulativo. O sinal mais precoce é dormência e formigamento em membros, bem como perda dos reflexos tendíneos profundos, seguindo-se fraqueza motora. As alterações sensoriais não requerem redução da dosagem, mas quando houver alterações motoras é necessária a interrupção da medicação. Os efeitos adversos mais comuns são obstipação e dor abdominal, e o tratamento inicial com doses baixas evita estes sintomas. Kausman *et al* recomendam administrar por via intravenosa 1mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana, quatro vezes, seguido de 1,5mg/m<sup>2</sup> uma vez por mês, durante quatro meses<sup>76</sup>, não ultrapassando 2mg por dose.

A vincristina é recomendada para recidivas frequentes já tratados com ciclofosfamida e que continuam apresentando recaídas. As vantagens desta medicação residem não somente nos poucos efeitos colaterais, como também no curto período de administração.

Em nossa experiência ainda pequena, 10 casos, foi utilizada como último recurso em pacientes corticorresistentes. Conseguimos induzir à remissão em três crianças. Outras três, apesar de não terem apresentado remis-

Tabela 74.3 – Resposta clínica ao tratamento com micofenolato de mofetila baseado na lesão histológica.

MMF	GESF (%)	LHM (%)	Outros (%)	Total (%)
Sem resposta	10 (47,6)	11 (52,4)	0	21 (100)
Resposta parcial	12 (62,2)	5 (26,3)	2 (10,5)	19 (100)
Resposta completa	8 (66,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	12 (100)
Total	30 (57,7)	19 (36,5)	3 (5,8)	52 (100)

MMF = micofenolato de mofetila; GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; LHM = lesão histológica mínima; Outros = glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, glomerulonefrite endo e extracapilar.

são laboratorial, passaram a apresentar um quadro nefrótico mais leve, sem edema, e diminuíram os processos infecciosos que eram frequentes. Os restantes não obtiveram melhora. Estas crianças não apresentaram dor abdominal ou constipação, porém observamos dor intensa na articulação temporomandibular em um caso, e em outro, parestesia em membros.

### AZATIOPRINA

Opção terapêutica de indicação restrita. É menos citotóxica que a ciclofosfamida, porém Abramowicz *et al*<sup>77</sup> mostraram que a droga não é efetiva em crianças recidivantes frequentes ou corticodependentes. Seu uso deve ser concomitante ao corticosteroide apenas para a manutenção de remissão em pacientes sem proteinúria com recidivas frequentes, que não toleram o uso de corticosteroide em altas doses e quando houver contraindicação para o uso da ciclosporina A<sup>78</sup>.

### MIZORIBINA

O mizoribina é uma droga imunossupressora desenvolvida no Japão. Trata-se de um nucleotídeo imidazólico, originalmente isolado de um fungo do solo, *Eupenicillium brefeldianum*<sup>79</sup>. Atua bloqueando a síntese da purina<sup>80,81</sup> e inibe a proliferação estimulada de células T e B<sup>82,83</sup>.

Foi empregado inicialmente em transplante renal. Estudos controlados mostraram sua eficiência no tratamento de nefrite lúpica, artrite reumatoide e síndrome nefrótica corticorresistente. Um estudo multicêntrico duplo cego, controlado com placebo em recidivas frequentes, no qual a droga foi usada nas doses de 3 a 5mg/kg/dia, durante 48 semanas, em associação com prednisona (gradualmente retirada em 12 semanas), obteve diminuição em 50% do número de recidivas e prolongou o período de remissão do grupo etário menor de 10 anos, justamente o mais sujeito a recorrências<sup>84</sup>.

O efeito colateral mais comum é o aumento dos níveis de ácido úrico, que ocorre no início do tratamento e se normaliza, na maioria dos casos, com a retirada da droga<sup>84</sup>.

A mizoribina inibe a proliferação de linfócitos, mas raramente interfere em outras células e tem menor potencial carcinogênico do que a azatioprina e a ciclofosfamida, entretanto sua eficácia comparada à ciclosporina ainda não foi avaliada.

### ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-C5a

A ativação do sistema complemento com formação de complexos (C5b-9) provoca agressão aos podócitos, ocasionando proteinúria. A tentativa de bloquear essa agressão é por meio da utilização do anticorpo monoclonal específico contra C5a, mas trabalho realizado por Appel<sup>85</sup> não encontrou resultados satisfatórios em sua aplicação e raros foram os trabalhos realizados com esse recurso.

## HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO

O hormônio adrenocorticotrófico foi usado no tratamento da síndrome nefrótica até 1950, quando foi substituído pela prednisona.

Ponticelli *et al* relatam que na dose de 2mg/semana durante um ano foi tão benéfico quanto pulsos de metilprednisona ou drogas citotóxicas<sup>86</sup>. Segundo Berg *et al*<sup>87</sup> e Picardi *et al*<sup>88</sup>, houve melhora no perfil lipídico e redução da proteinúria.

### TACROLIMUS

O tacrolimus é um macrolídeo imunossupressor, inibidor da calcineurina, com ação inibitória seletiva sobre a ativação e proliferação dos linfócitos T, da interleucina-2 e interferon gama (IFN- $\gamma$ ). Tem absorção variável no trato gastrointestinal, sendo necessário controle dos níveis séricos da medicação<sup>89</sup>. É metabolizado pelo citocromo CYP3A4. Dessa forma, sofre interação com drogas que apresentam efeito inibitório sobre o citocromo, como antibióticos macrolídeos, bloqueadores de canal de cálcio e antirretrovirais inibidores da protease. Por outro lado, há drogas que diminuem sua biodisponibilidade por indução do CYP3A4, como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e rifampicina<sup>90</sup>. Foram encontrados pelo menos nove metabólitos da droga, na maioria imunologicamente inativos. A excreção faz-se por via biliar e 2% por via renal. A dose utilizada é de 0,1mg/kg/dia dividido em duas tomadas, portanto é recomendado adaptar as doses em insuficiências renal e hepática<sup>89</sup>.

A maior indicação para o uso do tacrolimus é a resistência ou a dependência a outros imunossupressores, os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, diarreia, anemia, infecções, aumento da pressão arterial, e com menor frequência *diabetes mellitus*, síndrome hemolítico-courêmica e malignizações.

Loeffler *et al* em estudo retrospectivo em 16 crianças, dependentes ou resistentes às terapias tradicionais, conseguiram 81% de remissões completas e 13% de remissões parciais em cinco meses de tratamento<sup>91</sup>. Westhoff *et al*<sup>92</sup> também conseguiram remissão completa em 50% e parcial em 40% de crianças corticodependentes e corticorresistentes. Butani e Ramsamooj trataram 16 crianças corticorresistentes obtendo bons resultados, entretanto, biópsias seriadas obtidas em sete casos, em média, após 24 meses, mostraram em duas aumento da fibrose tubulointersticial e em quatro aumento de impregnação tecidual de fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ). Não houve associação significativa entre a exposição ao tacrolimus e a alteração nas biópsias, sendo que os níveis sanguíneos foram mais altos naquelas crianças com piora das lesões histológicas, as quais também eram as mais jovens. Concluíram que é necessário biópsia renal seriada para o controle de nefrotoxicidade subclínica, especialmente em crianças pequenas e sob maiores níveis medicamentosos<sup>93</sup>.

## RITUXIMABE

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano, com ação específica contra o receptor CD20 de linfócitos B, promovendo indução de apoptose e citotoxicidade dependente de anticorpos e complemento.

Inicialmente, esta droga foi utilizada para o tratamento de linfoma não Hodgkin, e atualmente é preconizada para doenças com componente imunológico. É bem tolerado e são raras, porém graves, as reações durante a primeira infusão, sendo os efeitos colaterais mais comuns hipotensão, febre e tremores que, geralmente, não ocorrem nas infusões subsequentes<sup>94</sup>. Por esse motivo, recomenda-se uso prévio de corticoide e antialérgicos, ficando o paciente internado sob observação. Induz poucas infecções oportunistas, pois as células T não são afetadas pelo rituximabe, porém foram relatadas sérias infecções em 2/16 adultos com lúpus eritematoso sistêmico<sup>95</sup>. Há ainda alguns casos de crianças que apresentam queda nos níveis de imunoglobulinas após receberem rituximabe<sup>96</sup>. Também foram relatados casos de leucoencefalopatia progressiva multifocal, ocasionada pela reativação do poliomavírus, com desmielinização progressiva do sistema nervoso central, podendo levar à morte<sup>97</sup>. Outros efeitos adversos são doença pulmonar intersticial, neutropenia tardia e deficiência de crescimento.

A droga tem sido usada com sucesso, como uma terapia alternativa de exceção, para alguns pacientes com síndrome nefrótica de difícil manuseio e recorrência de glomerulose segmentar e focal pós-transplante renal<sup>98</sup>.

Em crianças, a dose de 375mg/m<sup>2</sup>, de uma a quatro vezes, com intervalo de uma semana, vem produzindo bons resultados, apesar do número restrito de trabalhos. Existe apenas um estudo multicêntrico<sup>99</sup>, com 22 crianças, na maioria corticodependente. Entretanto, parece um tratamento promissor nos casos graves<sup>100,101</sup>.

## PLASMAFÉRESE

Em casos de glomerulose segmentar e focal recorrente, pós-transplante renal, a plasmáfereze tem sido empregada para remover um pretenso fator circulante responsável, podendo diminuir dramaticamente a proteinúria ou induzir à remissão<sup>102-105</sup>, a qual dura em média dois meses em adultos, podendo ser mais duradoura em crianças.

Quanto aos pacientes com glomerulose segmentar e focal, os dados são conflitantes. Em trabalho realizado por Mitwalli, houve efeito benéfico em 12 corticorresistentes e/ou com toxicidade aos corticoides, com 17 sessões de plasmáfereze realizadas aproximadamente em 12 semanas. Houve remissão completa em seis e parcial em dois<sup>106</sup>. Feld *et al* relatam resposta em dois casos de um grupo de pacientes, apenas com melhora transitória da proteinúria<sup>105</sup>. Vécsei *et al* reportam o caso de um menino resistente aos corticosteroide, pulso com metilprednisolona, ciclosporina A e micofenolato de mofetila, o qual entrou em remissão após cinco sessões de plasmáfereze<sup>107</sup>.

A resposta à plasmáfereze naturalmente vai depender da presença ou ausência do fator circulante de permeabilidade. O teste para evidenciá-lo não é de uso rotineiro: GVV (*glomerular volume variation*)<sup>108</sup>. Conforme revisão do Up-to-date 2008 *Treatment of Primary Focal Glomerulosclerosis*, a plasmáfereze pode ser utilizada em caso de doença grave com demonstração de níveis circulantes altos de fator de permeabilidade, proteinúria maciça e hipoalbuminemia, apesar de tratamento adequado com prednisona, ciclosporina e micofenolato<sup>109</sup>.

A experiência de nosso serviço com plasmáfereze em glomerulose segmentar e focal idiopática é pequena e pouco animadora. Além das dificuldades técnicas de sua realização em criança, não obtivemos bons resultados.

## OUTRAS DROGAS

### INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II (BRA)

Os IECA e BRA reduzem a proteinúria e aumentam o tempo de progressão para doença renal crônica, em casos de doença renal proteinúrica. A associação de ambas as drogas potencializa o efeito antiproteinúrico.

As doses que empregamos para captopril, enalapril e losartana são:

- Captopril: 0,1-0,5mg/kg/dia em uma ou duas tomadas.
- Enalapril: 0,05-0,1mg/kg/dia em uma tomada.
- Losartana: 0,7mg/kg/dia em uma tomada.

É necessário, após uma semana de uso da medicação, avaliação da função renal, uma vez que atuam diminuindo a filtração glomerular.

Em recente meta-análise, foi demonstrado efeito antiproteinúrico adicional na terapia com associação de IECA e BRA em adultos com doença renal<sup>110</sup>. Em crianças, há informações limitadas sobre as vantagens do uso destes agentes como monoterapia ou terapia combinada.

Dentre os efeitos colaterais destas drogas, destacam-se tosse e hipercalemia, e o enalapril pode ocasionar anemia. Não devem ser administrados em crianças cuja filtração glomerular seja menor que 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Em nossa experiência, foram acompanhados 34 pacientes portadores de doença renal glomerular em uso de losartana (BRA), na dose média de 0,7mg/kg/dia<sup>111,112</sup>, e avaliado seu efeito em relação à proteinúria e dos efeitos colaterais. Os resultados mostraram redução significativa da proteinúria em mg/kg/dia, a partir do terceiro mês de introdução da droga. Em relação aos possíveis efeitos colaterais, não houve alteração significativa das variáveis laboratoriais como função renal, função hepática, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, albumina, além do *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz após seis meses de seguimento. Houve aumento significativo nos níveis séricos de potássio, porém o valor médio inicial desse ion foi de 3,9mEq/L, enquanto no sexto mês foi de 4,2mEq/L, ou seja, dentro dos limites de normalidade. Notou-se redução significativa do



colesterol total e LDL-colesterol e também da pressão arterial, tanto sistólica como diastólica, sem episódios sintomáticos de hipotensão. Estes resultados sugerem que o uso do losartano é uma opção segura e útil como estratégia terapêutica para a redução da proteinúria<sup>113</sup>.

## ESTATINAS

As restrições dietéticas têm pouco efeito sobre as anormalidades lipídicas da síndrome nefrótica, entretanto, agentes farmacológicos podem reduzir os níveis lipídicos e, dentre estes medicamentos, os de melhor tolerância na criança são as estatinas.

As estatinas atuam por inibição competitiva da enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), que converte a HMG-CoA em mevalonato, um precursor direto do colesterol. Apresentam efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios, estimulam o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e aumentam a produção do óxido nítrico<sup>114</sup>, por meio do aumento de expressão de moléculas de adesão, impedindo infiltração leucocitária no tecido<sup>115</sup>. Inibem o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), responsável pela síntese de interleucinas e quimiocinas, um dos principais mecanismos que explicam sua ação anti-inflamatória<sup>116</sup>. Por estas propriedades, melhoram a função endotelial e retardam a progressão da doença renal<sup>117,118</sup>.

Pacientes com síndrome nefrótica permanente e hiperlipidemia constante devem ser medicados com estatinas, a fim de manter o colesterol em nível não superior a 200mg/dL e o LDL-colesterol menor que 100mg/dL. Há evidências de que o controle da dislipidemia atue no controle da proteinúria.

Dentre as drogas redutoras de lipídios, as estatinas são as que apresentam menos efeitos colaterais<sup>119,120</sup>. O mais importante é a miopatia, porém não é frequente. Alguns estudos mostram que os níveis de transaminases podem elevar-se nos três primeiros meses de tratamento como manifestação de disfunção hepática, sendo dose-dependentes. Dessa forma, não há necessidade de monitorização rotineira do CPK, e as transaminases só devem ser solicitadas nos três primeiros meses de terapia. Quando usadas isoladamente, não é comum a ocorrência de lesão muscular (mialgia, miosite ou rhabdomiólise), e o risco aumenta na associação com ciclosporina A e tacrolimus, os quais também utilizam o citocromo CYP3A4. Em casos nos quais essa associação for necessária, deve-se dar preferência à pravastatina e fluvastatina, que não usam essa via metabólica, portanto, têm menor toxicidade muscular.

Em nosso Serviço, apesar de não haver estudos sobre os riscos a longo prazo com o uso das estatinas em crianças, temos usado a sinvastatina, que é a única de que dispomos, em casos com o colesterol e triglicérides muito elevados, sempre evitando prescrevê-la em associação à ciclosporina A.

## VITAMINA E

A vitamina E é lipossolúvel e tem ação antioxidante, e é por essa característica que crescem as evidências de que

possa ser benéfica nas doenças mediadas pelos radicais livres, inclusive em lesões renais progressivas, como ocorre na nefropatia por IgA e na glomerulosclerose segmentar e focal, em que a produção de radicais livres faz parte da patogênese da doença.

Tahzib *et al*<sup>21</sup> estudaram 20 pacientes em uso de vitamina E na dose diária de 200UI, por via oral, sem outra medicação associada durante o tratamento. Notaram que, em curto prazo, as crianças com glomerulosclerose segmentar e focal apresentaram redução em 60% na taxa da relação proteína/creatinina urinária, além disso, a terapia antioxidante não provocou impacto significativo na albumina sérica e colesterol.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165.
2. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564.
3. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome and ciclosporin. French Club of Pediatric Nephrology. *Nephron* 1991; 57: 481.
4. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 1978; 21: 75-85.
5. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M *et al*. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-582.
6. Norio R. Heredity in the congenital nephrotic syndrome. A genetic study of 57 Finnish families with a Review of Reported Cases. *Ann Paediatr Fenn* 1966; 12(Suppl 27): 21-94.
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. Pollak MR. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 3016-3023.
9. Boute N, Gribouval O, Roselli S *et al*. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Gen* 2000; 24: 349-354.
10. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 2005; 57(5 Pt 2): 54R-61R.
11. Monteiro EJ, Pereira AC, Pereira AB *et al*. NPHS2 mutations in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2006; 19: 366-371.
12. Huber TB, Kwok C, Wu H *et al*. Bigenic mouse models of focal segmental glomerulosclerosis involving pairwise interaction of CD2AP, Fyn, and synaptopodin. *J Clin Invest* 2006; 116: 1337-1345.
13. 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.
14. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R *et al*. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38: 1397-1405.
15. 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: e907-919.
16. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I *et al*. Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 824-833.
  17. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet* 1968; 5: 319-321.
  18. Mendoza SA, Tune BM. Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 889-894.
  19. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-250.
  20. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 503-505.
  21. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S *et al*. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-2185.
  22. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1232-1236.
  23. Pena A, Bravo J, Melgosa M *et al*. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1875-1880.
  24. Quedinho M. Tratamento da síndrome nefrótica de difícil controle com pulsoterapia endovenosa de metilprednisolona [mes-trado]. FCMSCSP; 2002.
  25. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102-1106.
  26. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-454.
  27. Trompeter RS. Minimal change nephrotic syndrome and cyclophosphamide. *Arch Dis Child* 1986; 61: 727-729.
  28. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J *et al*. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-370.
  29. Bircan Z, Kara B. Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2003; 45: 65-67.
  30. Mantan M, Sriram CS, Hari P *et al*. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1495-1502.
  31. Penso J, Lippe B, Ehrlich R *et al*. Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1974; 84: 831-836.
  32. Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM. Gonadal function in boys with steroid-responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981; 1: 1177-1179.
  33. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-282.
  34. Sumegi V, Haszon I, Bereczki C *et al*. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine-A therapy in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1085-1092.
  35. Baluarte HJ, Hiner L, Gruskin AB. Chlorambucil dosage in frequently relapsing nephrotic syndrome: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1978; 92: 295-298.
  36. Tanphaichitr R, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr* 1980; 96(3 Pt 1): 490-493.
  37. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology* 2000; 100: 217-224.
  38. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 10-14.
  39. Alsaran K, Grisaru S, Stephens D, Arbus G. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2001; 56: 289-294.
  40. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991; 337: 1555-1557.
  41. Mello VR, Rodrigues MT, Martini Filho DF. Visão histórica e atual da utilização da ciclosporina na síndrome nefrótica da infância. In Cruz J, Cruz HMM, Mastroianni-Kirstajn G, Toledo Barros R. *Atualidades em Nefrologia 10*. Sarvier: São Paulo, 2008, pp 473-480.
  42. Humes HD, Jackson NM, O'Connor RP *et al*. Pathogenetic mechanisms of nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity. *Transpl Proc* 1985; 17(4 Suppl 1): 51-62.
  43. Murray BM, Paller MS, Ferris TF. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985; 28: 767-774.
  44. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S *et al*. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the anti-protein-uric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-938.
  45. Mathieson PW. Proteinuria and immunity-an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-2494.
  46. Nozu K, Iijima K, Sakaeda T *et al*. Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 910-913.
  47. von Ahsen N, Helmhold M, Schutz E *et al*. Cyclosporin A trough levels correlate with serum lipoproteins and apolipoproteins: implications for therapeutic drug monitoring of cyclosporin A. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 140-145.
  48. Medeiros M, Perez-Urizar J, Mejia-Gaviria N *et al*. Decreased cyclosporine exposure during the remission of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 84-90.
  49. Sheashaa H, Mahmoud I, El-Basouy F *et al*. Does cyclosporine achieve a real advantage for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children? A long-term efficacy and safety study. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 923-928.
  50. Plank C, Kalb V, Hinkes B *et al*. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1483-1493.
  51. Rao J, Xu H, Cao Q *et al*. [Comparison of cyclophosphamide and cyclosporine in the treatment of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 32: 958-963.
  52. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; 2: CD003594.
  53. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P *et al*. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-1447.
  54. 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.
  55. Borel JF. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35(Suppl 1): S23-S30.
  56. Hamahira K, Iijima K, Tanaka R *et al*. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 723-727.
  57. Kranz B, Vester U, Buscher R *et al*. Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syn-

- drome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 581-586.
58. Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986; 30 (6): 964-974.
  59. Myers BD, Sibley R, Newton L *et al.* The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
  60. 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.
  61. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I *et al.* Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2433-2438.
  62. Novak I, Frank R, Vento S *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1265-1268.
  63. Mele TS, Halloran PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology* 2000; 47: 215-245.
  64. Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relation to pharmacodynamics. *Clin Chem* 1995; 41: 1011-1017.
  65. Montane B, Abitbol C, Chandar J *et al.* Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 772-777.
  66. 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.
  67. Okada M, Sugimoto K, Yagi K *et al.* Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007; 49: 933-937.
  68. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1114-1120.
  69. Danovitch GM. Mycophenolate mofetil: a decade of clinical experience. *Transplantation* 2005; 80(2 Suppl): S272-S274.
  70. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW *et al.* The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 759-768.
  71. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE *et al.* Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 833-837.
  72. Cailliez M, Bruno D, Daniel L *et al.* [Mycophenolate mofetil restores renal function and spares steroids during idiopathic nephrotic syndrome in children. A cohort study]. *Nephrol Ther* 2008; 4: 15-20.
  73. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH *et al.* Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 453-460.
  74. Vilpo JA, Koski T, Vilpo LM. Selective toxicity of vincristine against chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro*. *Eur J Haematol* 2000; 65: 370-378.
  75. Kubosawa H, Kondo Y. Modulation of cytoskeletal organization of podocytes during the course of aminonucleoside nephrosis in rats. *Patol Int* 1994; 44: 578-586.
  76. Kausman JY, Yin L, Jones CL *et al.* Vincristine treatment in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1416-1419.
  77. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM *et al.* Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970; 1: 959-961.
  78. Mastroianni-Kirsztajn G, Neto OMV, Abreu PF. Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos - recomendaoes da SBN. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 10-18.
  79. Mizuno K, Tsujino M, Takada M *et al.* Studies on bredinin. I. Isolation, characterization and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)* 1974; 27: 775-782.
  80. Mitchell BS, Dayton JS, Turka LA, Thompson CB. IMP dehydrogenase inhibitors as immunomodulators. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 685: 217-224.
  81. Turka LA, Dayton J, Sinclair G *et al.* Guanine ribonucleotide depletion inhibits T cell activation. Mechanism of action of the immunosuppressive drug mizoribine. *J Clin Invest* 1991; 87: 940-948.
  82. Hirohata S, Yanagida T. Inhibition of expression of cyclin A in human B cells by an immunosuppressant mizoribine. *J Immunol* 1995; 155: 5175-5183.
  83. Kamata K, Okubo M, Uchiyama T *et al.* Effect of mizoribine on lupus nephropathy of New Zealand black/white F1 hybrid mice. *Clin Immunol and Immunopathol* 1984; 33: 31-38.
  84. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T *et al.* A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-324.
  85. Appel GB. 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.
  86. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M *et al.* A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233-240.
  87. 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.
  88. Picardi L, Villa G, Galli F *et al.* ACTH therapy in nephrotic syndrome induced by idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 403-404.
  89. Westhoff TH, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Expert Opin Invest Drugs* 2007; 16: 1099-1110.
  90. Tepel M, Bachmann J, Schluter H, Zidek W. Diadenosine polyphosphates increase cytosolic calcium and attenuate angiotensin-II-induced changes of calcium in vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 1996; 33: 132-138.
  91. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-287.
  92. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W *et al.* Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2006; 65: 393-400.
  93. Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1517-1523.
  94. Gorman C, Leandro M, Isenberg D. Does B cell depletion have a role to play in the treatment of systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2004; 13: 312-316.
  95. 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.
  96. Quartier P, Brethon B, Philippet P *et al.* Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001; 358: 1511-1513.
  97. Nakayama M, Kamei K, Nozu K *et al.* Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481-485.
  98. 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.
  99. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V *et al.* Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome:



- a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1269-1279.
100. Suri M, Tran K, Sharma AP *et al*. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 807-810.
  101. Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008; 66: 408-415.
  102. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 309-317.
  103. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S26-S32.
  104. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997; 48: 282-287.
  105. Feld SM, Figueroa P, Savin V *et al*. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 230-237.
  106. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1524-1528.
  107. Vecsei AK, Muller T, Schratzberger EC *et al*. Plasmapheresis-induced remission in otherwise therapy-resistant FSGS. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 898-900.
  108. Godfrin Y, Dantal J, Bouhours JF *et al*. A new method of measuring albumin permeability in isolated glomeruli. *Kidney Int* 1996; 50: 1352-1357.
  109. Appel GB, Cattran DC. Treatment of primary focal glomerulosclerosis. 2008; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  110. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A *et al*. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20.
  111. Ellis D, Vats A, Moritz ML *et al*. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.
  112. Ellis D, Moritz ML, Vats A, Janosky JE. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens* 2004; 17: 928-935.
  113. Dantas AK. Inibidor do receptor AT1 da angiotensina II e redução da proteinúria em crianças com doença renal progressiva. 2008. Tese FCMSCSP.
  114. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I *et al*. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6: 1004-1010.
  115. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2894-2900.
  116. Zelyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes *in vitro*. *Pharmacol Res* 2002; 45: 147-154.
  117. Dogra GK, Watts GF, Herrmann S *et al*. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 550-557.
  118. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-570.
  119. Smith CC, Bernstein LI, Davis RB *et al*. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med* 2003; 163: 688-692.
  120. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-1690.
  121. Tahzib M, Frank R, Gauthier B *et al*. Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: results of an open-label study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 649-652.

# INFECCÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

Regina Barbosa Schroeder

Elizete Keitel

Jorge Neumann



## INTRODUÇÃO

No início da década de 1980, com o descobrimento do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) e o conhecimento da sua repercussão sobre o sistema imune e as síndromes clínicas decorrentes, ficou evidente o potencial patogênico de alguns micro-organismos antes pouco valorizados. Entre eles, os vírus assumiram especial destaque e motivaram seu estudo em circunstâncias de maior risco, como em imunodeprimidos por qualquer causa<sup>1,2</sup>.

Após o transplante, o risco de infecção por qualquer micro-organismo é determinado por dois fatores principais: a epidemiologia do patógeno e a imunidade do hospedeiro. Os receptores de transplantes constituem uma crescente população de indivíduos cujo sistema imunológico é terapêuticamente deprimido, por meio de drogas imunossupressoras, com a finalidade de evitar rejeição ao órgão e/ou tecido enxertado. Isto por si só justifica a maior incidência e a maior gravidade dos episódios de infecções virais observadas nessa população<sup>2,4</sup>.

Durante os primeiros seis meses pós-transplante, duas são as principais classes de infecções observadas: causadas por vírus imunomoduladores e por agentes oportunistas. Mais de 90% das infecções oportunistas ocorrem após imunomodulação induzida por infecções virais prévias<sup>5</sup>. A família Herpesviridae é uma das mais ubíquas e mais bem estudadas, sendo associada a uma grande diversidade de síndromes clínicas. Alguns herpesvírus apresentam potencial imunomodulador bem determinado, entre eles: citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpesvírus tipo 6 e herpesvírus tipo 7<sup>2,3</sup>.

Após o transplante de órgãos e/ou de tecidos, o citomegalovírus é o mais estudado e com o qual se dispõe

da maior experiência clínica em todo o mundo. Considerando-se sua alta prevalência na população geral na sua forma latente e o conseqüente risco de reativação a partir da imunossupressão terapêutica, é de fundamental importância o conhecimento do seu potencial de morbimortalidade após a realização de um transplante<sup>3,5</sup>.

## CITOMEGALOVÍRUS E O SISTEMA IMUNE

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, aproximadamente 80 a 100% dos pacientes em lista de espera para transplante, assim como a população geral, foram infectados no passado e possuem anticorpos de isotipo IgG específicos contra o citomegalovírus<sup>4</sup>. Após o transplante, esses pacientes passam a apresentar infecção ativa, ou seja, ocorre reativação do citomegalovírus, passando a replicar nas células em que estava latente (granulócitos, monócitos, células endoteliais) até atingir a circulação e causar lesão em tecidos-alvo<sup>2,3,5-10</sup>.

O controle da infecção pelo citomegalovírus, mantendo sua forma latente, depende de mecanismos imunes intatos, tanto celular como humoral. Todavia, a maioria das drogas imunossupressoras para uso clínico atualmente age essencialmente inibindo as respostas de tipo celular, esta que é a principal via para o controle das infecções virais, responsável pela lise de células com replicação viral ativa<sup>2,4</sup>.

Além disso, alguns mecanismos próprios do citomegalovírus permitem sua evasão da resposta imune esperada para o controle da infecção: 1. as células humanas infectadas pelo citomegalovírus são resistentes à lise pelas células *natural killer* (NK) por meio da expressão em sua superfície de moléculas semelhantes a moléculas do

complexo maior de histocompatibilidade de classe I; 2. o citomegalovírus remove moléculas do complexo de histocompatibilidade de classe I recentemente sintetizadas no retículo endoplasmático e aparentemente as deposita no citoplasma, no qual elas não serão funcionais, resultando em redução na expressão destas moléculas e na impossibilidade de esta célula ser lisada por linfócitos T citotóxicos (CD8+); 3. o citomegalovírus inibe a expressão de moléculas do complexo normal de histocompatibilidade de classe II, por meio da sua degradação, impedindo uma resposta dos linfócitos T *helper* (CD4+); 4. o citomegalovírus induz à redução da síntese de interleucina-1; e 5. pode levar a uma inversão da relação CD4/CD8<sup>9-18</sup>.

Este seu potencial imunodulatório facilita a ocorrência de infecções oportunistas, principalmente as fúngicas e as bacterianas, de neoplasias (mais comumente associadas ao vírus Epstein-Barr e herpesvírus tipo 8, mas também relacionadas ao citomegalovírus), além de doença arterial coronariana acelerada (principalmente após o transplante cardíaco) e disfunção crônica do enxerto<sup>2,3,16</sup>.

Por outro lado, o citomegalovírus possui um efeito imunoestimulador nas células do enxerto renal, aumentando a expressão de moléculas do complexo normal de histocompatibilidade de classes I e II, além de induzir à secreção local de fatores de crescimento e citocinas, potencializando o desenvolvimento de rejeição aguda, associação esta bem conhecida<sup>2,3,12,14</sup>.

## SÍNDROME CLÍNICA

Dependendo do padrão sorológico do par doador/receptor e do tipo de imunossupressão utilizada, mais de 60% dos transplantados de órgãos sólidos apresentam infecção ativa por citomegalovírus e mais de 25% desenvolvem doença citomegálica. A evidência de reativação viral ocorre, na maioria dos casos, nos primeiros quatro meses após o transplante<sup>6,7,12,15,19</sup>. A infecção ativa por citomegalovírus em receptores de órgãos é, frequentemente, pouco sintomática em fase precoce, mas pode ser grave ou mesmo fatal em fases mais tardias quando a carga viral geralmente é alta, se não tratada<sup>2,3,7,8,16,17</sup>.

A infecção primária ocorre em pacientes soronegativos, podendo ser infectados por vírus carreado pelo órgão enxertado, por transfusão sanguínea ou por contatos sociais. A infecção secundária ocorre em pacientes soropositivos por uma reativação do vírus do próprio paciente (latente) ou por uma reinfeção<sup>2,3,6</sup>. A gravidade da infecção está diretamente relacionada ao nível de imunossupressão a que o paciente é submetido e à carga viral atingida. A utilização de terapias de indução, especialmente com globulina antitimócito ou globulina antilinfócito T (OKT3) está associada a risco e gravidade aumentada de doença por citomegalovírus<sup>2,3,9,10</sup>.

As manifestações clínicas diretas atribuíveis a uma infecção sintomática por citomegalovírus (doença) são: febre e/ou neutropenia e/ou trombocitopenia e/ou lin-

fócitos atípicos (*mononucleose-like*). Alguns dias após a febre, surge aumento nos níveis séricos da aspartato aminotransferase e o aparecimento de sintomas respiratórios, com dispneia e alteração dos gases sanguíneos (hipoxemia). Pode ocorrer também, em menor frequência, artralgia, hepatite, esplenomegalia, mialgia, ulcerações gastrintestinais com sangramento e encefalite. Alguns desenvolvem uma doença fatal disseminada, atualmente rara. A causa usual de morte, por doença causada por citomegalovírus, é principalmente pneumonite grave, que, muitas vezes, é acompanhada por ulcerações gastrintestinais e hemorragia<sup>2,3,7,9,20</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico de infecção por citomegalovírus é difícil por tratar-se de síndrome que inclui uma diversidade de sinais e sintomas, todos inespecíficos. Há, portanto, necessidade de suspeita clínica associada à confirmação laboratorial<sup>14,19,21</sup>.

Vários métodos foram desenvolvidos para diagnosticar infecções por citomegalovírus, com base na detecção de antígenos ou do ácido nucleico viral ou, ainda, indiretamente, a partir da identificação de anticorpos específicos do hospedeiro, direcionados contra o vírus. A interpretação dos resultados da investigação laboratorial nem sempre é fácil, necessitando-se de experiência e do conhecimento da epidemiologia, da imunobiologia e do potencial patogênico do vírus, pois a apresentação clínica e o diagnóstico laboratorial diferem conforme as características do paciente<sup>7,14,21</sup>.

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico precoce da infecção ativa ou de replicação viral é muito importante, uma vez que estudos anteriores mostram que o tratamento precoce de uma infecção ativa assintomática reduz efetivamente quadros de pneumonite e de morte causados pelo citomegalovírus em transplantados renais<sup>3,7,15</sup>. Um suporte laboratorial adequado é essencial para a monitoração da doença citomegálica, devendo-se utilizar sempre uma mesma metodologia no acompanhamento, exceto em raras ocasiões particulares. Idealmente, o tempo decorrido entre a colheita da amostra e a avaliação médica do resultado não deve ser maior que 24 horas.

O diagnóstico de infecção por citomegalovírus, a partir do resultado de diferentes testes diagnósticos, está representado no quadro 75.1.

### SOROLOGIA

Os anticorpos produzidos a partir de uma infecção por citomegalovírus podem ser de dois isotipos: a imunoglobulina M (IgM) e a imunoglobulina G (IgG). A primeira é detectada precocemente no soro do paciente após a infecção primária. O surgimento da IgG é posterior e ela permanece presente durante toda a vida do indivíduo, indicando o contato prévio com o patógeno, razão pela



**Quadro 75.1** – Diagnóstico de infecção por citomegalovírus a partir de diferentes testes laboratoriais.

Testes	Infecção primária	Latência	Reativação/reinfecção
Sorologia IgG	+a	+	+
Sorologia IgM	+a	-	+/-
Cultivo viral ( <i>shell vial</i> )	+	+/-	+/-
PCR-DNA qualitativo (célula)	+	+	+
PCR-DNA quantitativo (célula)	+	-/+	+
PCR-DNA livre de célula (plasma/fluidos)	+	-	+
Imuno-histoquímica (peroxidase) pp65	+	-	+
Imunofluorescência pp65	+	-	+

PCR = reação em cadeia da polimerase; +a = positivo durante o período de convalescência.

qual a sorologia não revela o tempo exato da infecção. Os métodos sorológicos são frequentemente de valor limitado no diagnóstico da doença citomegálica em transplantados, porque dependem de resposta imunológica humoral adequada, podendo haver reativação ou doença por citomegalovírus sem haver soroconversão e/ou aumento dos títulos de IgG<sup>2,3,7,14,19</sup>. O quadro 75.2 descreve os tipos de infecção que podem ocorrer após o transplante, dependendo do padrão sorológico do par doador/receptor pré-transplante.

**Quadro 75.2** – Padrão sorológico do par doador/receptor pré-transplante e tipos de infecção por citomegalovírus após o transplante.

IgG pré-transplante		Infecção pós-transplante
Doador	Receptor	
-	-	Infecção primária
-	+	Reativação
+	-	Infecção primária*

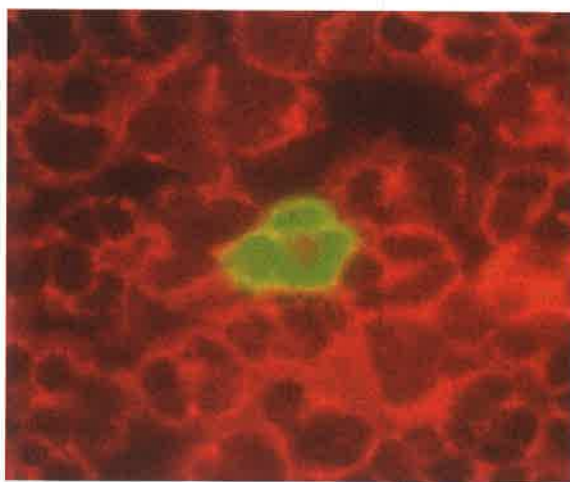
\* Transmitida pelo doador ou adquirida a partir do meio ambiente.

### Isolamento viral em cultivo celular

Classicamente, o citomegalovírus pode ser detectado em cultivo de fibroblastos humanos, com a restrição de ser esse um método demorado, podendo levar até 28 dias para produzir o efeito citopático característico. Uma alternativa menos dispendiosa em tempo é a técnica conhecida como *shell vial*, que faz a detecção de citomegalovírus em cultura de células infectadas em 24 a 48 horas usando anticorpo monoclonal para detectar proteínas específicas do vírus, sendo somente usado em laboratórios de pesquisa, pois são laboriosos e caros<sup>3,14,21</sup>.

### Antigenemia

A antigenemia para citomegalovírus consiste na coloração direta de leucócitos de sangue periférico, com anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína pp65 da matriz viral, que é expressa desde a fase precoce de replicação viral e detectada em grandes quantidades após 48 a 72 horas da infecção<sup>3,7,14</sup>, conforme ilustrado na figura 75.1. A evolução típica de uma infecção ativa caracteriza-se por uma fase de antigenemia positiva que pode durar algumas semanas, antes mesmo do surgimento dos sintomas clínicos<sup>9,14,21</sup>. Em geral, o procedimento permite realizar um diagnóstico precoce antes do aparecimento dos sintomas, possibilitando uma intervenção preemp-tiva em pacientes de risco<sup>14,22</sup>.



**Figura 75.1** – Visualização de antígeno pp65 em células polimorfonucleares por meio de imunofluorescência (Ag-IF 500x).

É um teste rápido e tem-se mostrado confiável para o diagnóstico precoce de infecção ativa e com alta correlação com a doença por citomegalovírus. Nesta infecção, em pacientes sintomáticos e assintomáticos, a especificidade e a sensibilidade são de aproximadamente 90%<sup>3,7,14,23</sup>.

Ao longo dos anos, algumas modificações da técnica da antigenemia foram sendo implementadas, em busca principalmente de maior simplicidade, rapidez e padronização, para sua utilização mais ampla nos laboratórios clínicos. Uma modificação importante foi a introdução da revelação da reação positiva com a fosfatase alcalina e, posteriormente, com a fluoresceína. Anteriormente, a revelação era por peroxidase, necessitando da preparação de vários reativos considerados instáveis no momento do processamento da amostra e levando cerca de 24 horas para sua realização. Uma vantagem adicional deste método em relação à cultura celular e aos demais métodos diagnósticos não quantitativos é a possibilidade de ser valorizado seu resultado quantitativamente, em particular quando se deseja monitorizar pacientes de alto risco para esta infecção ou sua resposta ao tratamento antiviral<sup>15,21,22-24</sup>.

A figura 75.2 apresenta detalhes da antigenemia pp65 por imunofluorescência com a demonstração de

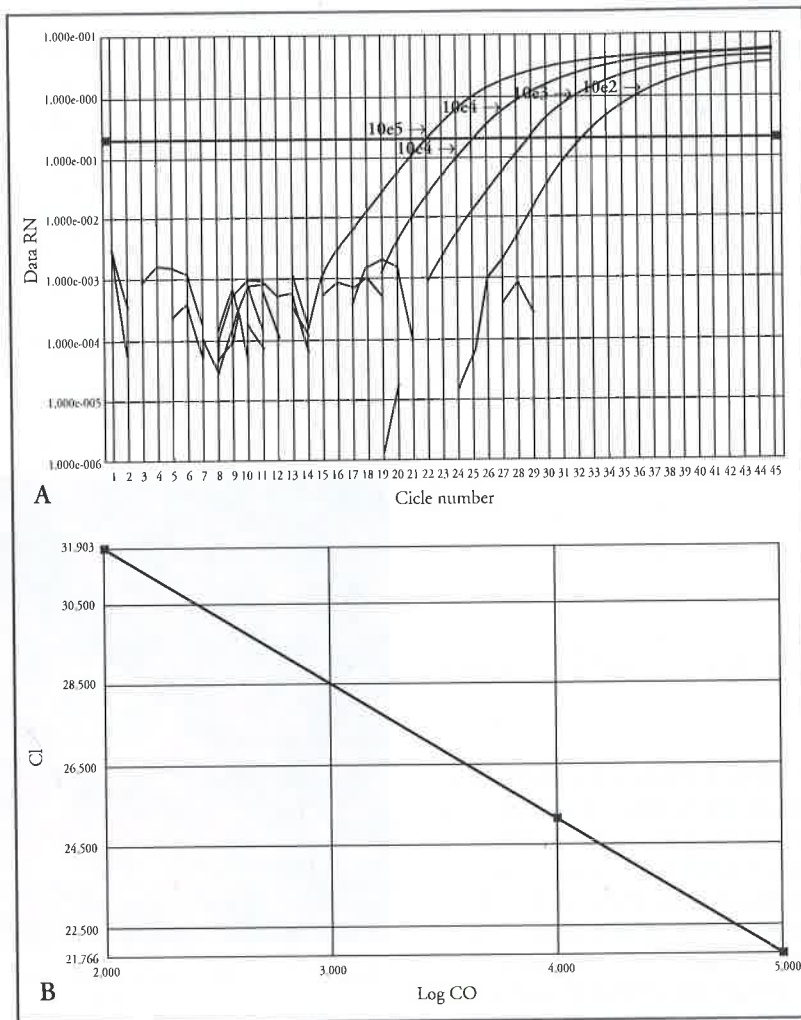


Figura 75.2 – A) curva-padrão com 4 pontos conhecidos de concentração viral crescente, certificados por órgão internacional de controle de qualidade em biologia molecular. B) Regressão linear dos 4 pontos da curva-padrão ( $R^2 > 0,999$ ), permitindo a quantificação precisa da carga viral da amostra clínica que estará entre os pontos predeterminados pela curva.

uma célula positiva, e a leitura é realizada em toda a lâmina dando a determinação da carga viral da amostra clínica em 100.000 granulócitos ou 200.000 leucócitos.

### Testes moleculares

**Qualitativo** – a reação em cadeia da polimerase é um método de biologia molecular que permite a produção de grande quantidade de fragmentos específicos de DNA do patógeno de interesse, permitindo a detecção do alvo molecular presente na amostra até mesmo em concentrações diminutas. Apesar de a técnica qualitativa apresentar alta especificidade e sensibilidade, por tratar-se de um vírus muito prevalente e com elevado índice de infecção latente, a informação obtida por meio desta metodologia pode não ter relevância clínica<sup>25,26</sup>.

**Quantitativo** – a tecnologia de reação em cadeia da polimerase em tempo real representa um grande avanço em comparação à convencional, pois a amplificação e a

detecção dos produtos são realizadas em única etapa, sem necessidade de posterior eletroforese<sup>27</sup>. O método baseia-se nos mesmos princípios da reação de reação em cadeia da polimerase convencional, somado à detecção de produtos amplificados por sondas fluorescentes, sendo a detecção simultânea à geração dos fragmentos-alvo que estão sendo amplificados. Assim, associa-se uma máquina cicladora de temperatura a um sistema informatizado capaz de detectar a fluorescência emitida pelos produtos da reação em cadeia da polimerase. Quanto maior a quantidade de produto formado, maior a fluorescência emitida, sendo detectada precocemente, ou seja, nos ciclos de amplificação. Comparando-se o número exato de ciclos em que os produtos amplificados se acumulam, em relação a um controle com número conhecido de cópias do alvo (vírus), o método de reação em cadeia da polimerase em tempo real permite quantificar o número de partículas de DNA viral inicialmente presente na

reação. O tempo requerido para a emissão do resultado final (incluindo-se extração do DNA a partir do espécime clínico e realização da reação em cadeia da polimerase em tempo real) é não superior a 4 horas, a partir do recebimento da amostra. Este tempo é consideravelmente menor que aquele requerido por métodos tradicionais de reação em cadeia da polimerase, além de haver acréscimo na sensibilidade, na especificidade e, principalmente, na reprodutibilidade do teste<sup>27-29</sup>. A figura 75.1 apresenta detalhes do *software* de análise, com a demonstração de uma curva-padrão com cargas virais conhecidas (4 pontos) e sua regressão linear para a determinação da carga viral da amostra clínica.

### Tratamento

Em indivíduos adultos hígidos e nas infecções da primeira infância, em geral o tratamento sintomático é suficiente, sem necessidade de uma medicação antiviral específica<sup>15,21,30</sup>.

Nos pacientes recebendo imunossupressão geralmente há necessidade de medicação específica para o controle da doença, sendo o uso por via intravenosa o mais comumente empregado. Atualmente, vários são os medicamentos com potencial antiviral disponíveis no mercado, podendo ser utilizadas tanto para o tratamento de infecções instaladas como na profilaxia em situações de maior risco. Com o avanço das drogas antivirais, a morbidade e a mortalidade têm diminuído significativamente, permanecendo o problema da toxicidade associada, do alto custo e do risco de desenvolvimento de resistência a estas drogas. Além disso, o sucesso da terapia está intrinsecamente relacionado à precocidade e à precisão do diagnóstico<sup>3,7,31</sup>.

Atualmente a terapia preemptiva (baseada na identificação laboratorial da reativação do vírus anterior ao desenvolvimento de sinais ou sintomas clínicos) tem sido aplicada com sucesso, evitando os efeitos diretos e indiretos das infecções por citomegalovírus e com potencial de redução de morbimortalidade comparável à profilaxia universal<sup>7,19,30</sup>.

A droga mais utilizada tem sido o ganciclovir para a inibição da replicação do citomegalovírus, que deve ser administrada por via intravenosa, Ganciclovir® 5mg/kg, duas vezes ao dia, durante 14 dias, ou até negativar a detecção do vírus em replicação<sup>32</sup>. Drogas mais recentemente disponíveis como ganciclovir por via oral, valganciclovir e valaciclovir estão sendo utilizadas, respectivamente, como alternativas à droga de primeira escolha<sup>7</sup>.

O uso da droga antiviral na profilaxia e no tratamento preemptivo reduziu a gravidade das doenças por citomegalovírus e dos efeitos indiretos por ela causados. No entanto, existe um consenso a respeito do crescimento da resistência ao ganciclovir, isto provavelmente devido a profilaxias em pacientes de baixo risco e tratamentos desnecessários, sem o diagnóstico laboratorial específico<sup>2,3,7</sup>. Os principais fatores associados ao risco de desenvolvimento de resistência ao ganciclovir incluem: par doador IgG+/receptor IgG-; alta carga viral; uso de anticorpos antilinfocíticos; exposição antiviral prolongada em doses baixas e prática da profilaxia universal. A pro-

filaxia está recomendada somente em pacientes de alto risco (doador IgG+/receptor IgG-): Ganciclovir®, 5mg/kg, por via intravenosa duas vezes ao dia, até completar três meses pós-transplante<sup>33</sup>.

### EXPERIÊNCIA NO BRASIL

O Rio Grande do Sul foi um dos pioneiros no Brasil a utilizar a técnica de antigenemia pp65 para o diagnóstico de infecções pelo citomegalovírus na monitorização de receptores de transplante renal. Empregando o método originalmente descrito por van der Bij em 1988 e consolidado a partir de 1993, o Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre passou, já nessa época, a reproduzir a sensibilidade e a especificidade observadas na literatura internacional<sup>6,14,19,21,34</sup>.

A antigenemia pp65 tem sido amplamente empregada na monitoração de pacientes transplantados de órgãos sólidos e tecidos em estratégias preemptivas e no acompanhamento de terapia antiviral em todo o mundo<sup>2,19,30</sup>. No Brasil, estudos em transplante de rim, simultâneo de rim e pâncreas, pulmão, coração, fígado e de medula óssea, corroboram sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo para o desenvolvimento de doença em órgão-alvo por citomegalovírus após o transplante<sup>6,14,19,21,27,34,35</sup>. Na Santa Casa de Porto Alegre, vários estudos foram realizados em transplantes de órgãos sólidos com a antigenemia pp65, sistematicamente realizada, semanalmente entre a 4ª a 12ª semanas e mensalmente até o primeiro ano pós-transplante e/ou na suspeita clínica da infecção citomegálica em qualquer tempo. Após o transplante renal, mais de 60% dos pacientes soronegativos fazem primoinfecção, com doença clínica em 50% deles, todos com gravidade necessitando de tratamento antiviral. A prevalência de infecção latente pré-transplante é alta (92%), sendo detectada viremia por citomegalovírus em 63 a 69% (incidência de infecção ativa). A incidência de doença por citomegalovírus é de 27 a 38%, usualmente entre a 4ª e 12ª semanas pós-transplante<sup>6,19,27,34</sup>.

Nesta população, o ponto de corte para o diagnóstico de doença citomegálica em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos foi de 4 células+/100.000 granulócitos (S = 93,6%; E = 60,0%; AUC da curva = 0,87), sendo o ponto de corte de 10 células + a indicação de tratamento antiviral (S = 92,0%; E = 70%; AUC da curva = 0,90)<sup>14,19</sup>.

Modernamente, outras metodologias quantitativas, como a reação em cadeia de polimerase em tempo real, estão cada vez mais disponíveis para os mesmos propósitos de diagnóstico precoce de replicação viral. Estudo clínico realizado em nosso centro demonstrou que o ponto de corte de 10 células+ na antigenemia corresponde a 7.200 cópias/mL de sangue total ou a 4.000 cópias/mL de plasma<sup>36</sup>. Estes resultados são comparáveis ao aplicado em outros importantes centros de transplantes do mundo, com grande experiência na utilização desta metodologia no acompanhamento da infecção por citomegalovírus após o transplante<sup>37,38</sup>.



Apesar disso, é imperativo que sejam utilizados apenas testes de reação em cadeia de polimerase em tempo real padronizados para uso clínico e certificados por órgãos internacionais de controle de qualidade em biologia molecular para se garantir reprodutibilidade na determinação quantitativa da carga viral. Dessa forma, metodologias *in house* não devem ser aplicadas na rotina de atendimento aos pacientes, sob o risco de inviabilizar avaliações sistemáticas da qualidade assistencial prestada<sup>39-41</sup>.

## CONCLUSÕES FINAIS

O grande desenvolvimento dos programas de transplante tem proporcionado, como consequência, o aprimoramento e a implantação de técnicas diagnósticas que imprimem qualidade e eficiência ao manejo clínico destes pacientes. Diante da alta prevalência de doença por citomegalovírus após o transplante, da morbidade associada, além da toxicidade e do custo dos tratamentos antivirais específicos, é mandatória a monitoração sistemática desta infecção viral com técnicas sensíveis e específicas e que disponibilizem a carga viral, como a antigenemia pp65 ou a reação em cadeia de polimerase em tempo real. A estratégia preemptiva permite que se realize o tratamento de forma eficaz, evitando assim os efeitos diretos e indiretos desta infecção, reduzindo a morbimortalidade e, em última análise, melhorando o resultado geral dos programas de transplante renal<sup>12,3,14,19,30</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sabino EL, Barreto CC, Sanabani S. AIDS. In Veronesi R, Fogacia R (eds). Tratado de infectologia, (3ª ed.). Atheneu: São Paulo, 2005; pp 110-288.
- Pescovitz MD. Review of the CMV in renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2007; 18: 505-511.
- Preiksaitis J, Brennan D, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5: 218-227.
- Riddell SR, Greenberg PD. T cell therapy of human CMV and EBV infection in immunocompromised hosts. *Rev Med Virol* 1997; 7: 181-192.
- Ianhez LE, Sarturi PS, de Paula FJ, Sabbaga E. [Cytomegalovirus infection after renal transplantation]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1984; 39: 47-53.
- Schroeder R, Michelon T, Fagundes I *et al.* Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 896-898.
- Sagedal S, Hartmann A and Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 518-530.
- Toupance O, Bouedjono-Camus MC, Carquim J *et al.* Cytomegalovirus related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transplant Int* 2000; 13: 413-419.
- De Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B *et al.* Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res* 1998; 39: 141-162.
- Portela D, Patel R, Larson-Keller JJ *et al.* OKT3 treatment for allograft rejection is a risk factor for cytomegalovirus disease in liver transplantation. *J Infect Dis* 1995; 171: 1014-1018.
- Kapasi K, Rice GP. Cytomegalovirus infection of peripheral blood mononuclear cells: effects on interleukin-1 and -2 production and responsiveness. *J Virol* 1988; 62: 3603-3607.
- Van EsA, Baldwin WM, Oljans PJ *et al.* Expression of HLA-DR on T lymphocytes following renal transplantation, and association with graft rejection episodes and cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1984; 37: 65-69.
- Schroeder RB. Antigenemia para citomegalovirus no pós-transplante renal: escolha de um ponto de corte para o diagnóstico de doença citomegalica [Monografia/Mestrado]. Porto Alegre: PUCRS, 2003.
- Von Willebrand E, Pettersson E, Ahonen J, Hayry P. CMV infection, class II antigen expression, and human kidney allograft rejection. *Transplantation* 1986; 42: 364-367.
- Kalil RS, Hudson SL, Gaston RS. Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation: role of cytomegalovirus? *Am J Transplant* 2003; 3: 79-81.
- Riddell SR, Greenberg PD. T cell therapy of human CMV and EBV infection in immunocompromised hosts. *Rev Med Virol* 1997; 7: 181-192.
- Riddell SR, Greenberg PD. T-cell therapy of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl T3): 35-43.
- Farrell H, Degli-Esposti M, Densley E *et al.* Cytomegalovirus MHC class I homologues and natural killer cells: an overview. *Microbes Infect* 2000; 2: 521-532.
- Schroeder R, Michelon T, Fagundes I *et al.* Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 2005; 37: 2781-2783.
- Drago F, Aragone MG, Lugani C, Reboria A. Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans. *A Review Dermatology* 2000; 200: 189-195.
- Deboni L. Estudo da incidência da infecção por citomegalovirus em uma coorte de pacientes transplantados renais através da técnica de antigenemia [Mestrado]. Porto Alegre: UFRGS, 2001.
- Gerna G, Revello MG, Percivalle E, Morini F. Comparison of different immunostaining techniques and monoclonal antibodies to the lower matrix phosphoprotein (pp65) for optimal quantitation of human cytomegalovirus antigenemia. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1232-1237.
- Ho SKN, Lo C-Y, Cheng IKP, Chan T-M. Rapid cytomegalovirus pp65 antigenemia assay by direct erythrocyte lysis and immunofluorescence staining. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 638-640.
- Hauw T, Van den Berg A, Harmsen M *et al.* The cytomegalovirus antigenemia assay: a plea for standardization. *Scand J Infect Dis* 1995; 99: 25-29.
- Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 533-554.
- Schroeder R, Michelon T, Fagundes I *et al.* Comparison between RFLP-PCR and antigenemia for pp65 antigen for diagnosis of cytomegalovirus disease after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 891-893.
- Yang S, Rothman V. PCR-Based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 337-348.
- Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM *et al.* Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 165-256.
- Gunson RN, Collins TC, Carman WF. Practical experience of high throughput real time PCR in the routine diagnostic virology setting. *J Clin Virol* 2006; 35: 355-367.
- Strippoli G, Hodson E, Jones C, Craig J. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 139-145.
- Grefte JM, Van der Gun BT, Schmolke S *et al.* The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. *J Gen Virol* 1992; 73: 2923-2932.
- Reina J, Ballesteros F, Gasco J *et al.* Usefulness of pp65 antigenemia and viremia in the follow-up of renal transplant recipients with cytomegalovirus diseases treated with ganciclovir. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 83-86.

33. van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 1): S32-S37.
34. Schröder R, Mesko J, Santos A *et al*. Cytomegalovirus antigenemia and renal function post-kidney-transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 3027-3028.
35. Schröder RB, Michelon T, Wurdig J *et al*. The incidence of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients under universal prophylaxis with intravenous ganciclovir. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 212-214.
36. Schroeder R, Michelon T, Adamy R *et al*. Infecção por citomegalovirus no pós-transplante: comparação das técnicas de antigenemia pp65 por imunofluorescência e real time PCR (*abstract*). Anais do Congresso Brasileiro de Transplantes de Órgãos. Recife, 2009.
37. Smith TF, Espy MJ, Mandrekar J *et al*. Quantitative real-time polymerase chain reaction for evaluating DNAemia due to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and BK virus in solid organs transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1056-1061.
38. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Besse B *et al*. Cellular normalization of viral DNA loads on whole blood improves the clinical management of cytomegalovirus or Epstein-Barr virus infections in the setting of pre-emptive therapy. *J Med Virol* 2009; 81: 90-98.
39. Wolff DJ, Heaney DL, Neuwald PD *et al*. Multi-site PCR-based CMV viral load assessment-assays demonstrate linearity and precision, but lack numeric standardization: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2009; 11: 87-92.
40. Fishmann JA. Transplantation microbiology: and evolving pillar of transplant care. *Am J Transplant Immunol* 2009; 9: 249-250.
41. Pang XL, Fox JD, Fenton JM *et al*. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant* 2009; 9: 258-268.

# DIABETES APÓS O TRANSPLANTE RENAL: FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO E CONSEQUÊNCIAS

Diego Gnatta  
Elizete Keitel  
Valter Duro Garcia



## INTRODUÇÃO

Embora os avanços no desenvolvimento de novos imunossuppressores nas duas últimas décadas tenham colaborado com o aumento da sobrevida do enxerto após o transplante de rim, a morbidade e a mortalidade permanecem altas a longo prazo<sup>1</sup>. Juntamente com outros distúrbios metabólicos, como obesidade e dislipidemia, evidências sugerem que o *diabetes mellitus* pós-transplante têm tornado-se importante complicação do transplante de rim, resultando em aumento da suscetibilidade de infecções e complicações cardiovasculares, podendo diminuir a sobrevida do paciente e resultando em impacto na qualidade de vida<sup>2,3</sup>.

Estima-se que a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante varia de 2 a 50% no primeiro ano pós-transplante<sup>4</sup>. Essa variação pode ser explicada pelas diferentes formas utilizadas para o diagnóstico de diabetes, bem como as diferenças existentes entre as populações estudadas.

Alguns fatores de risco como a idade do receptor e a obesidade são consistentemente descritos como importantes variáveis no desenvolvimento da doença<sup>3</sup>. Outros fatores de risco descritos em publicações incluem: terapia imunossupressora com ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus<sup>1,3,5</sup>, etnia hispânica<sup>1</sup>, raça afro-americana<sup>1</sup>, história familiar de diabetes<sup>3</sup>, presença do vírus da hepatite C<sup>3,6,7</sup>, infecção por citomegalovírus<sup>8</sup>, episódio de rejeição aguda tratada com doses elevadas de corticosteroides<sup>4</sup>, hipertrigliceridemia<sup>5,9</sup>, assim como o estado vital do órgão doado<sup>10</sup>.

Este capítulo tem como objetivo abordar a definição de *diabetes mellitus* pós-transplante renal, incidência da doença, fatores de risco associados, implicações, patogênese e estratégias para o tratamento. Além disso, apresentar os dados do estudo observacional realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre sobre o tema<sup>11</sup>.

## DEFINIÇÃO DE *DIABETES MELLITUS* PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Até recentemente, a magnitude do *diabetes mellitus* pós-transplante não estava descrita de forma consistente pela comunidade de transplantes, por várias razões. Primeiramente, a hiperglicemia era aceita como não significativa para a sobrevida do enxerto; segundo, muitos pacientes morrem antes de apresentar as consequências da doença; e terceiro, definições utilizadas em estudos publicados anteriormente para o diagnóstico de diabetes e/ou hiperglicemia são inconsistentes e incluem: dependência de insulina ou glicose de jejum  $\geq 160$ mg/dL, o que pode resultar em incidências menores que as reais<sup>10</sup>.

Atualmente, o diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante é definido por meio dos critérios da Associação Americana de Diabete (ADA)<sup>12</sup>. Os critérios incluem: 1. glicose de jejum  $\geq 126$ mg/dL. Jejum é definido como um intervalo de 8 horas sem o consumo de calorias; ou 2. sintomas de diabetes e concentração de glicose casual  $\geq 200$ mg/dL. Casual é definido como qualquer momento do dia sem considerar o horário da



última refeição. Os sintomas clássicos de hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável; ou 3. glicose plasmática 2 horas pós-prandial  $\geq 200$ mg/dL durante o teste de tolerância oral à glicose. O teste deverá ser realizado como descrito pela Organização Mundial da Saúde, utilizando a ingestão de 75g de glicose anidra dissolvida em água.

Valores da glicose de jejum entre 100 e 125mg/dL são definidos como glicose de jejum alterada. Valores de glicose 2 horas após o teste de tolerância oral à glicose  $\geq 140$ mg/dL porém  $< 200$ mg/dL são considerados tolerância oral à glicose diminuída. Ambos (glicose de jejum alterada ou tolerância oral à glicose diminuída) definem o estado pré-diabético, indicando risco relativamente alto de desenvolvimento de diabetes<sup>12</sup>. Além disso, não apenas o diagnóstico definitivo de diabetes, como também o estado pré-diabético repercutem negativamente na doença cardiovascular. Um estudo de Cosio *et al*<sup>3</sup> demonstrou que o estado pré-diabético, definido pela glicose de jejum entre 100 e 125mg/dL, está associado com o aumento do risco de eventos cardiovasculares quando comparado a pacientes normoglicêmicos.

Crutchlow e Bloom *et al*<sup>1</sup>, introduziram o termo hiperglicemia associada ao transplante para abranger a totalidade dos estados diabético e pré-diabético. O objetivo da definição mais rigorosa é ter o conhecimento da verdadeira prevalência da doença após o transplante, como também estudar a história natural da alteração.

#### INCIDÊNCIA DE *DIABETES MELLITUS* PÓS-TRANSPLANTE RENAL E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

Um estudo observacional publicado por Kasiske *et al*<sup>1</sup> avaliaram a incidência cumulativa de *diabetes mellitus* pós-transplante em 11.659 pacientes que receberam o primeiro transplante de rim nos EUA, entre 1996 e 2000, e encontrou resultado de: 9,1%, 16% e 24% nos meses 3, 12 e 36 pós-transplante, respectivamente.

Uma meta-análise publicada em 2004 por Heisel *et al*<sup>1</sup>, após a revisão de 56 publicações entre 1992 e 2002, na qual o critério de seleção da publicação era a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes que receberam transplante de rim, fígado, coração ou pulmão, encontrou incidência cumulativa de 13,4%. Das 56 publicações, 35 reportaram incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes tratados com tacrolimus ou ciclosporina A após o transplante de rim.

A ciclosporina e o tacrolimus são os dois principais inibidores de calcineurina correntemente utilizados na prática clínica. A ciclosporina A é um imunossupressor polipeptídico cíclico produzido do fungo *Beauveria nivea*. Atua na via da calcineurina bloqueando a transcrição do RNAm da interleucina-2 e de outras citocinas pró-inflamatórias, inibindo, assim, a proliferação de células T<sup>14</sup>. O tacrolimus (tacrolimus/FK506) é um imunossupressor macrolídeo produzido do fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Introduzido como fármaco alternativo à ciclosporina

A nos anos 1990, o tacrolimus mostrou-se eficaz na profilaxia da rejeição e no tratamento da rejeição aguda corticorresistente e/ou refratária<sup>15</sup>. Estudos randomizados têm demonstrado que pacientes que utilizam ciclosporina A ou tacrolimus apresentam sobrevida similar do enxerto em transplante de fígado, rim e coração. A incidência de episódios de rejeição aguda tende a ser menor em pacientes tratados com tacrolimus após transplante de rim e fígado. Além disso, tacrolimus tem sido associado com redução na frequência de hiperlipidemia e hipertensão<sup>2</sup>.

Na meta-análise citada acima, 25 estudos reportaram a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes tratados com tacrolimus e 21 em pacientes tratados com ciclosporina A. Considerando os estudos baseados no tratamento com tacrolimus, a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante foi de 15,4%, comparada com 9,8% no tratamento com ciclosporina A. Ao revisar sete estudos prospectivos e randomizados, comparando regimes de imunossupressão baseados em tacrolimus ou ciclosporina A, a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante foi de 11,5% e 4,7%, respectivamente. Ambos os braços dos estudos foram comparáveis para dosagem de esteroides e terapia concomitante.

Desde que os inibidores de calcineurina sejam utilizados concomitantemente com esteroides para prevenir os episódios de rejeição do enxerto, é difícil de identificar se o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante é devido ao uso de esteroides, inibidores de calcineurina ou ambos<sup>16</sup>.

Evidências diretas sugerem o efeito diabetogênico dos fármacos inibidores da calcineurina em estudos com modelo animal utilizando ciclosporina A. Estudos *in vivo* sugerem que a ciclosporina A diminui a secreção de insulina pelas células betapancreáticas. Estudos em humanos também sugerem que a ciclosporina A atua na resistência periférica à insulina, além da toxicidade direta à célula betapancreática<sup>17</sup>. Os dados do mecanismo de intolerância mediado pelo tacrolimus são contraditórios. Em ratos, Tamura *et al*<sup>18</sup> encontraram um defeito na síntese de insulina como resultado da atuação do tacrolimus no RNAm transcricional. Essa hipótese é mediada pela ligação do tacrolimus a FKBP-12 e subsequente inibição da calcineurina nas células beta, diminuindo a secreção de insulina. No entanto, outros autores sugerem resistência periférica à insulina com hiperinsulinemia<sup>19</sup>.

O efeito do tacrolimus na secreção de insulina é dose-dependente e reversível na maioria dos pacientes. Esses achados são consistentes com a alta prevalência de *diabetes mellitus* pós-transplante nos primeiros meses do transplante, quando os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina e dos corticosteroides são mais altos<sup>20</sup>.

Tacrolimus foi utilizado em altas doses ( $> 0,2$ mg/kg/dia) durante estudos das fases II e III, que incluíram estudos clínicos randomizados utilizando-o em transplante de rim e fígado. Esses estudos revelaram significativo aumento de *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes tratados com tacrolimus *vs.* ciclosporina (RR

= 5, IC = 2,2-11,5). Quando utilizado em doses menores (0,15-0,2mg/kg/dia), comparado com a ciclosporina, não foi associado com aumento significativo do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante<sup>4</sup>.

Os resultados de ensaios clínicos e análises multivariadas consistentemente indicam que o tacrolimus está associado com maior risco de *diabetes mellitus* pós-transplante, ao ser comparado com a ciclosporina A. Kasiske *et al*<sup>1</sup> verificaram que a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante foi aproximadamente 70% maior nos pacientes tratados com tacrolimus do que aqueles não tratados com esse fármaco (29,7% *vs.* 17,9%). Mais recentemente, o ensaio clínico randomizado DIRECT estudou 682 pacientes randomizados para os tratamentos com ciclosporina A ou tacrolimus, em adição à terapia com basiliximabe, ácido micofenólico e corticoides. A incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante ou glicose de jejum alterada (glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dL) foi de 26% e 33,6% ( $p < 0,05$ ) no grupo ciclosporina A *vs.* tacrolimus, respectivamente<sup>16</sup>.

Os pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes se beneficiariam com um regime imunossupressor que eliminasse o uso do corticoide e/ou reduzisse as doses dos inibidores de calcineurina. No entanto, ambas as intervenções podem, potencialmente, aumentar o risco de rejeição aguda<sup>20</sup>.

Os corticosteroides, eficazes na prevenção e no tratamento da rejeição aguda, são utilizados como imunossupressores desde o início dos transplantes e ainda são empregados na maioria dos protocolos de imunossupressão no transplante renal<sup>15</sup>. A intolerância à glicose é uma conhecida complicação da terapia com corticosteroides<sup>14</sup>. Estes agentes induzem um estado de resistência à insulina que se caracteriza pela diminuição da ligação da insulina aos receptores de insulina e consequente diminuição da utilização da glicose. Além disso, esses fármacos também aumentam a gliconeogênese hepática. Os efeitos dos corticosteroides aparentemente são dose-dependentes. Após a diminuição da dose ou retirada, alguns pacientes podem "curar" o estado diabético presente<sup>3</sup>.

Observações clínicas sugerem que o *diabetes mellitus* pós-transplante não é necessariamente permanente, como o *diabetes mellitus* tipo 2. Em alguns pacientes, pode-se observar que o *diabetes mellitus* pós-transplante se resolve em semanas ou meses, algumas vezes sem o uso de tratamento medicamentoso. No entanto, a maioria dos pacientes que apresentam o diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante não retorna ao estado livre de diabetes<sup>10</sup>.

O sirolimus é outro macrolídeo fúngico, inibidor da mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que possui um modo de ação diferente, isto é, inibe as vias do fator de crescimento das células T, impedindo a resposta à interleucina-2 e outras citocinas<sup>14</sup>. É um dos mais recentes imunossupressores utilizados na prática clínica do transplante de órgãos sólidos. Inicialmente, alguns estudos *in vitro* apoiaram a teoria de que o sirolimus poderia estar associado com melhora da sensibilidade à insulina. O sirolimus tem sido proposto como medicamento imu-

nossupressor de escolha em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 submetidos a um transplante de ilhotas pancreáticas<sup>21</sup>. No entanto, algumas evidências sugerem que o sirolimus pode resultar em: diminuição da secreção de insulina, indução de um aumento significativo dos níveis de triglicérides, que pode ter associação com *diabetes mellitus* tipo 2; alta incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes tratados com sirolimus e ciclosporina em combinação comparado com aqueles tratados apenas com ciclosporina e *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes convertidos a sirolimus<sup>5</sup>.

A indução de hiperglicemia em pacientes tratados com sirolimus pode ser atribuída a alguns mecanismos. Primeiro, uma diminuição da secreção de insulina mediada pela supressão da produção de glicose hepática; segundo, o sirolimus pode causar depósito ectópica de triglicérido levando à resistência à insulina; terceiro, o medicamento pode atuar diretamente na célula betapancreáticas causando toxicidade<sup>9</sup>.

A associação entre sirolimus e *diabetes mellitus* pós-transplante permanece controversa, pois não se têm estudos clínicos prospectivos e randomizados desenhados para acessar o risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante em pacientes que usam esse medicamento<sup>5</sup>.

Roland *et al*<sup>6</sup>, em estudo retrospectivo que incluiu 857 caucasianos receptores de transplante renal, investigaram o impacto de parâmetros clínicos e bioquímicos, além do uso de imunossupressores, incluindo tacrolimus e sirolimus no desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante. A incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante foi de 15%, 18,4% e 22% em 10, 15 e 20 anos de seguimento após o transplante, respectivamente. Comparado com a ciclosporina, sirolimus (HR: 3,26 [1,63-6,49],  $p = 0,0008$ ) e tacrolimus (HR: 3,04 [2,03-4,59],  $p < 0,0001$ ) foram os fatores de risco para o *diabetes mellitus* pós-transplante. Após ajuste estatístico para idade, índice de massa corporal, glicose e retirada de esteroides, o risco foi comparável para sirolimus (HR: 2,35 [1,06-5,19],  $p = 0,0350$ ) e tacrolimus (HR: 2,34 [1,46-3,75],  $P = 0,0004$ ). No entanto, ao contrário do sirolimus, o tacrolimus permanece significativo após ajuste para triglicérido.

Além dos fármacos inibidores de calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus), inibidores da m-TOR, sirolimus e os corticosteroides, existem outros fatores de risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante: etnia, idade, índice de massa corporal, história familiar de diabetes, vírus da hepatite C, infecção por citomegalovírus, episódios de rejeição aguda tratados com corticosteroides, síndrome metabólica caracterizada por obesidade, triglicérides > 150mg/dL, HDL-colesterol < 40mg/dL, pressão sanguínea > 130/80mmHg, glicose de jejum alterada e resistência periférica à insulina, além do estado do órgão doado.

Considerando a influência da idade na incidência de diabetes na população geral, não é surpresa que também seja considerada fator de risco para o desenvolvi-



mento de *diabetes mellitus* pós-transplante renal. Evidências sugerem que o risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante é maior em pacientes com mais de 40 anos de idade. O estudo *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study* (NAPRTCS) verificou que menos de 3% das crianças estudadas desenvolveram *diabetes mellitus* pós-transplante. No entanto, estudo recente mostrou incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante na população pediátrica de 20%, possivelmente reflexo do aumento do uso de tacrolimus como imunossupressor<sup>3</sup>.

Cosio *et al*<sup>2</sup> examinaram 2.078 receptores de transplante renal não diabéticos tratados com ciclosporina A e prednisona em um centro de transplantes nos EUA e constataram que idade superior a 45 anos está associada com o aumento do risco para *diabetes mellitus* pós-transplante em duas vezes. Roland *et al*<sup>6</sup> demonstraram que a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante é fortemente dependente da idade. A incidência foi de 0,6 para cada 100 pacientes/ano em pacientes com idade < 40 anos e 1,5, 3,8 e 4,3 em pacientes com idades entre 40-49, 50-59 e  $\geq 60$ , respectivamente ( $p < 0,0001$ ). No estudo americano publicado por Kasiske *et al*<sup>1</sup> para avaliar a incidência, fatores de risco e consequências do *diabetes mellitus* pós-transplante, idade entre 45 e 59 anos representou RR = 1,9 (1,73-2,09),  $p < 0,0001$  e idade  $\geq 60$ , RR = 2,60 (2,32-2,92),  $p < 0,0001$ .

Nos EUA, *diabetes mellitus* pós-transplante é mais comum em pacientes de etnia americano-africana e hispânica do que em pacientes com etnia branca ou asiática<sup>23</sup>. Em duas análises multivariadas recentes, pacientes de etnia americano-africana apresentaram correlação independente e forte para *diabetes mellitus* pós-transplante<sup>1,24</sup>. O efeito da etnia americano-africana pode apresentar maior magnitude em pacientes que utilizam o tacrolimus como terapia imunossupressora. Em um estudo multicêntrico de fase III utilizando como terapia tacrolimus em transplante renal, a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante em americanos-africanos tratados com tacrolimus, azatioprina e prednisona foi maior do que nos tratados com ciclosporina, azatioprina e prednisona (36,6% vs. 12,6%)<sup>25</sup>.

Em alguns pacientes, o *diabetes mellitus* pós-transplante é reflexo de uma predisposição, influenciado por múltiplos fatores ambientais e genéticos. Alguns autores descrevem a relação entre *diabetes mellitus* pós-transplante e história familiar de diabetes<sup>10</sup>.

A obesidade é um fator de risco conhecido para *diabetes mellitus* tipo 2 e também um importante fator de risco para *diabetes mellitus* pós-transplante, principalmente em países onde a obesidade se tornou uma epidemia. Estudos observacionais e retrospectivos foram publicados relatando a associação entre valores elevados de índice da massa corporal e *diabetes mellitus* pós-transplante<sup>1</sup>. Cosio *et al*<sup>3</sup> documentaram que o risco para o *diabetes mellitus* pós-transplante aumenta 1,4 vez para cada 10kg de peso ganho, partindo de 60kg. Um estudo publicado por Hammon *et al*<sup>26</sup> mostrou que a modifica-

ção do estilo de vida, com perda de peso, diminui o risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 na população geral. Outro estudo, conduzido por Knowler *et al*<sup>27</sup> mostrou que a mudança no estilo de vida em um grupo de pacientes de alto risco para diabetes e não transplantados reduziu em 58% a incidência de *diabetes mellitus* tipo 2. Dieta, redução do peso e exercícios físicos devem ser parte dos cuidados pré e pós-transplante renal, o que pode reduzir o risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante. A obesidade também está diretamente relacionada com a redução da sobrevida do enxerto e do paciente<sup>3</sup>.

Estudos realizados em indivíduos com vírus da hepatite C (HCV) positivo que não foram submetidos a transplante de órgãos têm demonstrado importante associação entre a infecção viral e as anormalidades do metabolismo da glicose<sup>28</sup>. Essa alteração metabólica pode resultar em aumento nos níveis séricos de glicose em jejum ou até mesmo no diagnóstico definitivo de *diabetes mellitus*. Alguns potenciais mecanismos do efeito viral sobre a homeostase da glicose incluem aumento da resistência à insulina periférica, diminuição da oferta de glicose hepática e gliconeogênese, bem como efeito citopático do vírus sobre as células betapacreaticas, responsáveis pela síntese de insulina<sup>7</sup>.

Entre os receptores de transplante renal, a prevalência de infecção crônica pelo HCV prévia ao transplante tem sido reportada como sendo entre 5,6 e 38%<sup>1,6-7,29-31</sup> e está relacionada com vários fatores: país e origem geográfica do receptor, raça, história de abuso de drogas por via intravenosa, modalidade e duração da diálise, retransplante, presença de antígeno core anti-hepatite B e o número de transfusões sanguíneas<sup>32</sup>. O HCV é importante causa de doença hepática crônica pós-transplante renal, bem como fator de risco para episódios de rejeição aguda, perda do enxerto renal e morte<sup>32</sup>.

Tem sido observada a associação entre o HCV e o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante em receptores de transplante hepático e renal. A incidência varia de acordo com o órgão transplantado e o período de acompanhamento do paciente nos estudos, variando entre 2 e 53%<sup>33</sup>. Fabrizi *et al*<sup>34</sup> relataram incidência entre 7,9 e 50% em meta-análise para avaliar a relação entre anti-HCV positivo e *diabetes mellitus* pós-transplante. Foram revisados 10 estudos publicados, envolvendo 2.502 transplantados renais. A análise de regressão logística mostrou risco de 3,97 com 95% de intervalo de confiança ( $p < 0,0473$ ). Esta meta-análise demonstrou relação significativa e independente do estado anti-HCV positivo com o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante renal.

Muitos avanços foram obtidos em relação ao conhecimento do mecanismo diabetogênico do HCV em indivíduos não transplantados, porém o mecanismo de associação entre HCV e *diabetes mellitus* pós-transplante é desconhecido. Alguns autores sugerem que existe relação entre a evidência da lesão hepática e aumento de viremia no desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante. O *diabetes mellitus* pós-transplante tipica-



mente ocorre em receptores HCV positivo nos dois primeiros meses do transplante, tempo em que a viremia aumenta rapidamente em consequência das altas doses de medicamentos imunossupressores. Bloom e Lake<sup>7</sup> sugerem que existe relação direta entre a regulação hepática da glicose e a inibição pelo HCV do sinal de transdução da regulação da insulina. Os efeitos adversos do metabolismo da glicose decorrem da destruição dos hepatócitos nos pacientes com hepatite C. Estudos *in vitro* e *in vivo* suportam a existência de associação entre HCV e resistência à insulina, bem como disfunção nas células pancreáticas<sup>34</sup>.

O tratamento da hepatite C com interferon alfa resulta em melhora do controle glicêmico<sup>35</sup>. No entanto, o uso desse agente é relativamente contraindicado após o transplante devido ao risco de rejeição aguda<sup>3</sup>.

A relação entre HCV e *diabetes mellitus* pós-transplante é influenciada pela presença de fatores diabetogênicos adicionais. Alguns fatores incluem obesidade, idade, etnia (especialmente afro-americana e hispânica), síndrome metabólica e terapia imunossupressora (Fig. 76.1).

A síndrome metabólica, caracterizada por obesidade, dislipidemia, hipertensão, glicose de jejum alterada e resistência à insulina, é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e, em receptores de transplante renal, pode predispor a *diabetes mellitus* pós-transplante, disfunção do enxerto renal, inflamação sistêmica e doença cardiovascular. Apesar de as manifestações renais da hipertensão e da hiperglicemia estarem bem descritas na literatura, outros componentes da síndrome metabólica têm sido identificados como fatores de risco para a disfunção renal, incluindo a dislipidemia e a obesidade. A prevalência de síndrome metabólica aumenta no primeiro ano de transplante, junto com o aumento de peso e consequente obesidade. Ambos, obesidade e ganho de peso pós-transplante, têm sido associados com disfunção

do enxerto renal e perda do enxerto, apesar de os mecanismos ainda não estarem bem elucidados. Dois estudos retrospectivos têm associado a síndrome metabólica com o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante, bem como menor sobrevida do enxerto renal e menor sobrevida do paciente<sup>9</sup>.

A identificação da síndrome metabólica nos pacientes transplantados renais é de fundamental importância para otimizar o atendimento. Embora intervenções farmacológicas individuais, correntemente utilizadas, possam ser benéficas, é importante estimular a mudança do estilo de vida dos pacientes, com a prática de atividade física e dieta, para haver redução do peso, melhora do perfil lipídico e pressórico, atingir níveis normoglicêmicos, evitando assim o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante.

Outro importante fator de risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante são os episódios de rejeição aguda tratados com altas doses de corticosteroides, principalmente no primeiro ano pós-transplante. Sabe-se que os corticosteroides podem reduzir a sensibilidade periférica à insulina, o que pode ser fator para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante.

O citomegalovírus pode aumentar o risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante, porém os dados da literatura são escassos. Hjelmseth *et al*<sup>6</sup>, em um estudo desenhado para testar a hipótese de que infecção assintomática por citomegalovírus está associada com maior risco de *diabetes mellitus* pós-transplante, encontraram *odds ratio* (OR) = 4,00 (IC: 95% = 1,19-13,43, p = 0,025). O estudo citado anteriormente considerou apenas pacientes que receberam como imunossupressão ciclosporina, o que pode ter sido uma importante limitação.

Realizamos um estudo observacional, retrospectivo, de coorte, para avaliar incidência, fatores de risco e consequências do desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-

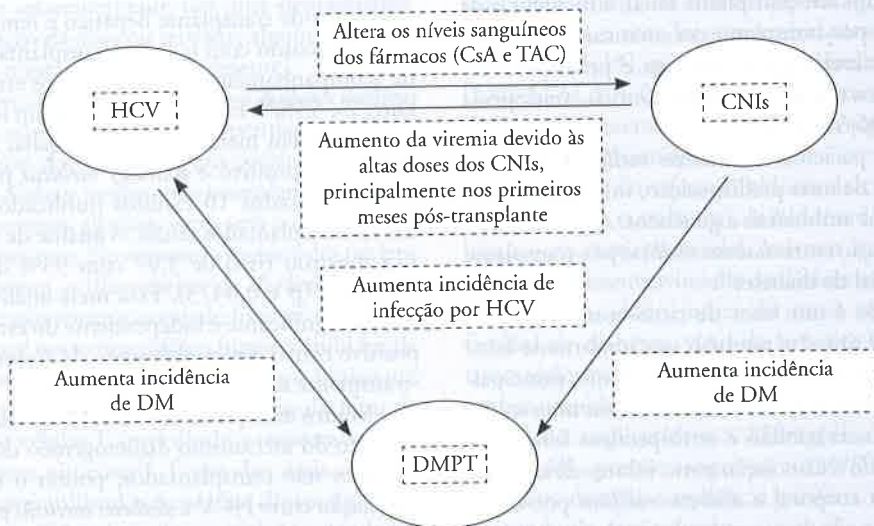


Figura 76.1 – Ilustração esquemática da relação entre o vírus da hepatite C, inibidores de calcineurina e *diabetes mellitus*<sup>7</sup>. CSA = ciclosporina A; TAC = tacrolimus; DM = *diabetes mellitus*; CNI = fármacos inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina A); DMPT = *diabetes mellitus* pós-transplante.

-transplante em pacientes que receberam o primeiro ou segundo transplante renal na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, entre janeiro de 2003 e março de 2007. O diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante foi realizado por meio dos critérios da Sociedade Americana de Diabete (ADA). Dos 718 transplantes renais ocorridos no período, 413 pacientes foram incluídos. Destes, 171 receberam inicialmente tacrolimus como terapia imunossupressora; 221, ciclosporina; e 21, sirolimus<sup>11</sup>.

*Diabetes mellitus* pós-transplante ocorreu em 20,6% dos pacientes da coorte (85/413). A mediana do tempo para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante foi de 54 dias (1,8 mês) (amplitude interquartil: 23-165). Este valor é consistente com a alta prevalência de *diabetes mellitus* pós-transplante nos primeiros meses, quando os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina e dos corticosteroides são mais altos, o que pode levar a uma toxicidade nas células pancreáticas e diminuir a síntese de insulina e/ou atuar na resistência periférica à insulina.

A tabela 76.1 apresenta a descrição dos pacientes da coorte de acordo com a presença ou ausência de *diabetes mellitus* pós-transplante.

Não foram observadas diferenças significativas para as variáveis cor do receptor, sexo, causa da insuficiência renal crônica (doença de base), uso de terapia de indução, doador vivo ou falecido e idade do doador e presença do vírus da hepatite C.

As incidências cumulativas de *diabetes mellitus* pós-transplante para os grupos de tratamento tacrolimus e ciclosporina A foram, respectivamente, de 26,9% e 14,7%. Por intenção de tratamento (tacrolimus *vs.* ciclosporina A), o risco do desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante entre os tratados com tacrolimus

em relação aos tratados com ciclosporina A foi HR = 1,563, (IC 95% = 1,008-2,425),  $p = 0,046$ . Na análise por protocolo, considerando os 186 pacientes que foram tratados com tacrolimus e 170 pacientes tratados com ciclosporina A, o resultado foi: HR = 2,033, (IC 95% = 1,257-3,288),  $p = 0,004$ . As análises por intenção de tratamento e por protocolo foram realizadas porque a conversão de imunossupressão pós-transplante é relativamente comum nos centros de transplantes por motivos variados (evento adverso, falta de eficácia, entre outros). Em nossa amostra, dos 413 pacientes estudados, 134 (32,4%) realizaram ao menos uma troca de imunossupressor durante o tempo de acompanhamento do estudo, dado condizente com a literatura (14-45%)<sup>36</sup>.

A média do índice de massa corporal (IMC) pré-transplante foi maior no grupo de pacientes que desenvolveu *diabetes mellitus* pós-transplante, 31,7% dos pacientes com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$  tiveram diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante *vs.* 15,9% dos pacientes com IMC  $< 25\text{kg/m}^2$  (Fig. 76.4). O risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante naqueles com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$  foi de 2,218, IC 95% = 1,441-3,414;  $p < 0,0001$  em relação àqueles com IMC menor (Fig. 76.2).

A média de idade no dia do transplante foi significativamente maior entre os pacientes que tiveram o desfecho *diabetes mellitus* pós-transplante. A incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante foi maior nos pacientes com idade superior a 40 anos (Fig. 76.3).

A sobrevida livre de diabete nos meses três e seis pós-transplante, para os grupos tacrolimus e ciclosporina A, foram, respectivamente, 81,7% e 91,8%; 78,5% e 88,8%,  $p = 0,003$ . Os resultados demonstram ser o tacrolimus mais diabetogênico, com diferença estatística significativa (Fig. 75.4).

Tabela 76.1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes que desenvolveram ou não *diabetes mellitus* pós-transplante.

Variável	DMPT (n = 85)	Ausência DMPT (n = 328)	p
Sexo masculino ( <i>vs.</i> feminino) (%)	49 (57,6)	181 (55,2%)	0,630
Cor negra ( <i>vs.</i> branca) (%)	14 (16,5)	31 (9,4%)	0,070
Idade (anos)	47,4 $\pm$ 9,6	41,0 $\pm$ 12,2	< 0,0001
IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) pré-transplante	24,9 $\pm$ 3,8	22,9 $\pm$ 3,7	< 0,0001
HCV positivo ( <i>vs.</i> HCV negativo) (%)	15 (17,6)	69 (21,0)	0,808
HBsAg positivo ( <i>vs.</i> HBsAg negativo) (%)	2 (2,4%)	7 (2,1%)	0,979
Doença de base (%)			0,503
Glomerulonefrite	23 (27,1)	115 (35,2)	
Hipertensão	22 (25,9)	67 (20,5)	
Rins policísticos	9 (10,6)	28 (8,6)	
Desconhecida	27 (31,8)	72 (22,0)	
Outra	4 (4,7)	45 (13,8)	
Uso de terapia de indução ( <i>vs.</i> não uso)	35 (41,2)	137 (41,8)	0,901
Doador vivo ( <i>vs.</i> falecido) (%)	30 (35,3)	132 (40,2)	0,434
Idade do doador (anos)	42,5 $\pm$ 14,5	41,0 $\pm$ 14,2	0,388

DMPT = *diabetes mellitus* pós-transplante; HCV = vírus da hepatite C; IMC = índice de massa corporal; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B.



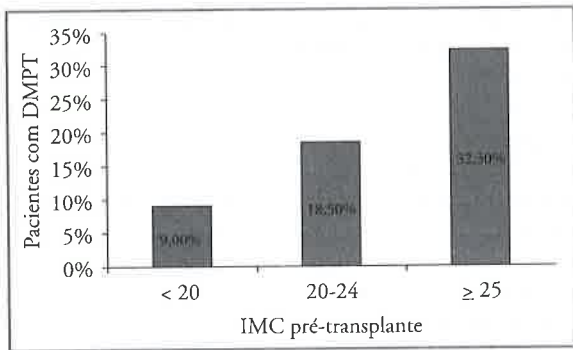


Figura 76.2 – Índice de massa corporal e *diabetes mellitus* pós-transplante (DMTP).

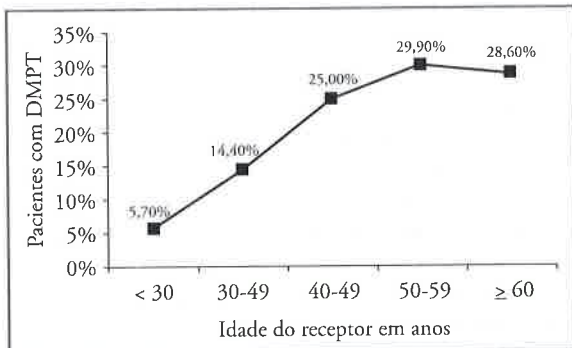


Figura 76.3 – Idade do receptor e *diabetes mellitus* pós-transplante (DMTP).

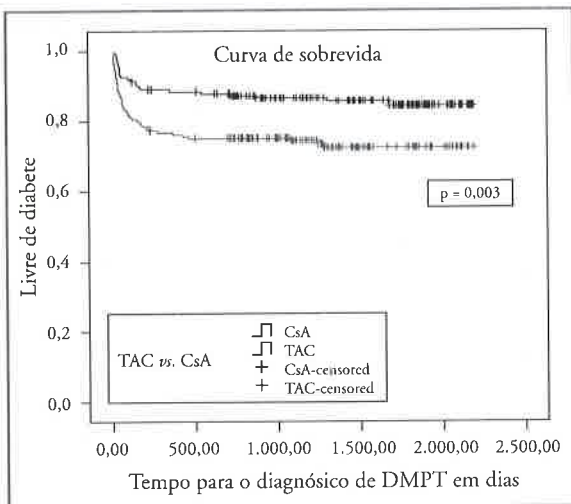


Figura 75.4 – Estimativas de Kaplan-Meier: risco para *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) em pacientes tratados com tacrolimus (TAC) vs. ciclosporina A (CsA). Análise por protocolo.

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos (presença ou ausência de *diabetes mellitus* pós-transplante) para as seguintes variáveis pós-transplante: creatinina sérica, níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina tacrolimus e ciclosporina A e presença de infecção ou doença por citomegalovírus.

Do total de 413 pacientes incluídos na coorte, 151 (37,2%) tiveram um ou mais episódios de rejeição aguda

e receberam tratamento com metilprednisolona, dose média de  $1.290 \pm 346$ mg. A mediana do tempo para o primeiro episódio de rejeição aguda foi de 13 dias (amplitude interquartil: 9-31). Foi avaliado o risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante entre os pacientes que tiveram pelo menos um episódio de rejeição aguda, sendo o risco entre estes pacientes maior do que aqueles que não tiveram nenhum episódios. HR = 1,726, (IC 95% = 1,123-2,655), p = 0,013.

Na análise univariada, usando a regressão de Cox tempo-dependente, para verificar os fatores de risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante, o uso de tacrolimus, presença de episódio de rejeição aguda, idade do receptor e IMC pré-transplante apresentaram diferença estatisticamente significativa. A análise multivariada mostrou que os quatro fatores clínicos apresentam associação independente com o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante (Tabela 76.2).

### CONSEQUÊNCIAS DO *DIABETES MELLITUS* PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Burroughs *et al*<sup>67</sup> estudaram as complicações associadas com o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante renal. Foram avaliados 21.489 pacientes transplantados renais primários em uso de inibidores de calcineurina por meio do *United States Renal Data System* (USRDS), de 1995 a 2001. Destes pacientes, 4.105 (19,1%) desenvolveram *diabetes mellitus* pós-transplante até o terceiro ano do transplante. Uma ou mais complicações do diabetes foram desenvolvidas em 2.393 pacientes com *diabetes mellitus* pós-transplante (58,3%). As complicações foram: cetoacidose (8,1%), hiperosmolaridade (3,2%), complicações renais (31,3%), complicações oftalmológicas (8,3%), complicações neurológicas (16,2%), alteração da circulação periférica (4,1%) e hipoglicemia/choque (7,3%). As complicações foram desenvolvidas com média de 500 a 600 dias após o diagnóstico do *diabetes mellitus*. Análise multivariada mostrou que idade, índice de massa corporal, raça afro-americana, infecção pelo vírus da hepatite C, hipertensão, causa da doença renal terminal, tempo de isquemia fria maior ou igual a 30 horas e uso de tacrolimus aumentam o risco das complicações. Os únicos fatores que podem ser modificados são o uso de tacrolimus e obesidade<sup>37</sup>.

Em análise realizada pelo *United Network for Organ Sharing* (UNOS), utilizando o registro de 85.502 transplantes renais entre 1988 e 1997, mais de 42% de todos os enxertos renais foram perdidos como resultado de morte com o enxerto renal funcionando, ou seja, morte em decorrência de outro fator que não complicação renal. Trinta e seis por cento dessas mortes foram em decorrência de doença cardiovascular, tornando essa a principal causa de morte com o enxerto renal funcionando, chamando a atenção a fatores que contribuem para doença aterosclerótica, por ser um determinante da longevidade dos enxertos renais<sup>38</sup>.



Tabela 76.2 – Fatores clínicos correlacionados com *diabetes mellitus* pós-transplante definidos pelos modelos de regressão de Cox.

Parâmetro clínico	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Idade ≥ 40 anos	2,833 (1,683-4,768)	< 0,0001	2,720 (1,562-4,734)	< 0,0001
IMC ≥ 25kg/m <sup>2</sup>	2,218 (1,441-3,414)	< 0,0001	1,907 (1,208-3,011)	0,006
TAC ( <i>vs.</i> CsA)*	1,563 (1,008-2,425)	0,046	1,697 (1,084-2,657)	0,021
Rejeição aguda	1,726 (1,123-2,655)	0,013	1,615 (1,027-2,542)	0,038

IMC = índice de massa corporal; TAC = tacrolimus; CsA = ciclosporina A; HR = .

\* Análise por intenção de tratamento.

Kasiske *et al*<sup>8</sup>, ao avaliarem 11.659 transplantes renais nos EUA, entre 1996 e 2000, observaram que o *diabetes mellitus* pós-transplante aumenta o risco de perda do enxerto ( $p < 0,0001$ ) e morte ( $p < 0,0001$ ).

Em termos econômicos, o *diabetes mellitus* pós-transplante pode incrementar os custos com o manejo e tratamento do paciente transplantado em US\$ 21.500 para cada novo diagnóstico de diabetes, em dois anos<sup>10</sup>.

Observações clínicas sugerem que o *diabetes mellitus* pós-transplante não é necessariamente permanente, como o *diabetes mellitus* tipo 2. Em alguns pacientes, pode-se observar que o *diabetes mellitus* pós-transplante se resolve em semanas ou meses, algumas vezes sem o uso de tratamento medicamentoso. No entanto, a maioria dos pacientes que apresentam o diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante não retorna ao estado livre de diabetes<sup>10</sup>.

No estudo realizado na Santa Casa de Porto Alegre<sup>11</sup>, dos 413 pacientes da coorte, 368 (89,1%) apresentam o enxerto funcionante. Dos 45 (10,9%) que perderam o enxerto renal, as causas foram: imunológica (14), infecciosa (1), recorrência da doença de base (3), óbito com enxerto funcionante (26) e outra (1).

O número de pacientes que desenvolveram *diabetes mellitus* pós-transplante e perderam o enxerto por qualquer causa foi 15 (17,6%), enquanto no grupo que não desenvolveu *diabetes mellitus* pós-transplante foi 30 (9,1%). Em três anos, a sobrevida do enxerto, ao comparar os pacientes com o diagnóstico de *diabetes mellitus* pós-transplante *vs.* ausência de diagnóstico, foi de 85,5% e 93,3%, respectivamente. A análise de sobrevivência mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos,  $p = 0,021$  (Fig. 76.5).

Vinte e seis pacientes foram a óbito, sendo as causas: infecciosa (15), cardiovascular (4), malignidade (4) e outras (3).

Dos 85 pacientes que desenvolveram *diabetes mellitus* pós-transplante, 10 foram a óbito (11,8%) comparado com 16/328 (4,9%) dos pacientes que não o desenvolveram. Em três anos, a sobrevida do paciente foi de 88,9% *vs.* 96,7%, respectivamente, nos grupos *diabetes mellitus* pós-transplante *vs.* ausência de diagnóstico,  $p = 0,017$  (Fig. 76.6).

Em resumo, *diabetes mellitus* pós-transplante é uma importante complicação e apresenta risco significativo para disfunção renal, perda do enxerto e mortalidade.

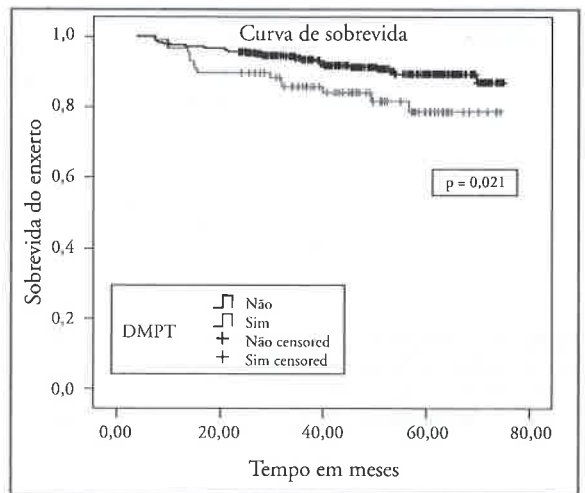


Figura 76.5 – Estimativas Kaplan-Meier: risco para perda do enxerto em pacientes que desenvolveram *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) e que não o desenvolveram.

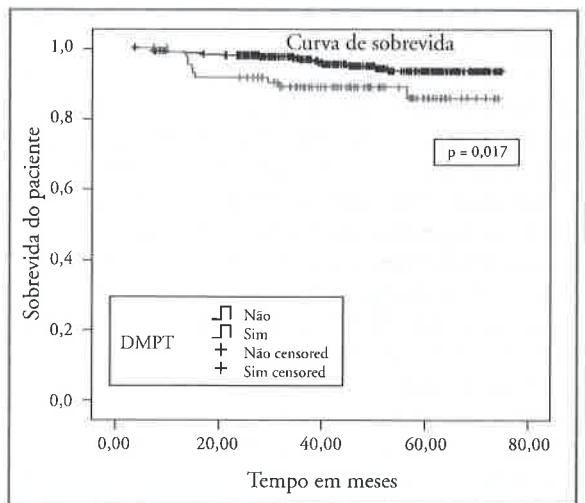
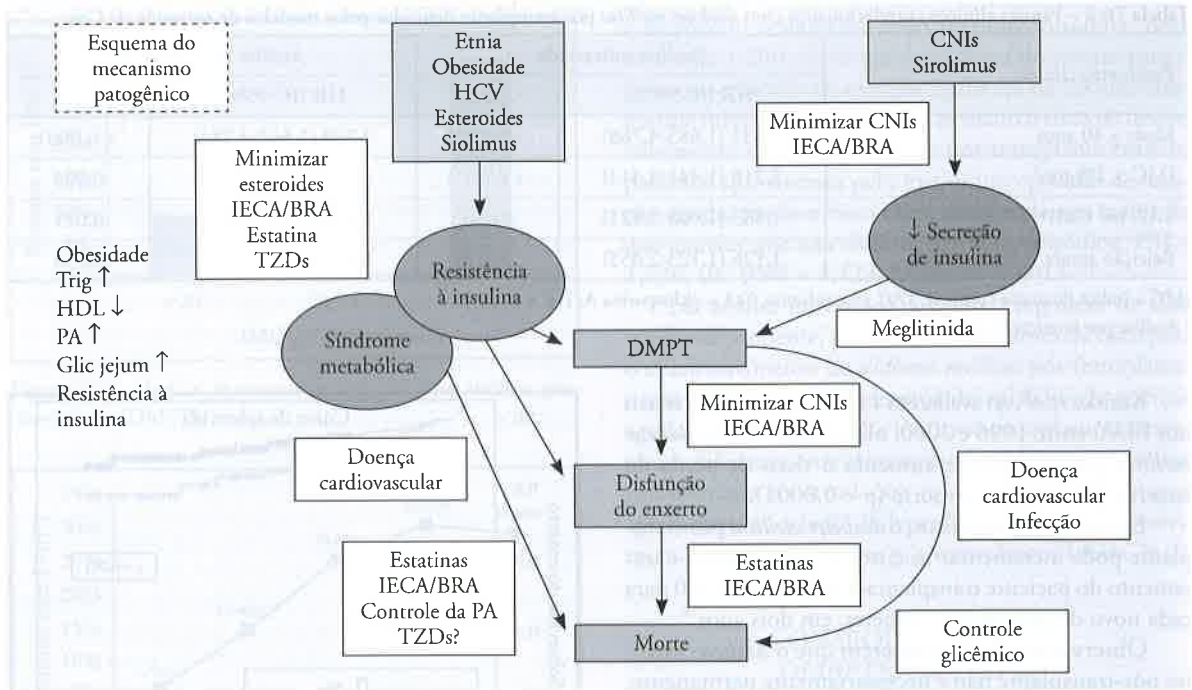


Figura 76.6 – Estimativas Kaplan-Meier: risco para óbito em pacientes que desenvolveram *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) e que não o desenvolveram.

A figura 76.7, adaptada de Crutchlow e Bloom<sup>9</sup>, ilustra o mecanismo patogênico do *diabetes mellitus* pós-transplante. Também estão representadas as potenciais intervenções terapêuticas que podem otimizar o tratamento.



**Figura 76.7** – Mecanismo patogênico que associa os fatores de risco para *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) com o aumento do risco de disfunção do enxerto renal e morte. HCV = vírus da hepatite C positiva; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA = inibidores do receptor da angiotensina II; CNIs = fármacos inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina A); TZDs = tiazolidinodionas; PA = pressão arterial; Trig = triglicérides; Glic = glicose.

## CONCLUSÃO

Reduzir a incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante e melhorar o controle glicêmico daqueles que desenvolveram o desfecho devem fazer parte da estratégia para reduzir eventos como perda do enxerto e morte.

A incidência de 20,6% de *diabetes mellitus* pós-transplante encontrada em nosso centro de transplantes foi alta e pode ser comparada com a incidência da população norte-americana. Os fatores de risco identificados foram: idade, IMC pré-transplante, uso de tacrolimus como medicamento imunossupressor e episódio (s) de rejeição aguda (exposição a altas doses de metilprednisolona). Não encontramos associação entre sorologia positiva para o vírus da hepatite C e o desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante.

Considerando o manejo do *diabetes mellitus* pós-transplante, após a identificação dos fatores de risco, o próximo passo deverá ser o desenvolvimento de estratégias para reduzir a incidência da doença. A combinação de corticoides e tacrolimus pode ter um efeito aditivo no desenvolvimento de *diabetes mellitus* pós-transplante e, por esse motivo, a retirada precoce ou a redução da dose do corticoide ou a utilização de doses mais baixas de tacrolimus podem ser benéficas.

Também o uso seletivo da ciclosporina A, em vez do tacrolimus, no grupo de pacientes com potenciais riscos identificados para diabetes, como, por exemplo, sobrepeso ou obesidade, idade avançada, história familiar de diabetes, glicemia de jejum alterada pré-transplante,

entre outros, pode ser uma estratégia importante para prevenir *diabetes mellitus* pós-transplante.

A individualização da terapia imunossupressora deve ser encorajada e o risco para *diabetes mellitus* pós-transplante contrabalançado com o de rejeição aguda. Fatores de risco cardiovascular também devem ser identificados e tratados intensivamente. As melhoras no manejo dos pacientes em risco para *diabetes mellitus* pós-transplante e naqueles em que a doença foi diagnosticada podem reduzir o número de perdas do enxerto ou morte.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-185.
2. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 583-595.
3. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 519-530.
4. Montori VM, Basu A, Erwin PJ *et al.* Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-592.
5. Roland M, Gataut P, Doute C *et al.* Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 523-530.
6. Bloom RD, Rao V, Weng F *et al.* Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patient on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1374-1380.

7. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transpl* 2006; 6: 2232-2237.
8. Hjeltnes J, Sagedal S, Hartmann A *et al*. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004; 47: 1550-1556.
9. Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 343-355.
10. Chow KM, Tao Li PK. New-onset diabetes after transplantation: review-article. *Nephrology* 2008; 13: 737-744.
11. Gnatta D. *Uso de tacrolimo no desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal*. Dissertação de Mestrado. UFRGS: Porto Alegre, 2009.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: S55-S60.
13. Cosio FG, Kudva Y, Velda VD *et al*. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 67: 2415-2421.
14. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplante no tratamento da insuficiência renal. In Morris PJ (ed). *Kidney Transplantation Principles and Practice*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 2001, pp 1657-1663.
15. Garcia VD, Filho MA, Pestana JOM. Protocolos de imunossupressão. In Garcia VD, Filho MA, Neumann J, Pestana JOM. *Transplante de Órgãos e Tecidos*, 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006, pp 268-292.
16. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E *et al*. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcomes with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506-1514.
17. Hjeltnes J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation. *Diabetes Care* 2001; 24: 2121-2126.
18. Tamura K, Fujimora T, Tsutsumi T *et al*. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995; 59: 1606-1613.
19. 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.
20. Van Hooff JP, Christiaans MHL, Van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: vi18-vi12.
21. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA *et al*. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
22. Cosio FG, Pesavento TE, Kin S *et al*. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59: 732-737.
23. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z *et al*. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51: 343-347.
24. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J *et al*. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transpl* 2003; 3: 590-598.
25. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 65: 515-523.
26. Hammon RE, Lachin JM, Walker EA. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes prevention program research group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
27. Knowler WC, Barret-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.
28. Lecube A, Hernández C, Genesà J *et al*. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004; 27: 1171-1175.
29. Baid S, Toloff-Rubin N, Farrell ML *et al*. Tacrolimus-associated posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients: role of hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2002; 34: 1771-1773.
30. Finni PES, Souza ERM, Rioja S *et al*. In hepatitis C a risk factor to posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in patients using tacrolimus? *Transplant Proc* 2004; 36: 884-885.
31. Gentil MA, López M, González-Roncero F *et al*. Hepatitis C and the incidence of diabetes mellitus after renal transplant: influence of new immunosuppression protocols. *Transplant Proc* 2003; 35: 1748-1750.
32. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Impact of hepatitis C virus infection on patient and graft survival in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 499-501.
33. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus. *Transplantation* 2003; 75: SS3-SS24.
34. Fabrizi F, Martin P, Dixit V *et al*. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transpl* 2005; 5: 2433-2440.
35. Konrad T, Vicini P, Zeuzem S *et al*. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non-diabetic patients with HCV-induced liver disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 343-349.
36. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE *et al*. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transpl* 2008; 8: 1871-1877.
37. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S *et al*. Diabetes complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1027-1034.
38. Bäckman LA. Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: vi13-vi16.



**Hipertensão Arterial**



## O AMBIENTE PERINATAL NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Edson Nogueira Alves Rodrigues Júnior

Edson Nogueira Alves Rodrigues

Michella Soares Coelho



### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é sabidamente um problema de saúde pública em âmbito nacional e mundial. Trata-se também de um problema econômico, tendo em vista os custos médicos e sociais elevados decorrentes de suas complicações, tais como acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, entre outras.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as complicações cardiovasculares decorrentes da hipertensão arterial, diabetes e obesidade são as principais causas de morte no mundo. Estima-se que em 2004 a mortalidade mundial por causas cardiovasculares tenha sido de 17,1 milhões de pessoas e a previsão para 2030 será de 23,6 milhões de mortes<sup>1</sup>.

Embora o valor máximo da pressão arterial sistólica e diastólica considerados seguros sofram constante reavaliação por parte de comissões nacionais e internacionais, uma meta-análise publicada em 2003, por Lewington *et al*<sup>2</sup> verificou que, a partir da quarta década de vida até a velhice, a mortalidade global e por doenças cardiovasculares aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75mmHg.

Há mais de um século, vários pesquisadores têm-se ocupado em entender a patogênese da hipertensão arterial primária. Recentemente, o papel do ambiente perinatal no desenvolvimento dessa doença tem recebido mais atenção desde o final da década de 1980. Uma das primeiras evidências que demonstraram associação entre alterações no ambiente perinatal e doenças na vida adulta foi o estudo publicado por Barker *et al* em 1989. Estes autores analisaram registros de homens nascidos em Hertfordshire, Reino Unido, de 1911 a 1930, e verifica-

ram que aqueles que tinham menor peso corporal ao nascimento e no primeiro ano de vida apresentaram maior mortalidade por doença coronariana<sup>3</sup>.

Posteriormente, estudos mostraram a associação de outras doenças com baixo peso ao nascimento, tais como obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial<sup>4</sup>, até que, em 1992, Hales e Barker estabeleceram uma hipótese para explicar os resultados observados com base no mecanismo chamado *thrifty phenotype* (fenótipo da economia). Foi postulado que a desnutrição fetal decorrente da desnutrição materna seria a responsável por mudanças permanentes na estrutura e função de certos órgãos e tecidos. O momento e a natureza precisa da deficiência determinariam as características metabólicas e funcionais da então chamada "programação fetal", responsável por doenças observadas durante o crescimento e na vida adulta<sup>5</sup>.

### IMPORTÂNCIA DO BAIXO PESO AO NASCIMENTO E O FENÔMENO DA PROGRAMAÇÃO FETAL NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

Um dos primeiros estudos a avaliar o papel do ambiente perinatal e sua associação com níveis pressóricos na vida adulta foi publicado por Barker *et al* em 1990. Estes autores analisaram os registros de nascimento de 236 homens e 213 mulheres com idade média de 50 anos, residentes em Lancashire, Reino Unido. Estes indivíduos foram avaliados na vida adulta com relação a diversos parâmetros, como pressão arterial, índice de massa corporal e hábitos como tabagismo e etilismo. Os autores observaram que a pressão arterial sistólica e diastólica era maior nos indivíduos que apresentaram a combinação

de menor peso corporal ao nascimento e maior placenta. Os autores sugeriram que a discordância observada entre o tamanho do feto e da placenta poderia ser explicada por uma adaptação da circulação fetal diante da desnutrição materna, com redistribuição do débito cardíaco do feto para órgãos “mais nobres” como o cérebro e consequente menor crescimento fetal e baixo peso ao nascimento. Estas adaptações circulatórias no feto poderiam ocasionar uma alteração estrutural dos vasos durante a infância e posterior hipertensão arterial na vida adulta.

Mais tarde, Eriksson *et al*<sup>6</sup>, analisando 7.086 homens e mulheres adultos nascidos em Helsinki, Finlândia, entre os quais 1.958 eram hipertensos, verificaram que a incidência cumulativa\* de hipertensão arterial aumentava à medida que o peso corporal, a estatura e o índice ponderal ao nascimento diminuíam. O mesmo ocorria quando a relação entre peso placentário e peso corporal ao nascimento diminuíam, corroborando com os dados previamente observados por Barker *et al* em 1990. Outro achado interessante destes autores foi que os indivíduos que desenvolveram hipertensão na vida adulta eram mais altos e com maior peso corporal entre os 7 e 15 anos de idade, quando comparados com aqueles que não desenvolveram hipertensão, sugerindo que este fenômeno, denominado *catch-up growth* (crescimento acelerado), somado ao baixo peso ao nascimento, pode estar envolvido na patogênese da hipertensão.

Estudos em humanos realizados em outras populações confirmaram a associação de baixo peso ao nascimento com maior pressão arterial, tanto em crianças quanto em adultos, e que o ganho de peso que ocorre durante a infância atua como fator aditivo na gênese da hipertensão<sup>8,9</sup>.

Em um recente estudo que avaliou 739 crianças brasileiras de ambos os sexos com idade entre 6 e 10 anos, verificou-se que a pressão arterial sistólica e diastólica foi maior nas crianças do quartil de menor peso corporal ao nascimento quando comparadas com as crianças dos outros três quartis, mesmo depois de ajustado para gênero, prematuridade e índice de massa corpórea atual. Outro resultado interessante observado pelos autores foi que o risco de desenvolver pressão arterial elevada foi cinco vezes maior nas crianças obesas no momento do estudo e com baixo peso corporal ao nascimento. Os autores concluíram que a hipertensão arterial é fruto, pelo menos em parte, de programação durante a vida fetal e que o crescimento acelerado durante a infância atua como fator aditivo<sup>10</sup>.

Apesar de os vários estudos clínicos fornecerem suporte à teoria da programação fetal e à associação entre baixo peso ao nascimento e maior pressão arterial durante o crescimento e vida adulta, outros autores obtiveram resultados conflitantes.

Em 2007 foi publicado um estudo prospectivo que acompanhou 250 crianças de ambos os gêneros desde o nascimento até a idade de 11 a 14 anos. Não foi evidenciada, ainda que a análise estatística não tenha considerado ajuste para peso corporal ou índice de massa corporal, correlação negativa entre peso corporal e estatura ao nascimento e pressão arterial sistólica ou diastólica ao final do estudo. Foi observada correlação positiva entre peso corporal ao nascimento e pressão arterial diastólica medida nas crianças entre 11 e 14 anos<sup>11</sup>.

Outro estudo avaliou 29.710 crianças norte-americanas ao nascimento, no quarto mês e no primeiro, quarto e sétimo ano de vida. Os autores observaram correlação positiva entre peso corporal ao nascimento e pressão arterial sistólica, diastólica e pressão de pulso quando ajustados para raça e velocidade de desenvolvimento ponderal pós-natal<sup>12</sup>.

Além dos diversos estudos realizados em diferentes populações humanas, vários estudos experimentais foram realizados com a finalidade de avaliar o fenômeno da programação fetal de hipertensão arterial na idade adulta e sua relação com o baixo peso ao nascimento.

Em estudo publicado por Woodall *et al*,<sup>13</sup> o peso corporal ao nascimento foi menor e a pressão arterial sistólica foi maior na trigésima semana de idade tanto em machos quanto em fêmeas de proles de ratas Wistar com desnutrição proteico-calórica (30% da quantidade normal de ração) quando comparadas com proles de mães do grupo controle. Outra observação feita no mesmo estudo foi que as proles de mães desnutridas recuperaram o peso corporal entre a 12<sup>a</sup> e 30<sup>a</sup> semana de idade, em comparação com as proles do grupo controle, confirmando o fenômeno de crescimento acelerado descrito nos estudos clínicos previamente comentados.

Em modelo restrição de crescimento intrauterino por diminuição proteica isolada, a pressão arterial sistólica foi maior em proles com nove semanas de idade de mães alimentadas com dietas hipoproteicas de diferentes concentrações (12, 9 e 6% de proteínas) quando comparadas com as proles de mães do grupo controle (18% de proteínas). A pressão arterial sistólica foi inversamente relacionada ao grau de restrição proteica materna<sup>14</sup>.

A privação intensa de sódio (0,03%)<sup>15</sup>, a administração de dexametasona<sup>16</sup> e a diminuição cirúrgica do fluxo sanguíneo uteroplacentário<sup>17</sup>, quando realizadas na terceira semana de gestação de ratas, também são modelos de restrição de crescimento intrauterino gerando proles com baixo peso ao nascimento e maior pressão arterial em fases posteriores da vida.

Os resultados de associação de baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta obtidos em estudos realizados em modelos experimentais também não são totalmente concordantes. Em um estudo realizado em nosso laboratório por Vidonho *et al*<sup>18</sup>, avaliando as proles de ratas Wistar alimentadas com dieta hipo, normo ou hipersódica durante todo período da gestação e lactação, verificou-se que o peso corporal ao nascimento foi menor nas proles de mães alimentadas com dieta

\* Incidência cumulativa: é a proporção que representa uma estimativa de risco de desenvolvimento de uma doença ou agravamento em uma população durante intervalo de tempo determinado<sup>7</sup>.



hipossódica quando comparadas com as proles dos outros dois grupos maternos. Contudo, na 12ª semana de vida, a pressão arterial foi maior nas proles de mães alimentadas com dieta hipersódica e menor nas proles de mães alimentadas com dieta hipossódica, tanto em machos quanto em fêmeas. Os resultados deste estudo ilustram o fenômeno da programação fetal, porém dissociam o baixo peso ao nascimento do desenvolvimento de hipertensão na vida adulta.

Embora existam vários estudos confirmando associação entre baixo peso corporal ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta, não há evidência suficiente para estabelecer uma relação de causa e efeito entre os eventos. Conforme observado em nosso laboratório, a programação fetal/neonatal da hipertensão arterial pode ser um fenômeno independente do baixo peso corporal ao nascimento, sugerindo que, pelo menos em algumas situações, as alterações fetais que geram o baixo peso sejam distintas das alterações responsáveis pela programação da hipertensão arterial. Dessa maneira, o peso corporal ao nascimento pode ser apenas um marcador do estado de saúde do feto, refletindo as condições do ambiente intrauterino.

Nos tópicos seguintes, discutiremos alguns dos mecanismos que podem estar envolvidos na gênese da hipertensão arterial relacionada à programação fetal.

### O PAPEL DO RIM

Conforme proposto por Guyton *et al*<sup>19</sup> em 1972, baseados em diversos estudos experimentais e observações clínicas, os rins teriam um papel preponderante na regu-

lação a longo prazo da pressão arterial e no processo de desenvolvimento e manutenção da hipertensão por meio da regulação do volume intravascular.

O mecanismo renal apontado por Guyton *et al* recebeu o nome de natriurese pressórica. Esse fenômeno refere-se ao aumento da excreção renal de sódio e água em resposta a uma elevação da pressão de perfusão renal. A maior excreção renal de sódio e água leva à depleção do volume intravascular, restabelecendo a pressão arterial inicial. Vários sistemas neuro-humorais, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, são acionados durante o fenômeno de natriurese pressórica atuando juntamente com este, aumentando ou diminuindo a excreção renal de sódio e água. A natriurese pressórica é um sistema de ganho infinito. Dessa forma, não é possível um aumento sustentado na pressão arterial, a não ser que ocorra alteração funcional renal com mudança da curva de natriurese pressórica para a pressão arterial maior (Fig. 77.1)<sup>20</sup>. Dentre as alterações responsáveis por mudança na curva de natriurese pressórica podemos citar aumento na resistência dos vasos pré-glomerulares, reabsorção tubular aumentada de sódio, diminuição do número de néfrons, redução no coeficiente de ultrafiltração capilar glomerular ou combinação dessas alterações<sup>21</sup>.

Com base na teoria de Guyton acerca do mecanismo renal na gênese da hipertensão arterial e em estudos clínicos e experimentais sugerindo associação entre baixo peso corporal ao nascimento e maior pressão arterial na vida adulta, Brenner *et al*<sup>22,23</sup>, ao final dos anos 1980 e início dos anos 1990, propuseram que a hipertensão arterial essencial teria sua origem durante o desenvolvimento fetal e seria decorrente de uma diminuição na

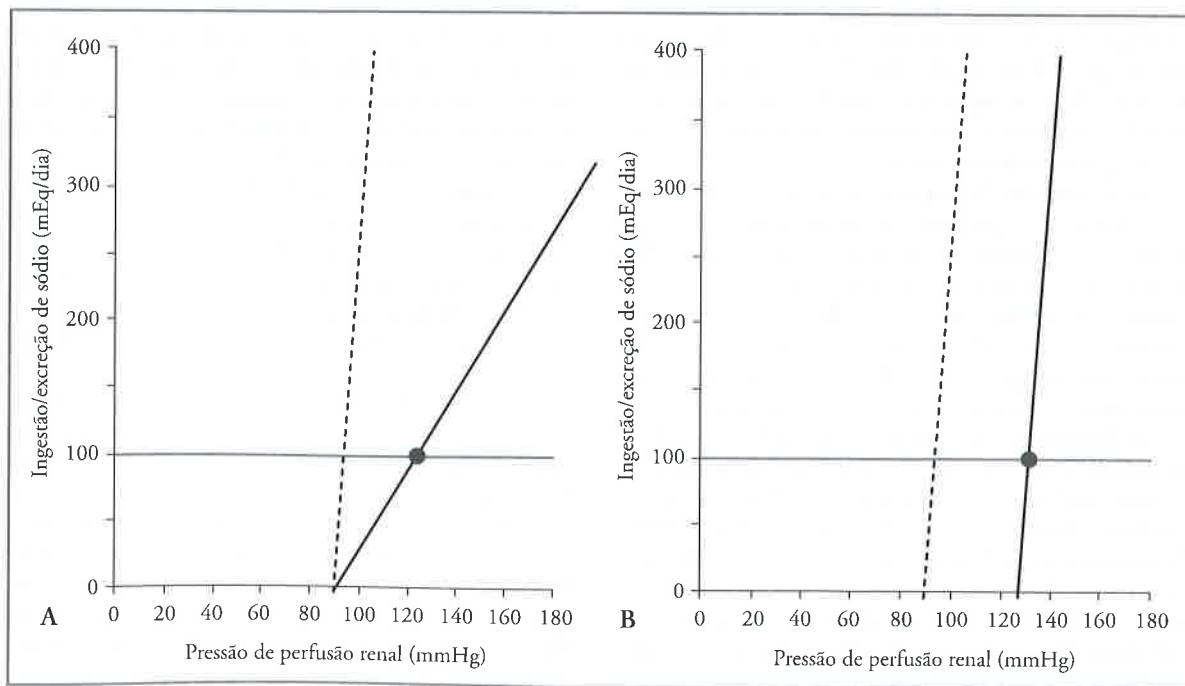


Figura 77.1 – Duas maneiras de se alterar a natriurese pressórica e provocar hipertensão arterial. A) diminuindo a declividade da linha de natriurese pressórica. Neste caso temos hipertensão sal-sensível. B) deslocando a linha de natriurese pressórica para a direita, mantendo inalterada sua declividade. As linhas pontilhadas indicam a curva de natriurese pressórica normal<sup>20</sup>.

superfície de ultrafiltração glomerular devido ao menor número de glomérulos ou alteração na área de superfície de ultrafiltração por glomérulo. Essa oligonefropatia estaria associada ao baixo peso corporal ao nascimento decorrente de restrição no crescimento intrauterino ou prematuridade. A consequência desta alteração seria diminuição da capacidade de excreção renal de sódio com deslocamento da curva de natriurese pressórica gerando um quadro de hipertensão arterial. A hipertensão sistêmica e glomerular decorrente das alterações renais geradas na vida intrauterina pode agravar e perpetuar a lesão renal.

Vários estudos foram realizados para confirmar a hipótese de Brenner *et al.* Dois desses, publicados recentemente, avaliaram as alterações renais precoces e tardias nas proles de ratas Wistar com baixo peso ao nascimento em decorrência de desnutrição proteica materna durante a gestação e início da lactação. Estes experimentos mostraram menor relação entre glomérulos maduros e imaturos ao nascimento e menor número total de glomérulos ao nascimento e após desmame nas proles de mães desnutridas quando comparadas com proles de mães do grupo controle. Na prole adulta de mães desnutridas, a pressão arterial sistólica foi maior e o número de glomérulos continuou menor. Neste mesmo grupo foi observado um espessamento da membrana basal glomerular e fusão dos pedicelos podocitários<sup>24,25</sup>.

Woods *et al.*<sup>6</sup>, utilizando também o modelo de baixo peso ao nascimento por restrição proteica durante a gestação em ratas Sprague-Dawley, confirmaram resultados anteriormente descritos, tais como imaturidade renal na prole ao nascimento e menor número de glomérulos nas proles adultas. Outros achados importantes destes pesquisadores foram redução de 15 a 25% na taxa de filtração glomerular, maior pressão arterial média em condições basais e incremento significativo da pressão arterial após sobrecarga de sal na dieta por duas semanas na prole adulta de mães do grupo de restrição proteica quando comparados com as proles adultas de mães que receberam dieta normoproteica.

A angiotensina II, por meio de sua ação proliferativa, via receptor AT<sub>1</sub>, é de suma importância no processo de nefrogênese, atuando principalmente na formação dos vasos renais<sup>26</sup>. Dessa forma, a diminuição do conteúdo de angiotensina II observada no tecido renal de ratos recém-nascidos de mães submetidas à desnutrição proteica durante a gestação pode ser um fator responsável pelas alterações renais e pressóricas observadas neste modelo<sup>28</sup>.

A hipótese de Brenner também tem sido avaliada recentemente por estudos clínicos. Um deles avaliou 50 crianças saudáveis com idade entre 7 e 15 anos, nascidas em Berna, Suíça, de outubro de 1991 a janeiro de 1998. As crianças foram divididas em dois grupos, conforme o peso corporal ao nascimento: < 2.500g (grupo de baixo peso – incluía crianças prematuras e com idade gestacional adequada; n = 35) e > 2.500g (grupo de peso adequado; n = 15). O índice de massa corporal, pressão arterial, sensibilidade da pressão arterial diante da sobrecarga de sal na dieta por sete dias (apenas nas crianças do grupo de baixo peso ao nascimento), filtração glomerular

(estimado pela fórmula de Schwartz e medida pela coleta de urina em 24 horas), comprimento e volume renal foram avaliados nas crianças no momento do estudo. Os principais resultados foram maior pressão arterial sistólica e menor filtração glomerular nas crianças do grupo de baixo peso ao nascimento, quando comparadas com crianças do grupo de peso adequado, comprimento e volume renal abaixo dos valores de normalidade nas crianças do grupo de baixo peso ao nascimento. As crianças que preencheram os critérios para serem consideradas sensíveis ao sal apresentaram menor filtração glomerular e menor comprimento renal quando comparadas às crianças classificadas como resistentes ao sal. Também foi observada correlação inversa entre o grau de sensibilidade ao sal e comprimento e volume renal<sup>29</sup>.

Franco *et al.*<sup>60</sup> publicaram em 2008 um estudo clínico que incluiu 71 crianças de 8 a 13 anos de idade provenientes da cidade de São Paulo, Brasil. Todas as crianças haviam nascido com idade gestacional normal (entre 38 e 42 semanas). Foram separadas em quartis de peso corporal ao nascimento e avaliadas na idade atual quanto à função renal (creatinina e cistatina C), pressão arterial, índice de massa corporal, entre outras variáveis. Os pesquisadores verificaram correlação significativa entre os quartis de peso corporal ao nascimento e a função renal avaliada pela cistatina C. Outro resultado interessante observado neste mesmo estudo foi uma correlação inversa entre pressão arterial sistólica e peso corporal ao nascimento. Em análise de covariância ajustada para idade, sexo, índice de massa corporal e pressão arterial sistólica, a cistatina C plasmática foi maior e a taxa de filtração glomerular estimada foi menor nas crianças de menor quartil de peso corporal ao nascimento quando comparadas com as crianças do maior quartil. Estes resultados observados a partir da análise da cistatina C não foram reproduzidos quando foi utilizada a creatinina sérica como marcador de função renal, provavelmente refletindo a maior sensibilidade da cistatina c como indicador de disfunção renal.

O conjunto dos resultados dos estudos apresentados até o momento indica associação entre eventos que ocorrem durante o desenvolvimento fetal e baixo peso ao nascimento com maior suscetibilidade de comprometimento da filtração glomerular em fases precoces da vida e que cursam posteriormente com o aumento da pressão arterial.

Embora a diminuição da filtração glomerular em fases precoces da vida tenha seu papel estabelecido na gênese da hipertensão arterial essencial, outros mecanismos de origem renal também estão envolvidos neste processo.

Manning *et al.*<sup>61</sup> observaram maior expressão proteica e gênica de alguns transportadores de sódio da membrana apical tubular em prole de ratas Sprague-Dawley submetidas à restrição proteica durante a gestação. Estas alterações foram verificadas na prole de quatro semanas de idade precedendo a ocorrência de hipertensão já anteriormente descrita neste modelo experimental.

A expressão gênica da enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase-2 está reduzida no rim destes animais. Esta

enzima é responsável pela inativação do cortisol em tecidos que possuem receptores mineralocorticoides, impedindo que este hormônio atue sobre estes receptores. Portanto, a menor atividade dessa enzima estaria relacionada à maior reabsorção tubular de sódio. A expressão gênica e proteica dos receptores de glicocorticoides e a expressão gênica de subunidades da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  corticosteroide-responsiva foi maior no rim de proles do modelo de restrição proteica materna. A importância destes receptores renais na hipertensão arterial reside em sua capacidade de estimular a síntese da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  corticosteroide-responsiva, que gera um gradiente de sódio transtubular importante na reabsorção renal deste cátion<sup>32</sup>.

Processos inflamatórios e estresse oxidativo aumentados nos rins de proles de mães alimentadas com restrição proteica durante a gestação também têm sido implicados na gênese da hipertensão arterial neste modelo de programação fetal. O uso de tempol (agente antioxidante) ou micofenolato de mofetila (agente imunossupressor) durante a fase pré-hipertensiva previne a elevação da pressão arterial observada nestes animais<sup>33</sup>.

As alterações do sistema renina-angiotensina intrarrenal também estão envolvidas na hipertensão arterial em modelos de programação fetal. Como já referido anteriormente, a angiotensina II, atuando por meio de seus receptores  $\text{AT}_1$ , tem importante papel no processo de nefrogênese, sendo que sua diminuição, neste período crucial, é responsável pelo menor número de néfrons observado nas proles adultas do modelo experimental de hipertensão arterial por restrição proteica materna<sup>28</sup>.

Contudo, se as modificações no sistema renina-angiotensina intrarrenal observadas durante fases posteriores do crescimento nas proles de mães alimentadas com restrição proteica durante a gestação estão envolvidas na gênese da hipertensão arterial, ainda é controverso<sup>34,35</sup>.

Em nosso laboratório, da Silva *et al*<sup>6</sup> observaram maior conteúdo de angiotensina II nos glomérulos das proles adultas hipertensas de ratas Wistar alimentadas com sobrecarga de cloreto de sódio durante a gestação e a lactação. Embora este resultado indique uma alteração do sistema renina-angiotensina intrarrenal neste modelo, não é possível afirmar que esta seja a causa da maior pressão arterial nestes animais. A avaliação do conteúdo de angiotensina II intrarrenal previamente ao desenvolvimento da hipertensão arterial nestes ratos é de fundamental importância para a interpretação correta deste resultado.

## MECANISMOS EXTRARRENIAIS

### FUNÇÃO VASCULAR

Alterações na função vascular acompanham a maioria dos modelos animais de hipertensão arterial. Como estas alterações podem ser consequência da hipertensão, torna-se difícil atribuir à disfunção vascular um papel primário na gênese da hipertensão arterial. De qualquer forma, a disfunção vascular pode gerar aumento na resistência vascular, contribuindo para um incremento na pressão arterial<sup>37,38</sup>.

Vários estudos clínicos detectaram alterações vasculares em indivíduos de diversas idades com história de baixo peso ao nascimento. Goh *et al*<sup>9</sup> observaram alterações na reatividade microvascular em crianças de três meses de idade que tiveram baixo peso ao nascimento de gestações a termo. Em estudo realizado em crianças de 9 anos de idade, a vasodilatação dependente do endotélio foi menor no grupo de baixo peso ao nascimento e evidenciada uma correlação negativa entre o peso corporal ao nascimento e a rigidez da parede da artéria carótida, embora não tenha sido demonstrada diferença na pressão arterial entre os grupos<sup>40</sup>. A vasodilatação dependente do endotélio também foi avaliada em crianças brasileiras entre 8 e 13 anos de idade, sendo verificado que, embora houvesse correlação negativa entre peso corporal ao nascimento e pressão arterial e correlação positiva entre peso corporal ao nascimento e grau de vasodilatação dependente do endotélio, não houve significância quando avaliada possível correlação entre pressão arterial e grau de vasodilatação dependente do endotélio<sup>8</sup>.

Assim como em modelos experimentais, os estudos clínicos também mostraram a repercussão do ambiente intrauterino na função vascular. Contudo, ainda não está claro se as alterações funcionais vasculares têm um papel primário ou são consequência da elevação da pressão arterial.

## SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO

O sistema nervoso central, particularmente por meio de vias angiotensinérgicas existentes no bulbo, desempenha importante papel na regulação da pressão arterial em condições normais e patológicas<sup>41</sup>.

Estudos realizados em ovelhas mostraram que os fetos e as proles adultas de mães expostas à infusão por via intravenosa de dexametasona por 48 horas no início da gestação exibem maior expressão gênica do receptor  $\text{AT}_1$  no bulbo. Estas mesmas proles apresentam maior pressão arterial na vida adulta quando comparadas com as proles de mães do grupo controle tratadas com infusão de salina no início da gestação<sup>42</sup>. Em publicação posterior, este mesmo grupo estudou o envolvimento funcional das alterações na expressão gênica do receptor  $\text{AT}_1$  no bulbo e observou que proles de mães tratadas com dexametasona no início da gestação apresentavam maior incremento da pressão arterial e da frequência cardíaca quando recebiam infusão intracerebroventricular de angiotensina II quando comparadas com proles do grupo controle. Estes pesquisadores também verificaram que quando estes animais eram tratados com infusão intracerebroventricular de bloqueador do receptor  $\text{AT}_1$  exibiam diminuição da frequência e do débito cardíacos. A conclusão do grupo foi de que a expressão gênica aumentada do receptor  $\text{AT}_1$  no tronco cerebral de proles de mães tratadas com dexametasona no início da gestação está associada com o tônus vasomotor simpático aumentado em situação basal e em resposta à infusão de angiotensina II exógena<sup>43</sup>.



O sistema nervoso simpático periférico renal é de grande importância na geração de hipertensão arterial, conforme verificado em estudo utilizando modelo de baixo peso ao nascimento por restrição de fluxo sanguíneo uteroplacentário. Os animais que foram submetidos à desnervação do simpático renal em período anterior ao desenvolvimento da hipertensão arterial não apresentaram posterior elevação da pressão arterial<sup>44</sup>.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA SISTÊMICO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona sistêmico e sua relação com a gênese da hipertensão arterial em modelos experimentais de programação fetal é assunto controverso<sup>38</sup>.

Alguns estudos realizados em nosso laboratório avaliaram o comportamento deste sistema no modelo experimental de hipertensão arterial em proles adultas de ratas Wistar alimentadas com sobrecarga de cloreto de sódio durante o período perinatal. Da Silva *et al*<sup>66</sup> verificaram que as proles adultas hipertensas de mães alimentadas com dieta hipersódica a partir da terceira semana de idade até o final da lactação não modulavam a atividade de renina plasmática após variações no consumo de sal dietético. Em um estudo em andamento no laboratório foi observado que as proles adultas de mães alimentadas com dieta hipersódica apenas durante a gestação não apresentam diferença na pressão arterial quando comparadas com as proles do grupo controle, conforme já descrito por outros autores<sup>45</sup>. Contudo, as fêmeas destas proles desenvolvem maior pressão arterial após sobrecarga crônica de sal na dieta durante a vida adulta, quando comparadas com as proles de mães alimentadas com dieta normossódica no mesmo período e que também foram submetidas à sobrecarga crônica de sal na vida adulta. Outro achado interessante nestas proles foi a ausência de modulação da aldosterona plasmática após a sobrecarga crônica de sal na dieta, discordante da modulação adequada da atividade de renina plasmática (dados não publicados). Mais estudos ainda são necessários para averiguar se há associação causal entre a não modulação da aldosterona sérica diante da sobrecarga de sal na dieta e o aumento da pressão arterial nessas proles.

Em um recente estudo clínico, indivíduos entre 67 e 78 anos de idade foram submetidos à coleta de sangue para a dosagem de aldosterona após teste de supressão e estimulação da suprarrenal com dexametasona e hormônio adrenocorticotrópico, respectivamente. Foi verificado que maiores níveis plasmáticos de aldosterona estavam correlacionados com maior pressão arterial na idade atual e menor peso corporal ao nascimento, sugerindo que possa haver relação entre os níveis de mineralocorticoide e pressão arterial em indivíduos cuja programação fetal foi modificada por diversos estímulos<sup>46</sup>.

#### ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS

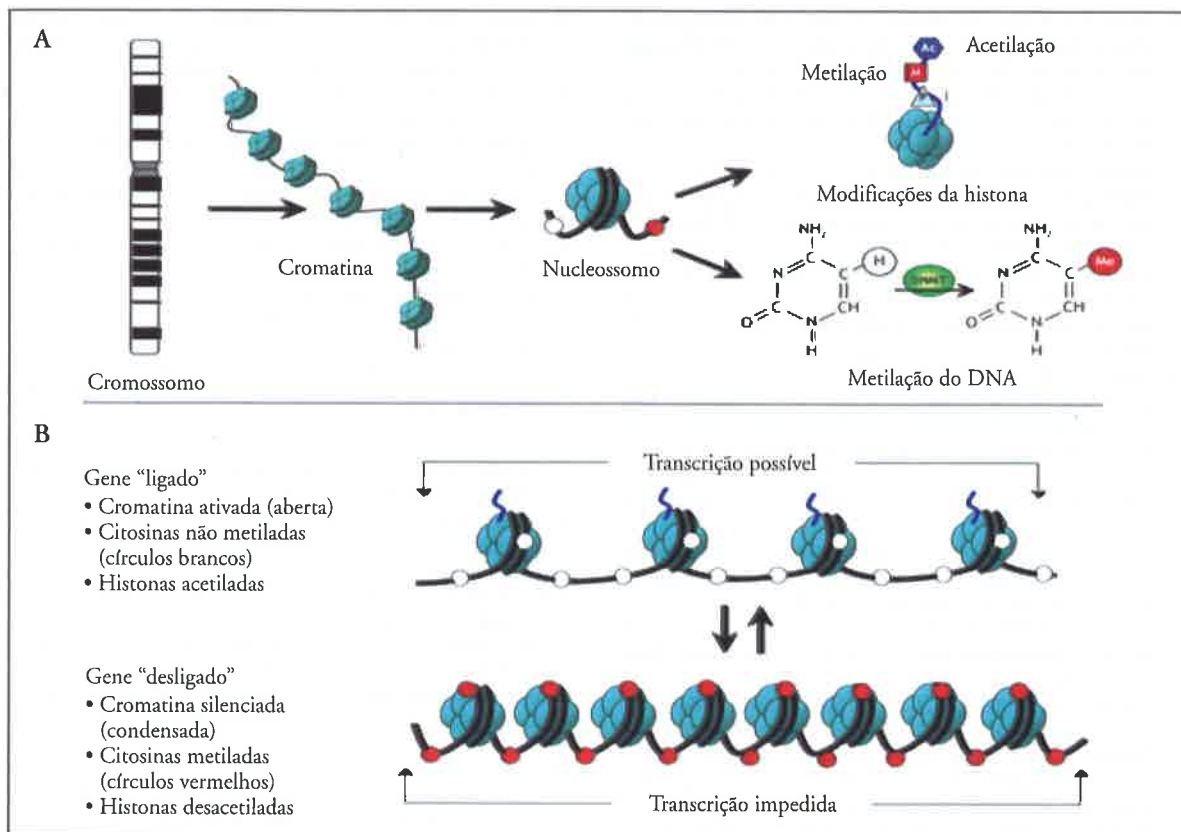
Conforme exposto anteriormente, várias modificações no ambiente perinatal estão implicadas no desenvolvi-

mento e manutenção da hipertensão arterial na vida adulta. Estas modificações incidentes nas fases críticas do desenvolvimento fetal ou em período pós-natal precoce modificam o fenótipo do indivíduo, mesmo depois de cessado o estímulo, gerando alterações no número ou distribuição de células diferenciadas e alterações estáveis e duradouras na expressão de diversos genes por meio de um processo denominado epigenético<sup>47</sup>. As alterações epigenéticas são representadas por modificações estáveis da estrutura do DNA, sendo um fenômeno distinto da mutação (não ocorre modificação na sequência de bases nitrogenadas) e potencialmente reversível. Dois dos principais mecanismos envolvidos nas alterações epigenéticas responsáveis pela maior ou menor expressão de genes específicos são a metilação do DNA e a acetilação ou metilação da histona (Fig. 77.2)<sup>48,49</sup>.

Logo após a implantação do embrião no útero, a maior parte do genoma do novo indivíduo encontra-se desmetilada. O processo de diferenciação celular e o desenvolvimento são orientados por metilação seletiva de pontes entre citosina e guanina presentes em regiões promotoras de genes que não são necessários para a função daquelas células especializadas<sup>47</sup>. Dessa forma, a metilação do DNA, responsável pelo silenciamento dos genes durante a diferenciação celular, torna-se vulnerável às alterações do ambiente perinatal, imprimindo no indivíduo um novo padrão de expressão gênica devido ao ambiente intrauterino hostil e que irá perdurar ao longo de sua vida.

A relação entre hipertensão na vida adulta e desnutrição proteica durante a gestação e lactação é bastante conhecida. Neste modelo, Bogdarina *et al*<sup>47</sup> observaram a ocorrência de hipometilação de regiões promotoras dos genes dos receptores AT<sub>1</sub>a e AT<sub>1</sub>b no rim e suprarrenais de ratos, resultando em maior expressão gênica destes receptores, o que pode explicar a geração e a manutenção da hipertensão arterial nestes animais. A função destes receptores nestes órgãos é de reabsorção de sódio no túbulo proximal e secreção de aldosterona pelo córtex da suprarrenal. Esta hipótese é corroborada por estudo anterior que inibiu o aparecimento de hipertensão neste modelo por meio da suplementação de glicina na dieta materna. A glicina é sabidamente um doador de radicais metila, influenciando o grau de metilação do DNA na fase embrionária e pós-natal precoce, levando à alteração na expressão de diversos genes<sup>50</sup>.

Franco *et al*<sup>51</sup>, recentemente, verificaram que a suplementação de micronutrientes (selênio, folato, vitaminas C e E) a ratas Wistar prenhes submetidas à restrição de 50% da quantidade total de alimentos durante a gestação previne o aumento da pressão arterial observado nas proles adultas. Assim como a glicina, o folato é sabidamente um doador de grupamentos metila e influencia o grau de metilação de regiões promotoras de genes<sup>47</sup>. Alterações na expressão de outros genes possivelmente associados com fenótipo de hipertensão arterial também foram descritas por diversos grupos<sup>52-54</sup>. O conhecimento dos mecanismos epigenéticos responsáveis por alterações observadas na vida adulta gera uma nova perspecti-



**Figura 77.2 – A)** Esquema das modificações epigenéticas. Fitas de DNA envolvem octâmeros de histona formando nucleossomos. Esses nucleossomos estão organizados de forma a compor a cromatina. Modificações reversíveis e sítio-específicas da histona ocorrem em vários locais por meio de acetilação (ativação gênica) e metilação (inativação gênica). A metilação do DNA ocorre em resíduos de citosina em uma reação catalisada pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMTs). Juntas, essas modificações propiciam uma única “assinatura” epigenética que regulam a organização da cromatina e a expressão gênica. **B)** Esquemas das alterações reversíveis na organização da cromatina que influenciam a expressão gênica: a expressão gênica é ativada (ligada) quando a cromatina está aberta (ativada), e é inativada (desligada) quando a cromatina está condensada (silenciada). Círculos brancos = citosinas não metiladas; círculos vermelhos = citosinas metiladas<sup>49</sup>.

va para o entendimento da fisiopatologia da hipertensão arterial e abre as portas para possibilidades terapêuticas mais eficazes, tendo em vista que este fenômeno, embora duradouro, seja potencialmente reversível.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento mais detalhado dos processos fisiopatológicos que envolvem o ambiente perinatal e suas implicações na gênese da hipertensão arterial é de considerável importância para a aplicação de medidas preventivas e terapêuticas.

Este conhecimento, aliado a novos estudos clínicos e epidemiológicos bem conduzidos, trará mais evidências acerca do fenômeno da programação fetal, sedimentando cada vez mais o papel do ambiente perinatal na gênese da hipertensão arterial.

## Agradecimento

Os autores agradecem ao Professor Doutor Joel C. Heimmann pela orientação e revisão deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. September 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N *et al*. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; **360**: 1903-1913.
3. Barker DJ, Winter PD, Osmond C *et al*. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; **2**: 577-580.
4. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; **301**: 259-262.
5. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; **60**: 5-20.
6. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J *et al*. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000; **36**: 790-794.
7. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL (eds.). Epidemiologia, 2ª ed. Editora Atheneu: São Paulo, 2009, pp 13-30.
8. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL *et al*. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006; **48**: 45-50.
9. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; **31**: 1235-1239.

10. Strufaldi MW, Silva EM, Franco MC, Puccini RF. Blood pressure levels in childhood: probing the relative importance of birth weight and current size. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 619-624.
11. Falkner B, Hulman H, Kushner H. Effect of birth weight on blood pressure and body size in early adolescence. *Hypertension* 2004; 43: 203-207.
12. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 2007; 119: E1271-E1279.
13. Woodall SM, Johnston BM, Breier BH, Gluckman PD. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res* 1996; 40: 438-443.
14. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86: 217-222.
15. Battista MC, Oligny LL, St-Louis J, Brochu M. Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E124-E131.
16. Woods LL, Weeks DA. Prenatal programming of adult blood pressure: role of maternal corticosteroids. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R955-R962.
17. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 2003; 41: 457-462.
18. Vidonho AF Jr, da Silva AA, Catanozi S *et al*. Perinatal salt restriction: a new pathway to programming insulin resistance and dyslipidemia in adult Wistar rats. *Pediatr Res* 2004; 56: 842-848.
19. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr *et al*. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52: 584-594.
20. Heimann JC, Krieger JE, Zatz R. Fisiopatologia da hipertensão arterial. In Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal*. Editora Atheneu: São Paulo, 2000. pp 173-188.
21. Hall JE, Guyton AC, Brands MW. Pressure-volume regulation in hypertension. *Kidney Int* 1996; 49(Suppl 55): S35-S41.
22. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-347.
23. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 691-695.
24. Pires KM, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Early renal structure alteration in rat offspring from dams fed low protein diet. *Life Sci* 2006; 79: 2128-2134.
25. Villar-Martini VC, Carvalho JJ, Neves MF *et al*. Hypertension and kidney alterations in rat offspring from low protein pregnancies. *J Hypertens* 2009; 27(Suppl 6): S47-S51.
26. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int* 2004; 65: 1339-1348.
27. Tufro-McReddie A, Romano LM, Harris JM *et al*. Angiotensin II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol* 1995; 269 (1 Pt2): F110-F115.
28. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001; 49: 460-470.
29. Simonetti GD, Raio L, Surbek D *et al*. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 2008; 52: 625-630.
30. Franco MC, Nishida SK, Sesso R. GFR estimated from cystatin C versus creatinine in children born small for gestational age. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 925-932.
31. Manning J, Beutler K, Knepper MA, Vehaskari VM. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F202-F206.
32. Bertram C, Trowern AR, Copin N *et al*. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 2001; 142: 2841-2853.
33. Stewart T, Jung FF, Manning J, Vehaskari VM. Kidney immune cell infiltration and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension. *Kidney Int* 2005; 68: 2180-2188.
34. Vehaskari VM, Stewart T, Lafont D *et al*. Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F262-F267.
35. McMullen S, Gardner DS, Langley-Evans SC. Prenatal programming of angiotensin II type 2 receptor expression in the rat. *Br J Nutr* 2004; 91: 133-140.
36. da Silva AA, de Noronha IL, de Oliveira IB *et al*. Renin-angiotensin system function and blood pressure in adult rats after perinatal salt overload. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 133-139.
37. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 39-49.
38. Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2545-2556.
39. Goh KL, Shore AC, Quinn M, Tooke JE. Impaired microvascular vasodilatory function in 3-month-old infants of low birth weight. *Diabetes Care* 2001; 24: 1102-1107.
40. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000; 102: 2739-2744.
41. Cravo SL, Campos RR, Colombari E *et al*. Role of the medulla oblongata in normal and high arterial blood pressure regulation: the contribution of Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. *An Acad Bras Cienc* 2009; 81: 589-603.
42. Dodic M, Abouantoun T, O'Connor A *et al*. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep. *Hypertension* 2002; 40: 729-734.
43. Dodic M, McAlinden AT, Jefferies AJ *et al*. Differential effects of prenatal exposure to dexamethasone or cortisol on circulatory control mechanisms mediated by angiotensin II in the central nervous system of adult sheep. *J Physiol* 2006; 571: 651-660.
44. Ojeda NB, Johnson WR, Dwyer TM, Alexander BT. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 1212-1216.
45. Porter JB, King SH, Honeycutt AD. Prenatal high-salt diet in the Sprague-Dawley rat programs blood pressure and heart rate hyper-responsiveness to stress in adult female offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R334-R342.
46. Reynolds RM, Walker BR, Phillips DI *et al*. Programming of hypertension: associations of plasma aldosterone in adult men and women with birthweight, cortisol, and blood pressure. *Hypertension* 2009; 53: 932-936.
47. Bogdarina I, Welham S, King PJ *et al*. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res* 2007; 100: 520-526.
48. Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 213-218.
49. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; 174: 341-348.
50. Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC. Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 633-639.
51. Franco Mdo C, Ponzio BF, Gomes GN *et al*. Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. *Life Sci* 2009; 85: 327-333.
52. Escher G, Vogt B, Beck T *et al*. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the remaining kidney following nephrectomy. *Endocrinology* 1998; 139: 1533-1539.
53. Frey FJ, Odermatt A, Frey BM. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 451-458.
54. Funke-Kaiser H, Thomas A, Bremer J *et al*. Regulation of the major isoform of human endothelin-converting enzyme-1 by a strong housekeeping promoter modulated by polymorphic microsatellites. *J Hypertens* 2003; 21: 2111-2124.



# ESTRATÉGIA ANTI-HIPERTENSIVA NA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Eduardo Cantoni Rosa  
Osvaldo Kohlmann Junior



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é atualmente bastante prevalente na população geral e contribui de forma significativa para a morbimortalidade cardiovascular e progressão para doença renal terminal.

A hipertensão arterial é sabidamente reconhecida como a segunda causa de insuficiência renal, somente precedida pelo diabetes, sendo responsável por 25 a 30% dos casos de insuficiência renal em estágio terminal<sup>1</sup>.

A relação contínua entre pressão arterial e doença renal crônica pode ser demonstrada a partir de estudos longitudinais<sup>2-4</sup>, que apontaram risco elevado já a partir de estágio pré-hipertensivo, particularmente para o componente sistólico da pressão.

Por outro lado, sabe-se que a doença renal primária é causadora de hipertensão arterial, e esta, por sua vez, perpetua a lesão preexistente. De acordo com dados do NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), cerca de 50 a 75% dos portadores de doença renal crônica são hipertensos<sup>5</sup>.

Desse modo, a importância da hipertensão em termos de risco renal pode ser analisada sob um espectro maior, em que rim e hipertensão são coadjuvantes em uma relação de causa e efeito.

Quando analisadas separadamente, hipertensão e doença renal terão impacto direto sobre os desfechos cardiovasculares. Estima-se que, para cada 10mL/min/1,73m<sup>2</sup> na redução da taxa de filtração glomerular, representem um aumento de 6% no risco cardiovascular<sup>5</sup>. Assim, pacientes com doença renal estágio 3 apresentam aumento de 16% no risco cardiovascular, enquanto aqueles com doença mais avançada (estágios 4 a 5) terão um aumento ao redor de 30%<sup>6</sup>.

Tais dados apontam, então, para a necessidade em se cumprir metas terapêuticas mais estreitas, visando-se não somente à proteção renal, como também à maior proteção cardiovascular, visto a importância da insuficiência renal crônica como fator de risco independente para doenças cardiovasculares<sup>7-9</sup>.

Infelizmente, o controle pressórico na doença renal crônica está aquém do almejado. Dados do NHANES<sup>5</sup> apontam que, apesar de 75% dos portadores de doença renal crônica receberem tratamento anti-hipertensivo, somente 11% e 27%, respectivamente, de populações de diabéticos e hipertensos portadores de doença renal atingem alvos pressóricos inferiores a 130/85mmHg e 140/90mmHg.

Tais informações, à luz das diretrizes mais recentes, que apontam para a obtenção de metas pressóricas mais rigorosas em populações de alto risco (incluindo pacientes com dano renal) e aliadas a fatores predisponentes altamente prevalentes (obesidade, idade, diabetes) explicam as estatísticas atuais de aumento na incidência da doença renal e desfechos correlatos.

## DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A presença de doença renal crônica, independente de sua etiologia, é estabelecida por meio de indícios de dano renal por mais de três meses ou pela presença da taxa de filtração glomerular inferior a 60mL/min (estágio 3 de insuficiência renal), com ou sem indícios de dano renal por pelo menos três meses<sup>7</sup>. Constituem indícios de dano renal: microalbuminúria (presente em cerca de 15 a 25% dos pacientes), alterações patológicas à biópsia renal e alterações nos exames de imagem.

A microalbuminúria habitualmente é detectada pela relação albumina/creatinina na amostra isolada da primeira urina da manhã (faixa entre 30 e 300mg/g), confirmada posteriormente com duas dosagens em 12 ou 24 horas, no intervalo de três a seis meses (Quadro 78.1).

A presença de proteinúria à urina tipo I ou fita, reflete perdas proteicas superiores a 450mg/24 horas (ou microalbuminúria superior a 300mg) (Quadro 78.1) e acometimento renal maior, porém habitualmente os níveis são inferiores a 1,5-2g/dia. A mensuração obtida por meio da relação proteína/creatinina na amostra isolada de urina é de valia no acompanhamento terapêutico, já que as metas a serem estabelecidas para a proteção renal incluem a redução da proteinúria.

A utilização da creatinina como medida isolada para a função renal é de pouca valia na prática, já que, por variar de acordo com idade, sexo e com o estado nutricional, muitas vezes não reflete o real acometimento renal, tendendo a superestimar a taxa de filtração glomerular. Além disso, a ascensão da creatinina até sua duplicação, que corresponde à redução de 50% na taxa de filtração glomerular (creatinina × taxa de filtração glomerular = constante), eventualmente não é visível na prática clínica.

Em virtude disso, a avaliação da função renal do paciente hipertenso é mais bem estimada por meio do emprego de fórmulas, entre elas a fórmula clássica de Cockcroft-Gault:  $TFG (mL/min) = (140 - idade) \times peso (kg) / creatinina\ sérica (mg/dL) \times 72 (\times 0,85 \text{ para mulheres})$ . A fórmula do MDRD, cujo cálculo é obtido por meio de equação mais complexa, fornece uma estimativa da taxa de filtração glomerular já corrigida por superfície corporal e leva em conta o fator racial e aspectos nutri-

cionais (albumina sérica). Tal fórmula correlaciona-se melhor com as medidas de *clearance* de creatinina em pacientes com doença renal crônica e tem sido a mais utilizada<sup>8,9</sup>.

A *National Kidney Foundation*<sup>7</sup> definiu recentemente cinco estágios de doença renal, sabidamente mais pronunciada quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 60mL/min (estágio 3). Além disso, tais estágios podem ser agrupados de acordo com as características clínicas da doença etiológica, particularmente o diabetes e a hipertensão arterial (Quadro 78.2)

Na ausência de microalbuminúria, há que se conhecer a evolução do paciente a longo prazo para se determinar perda progressiva de função renal, caso os valores de filtração glomerular encontrem-se acima de 60mL/min.

A avaliação complementar diagnóstica ainda engloba a realização da ultrassonografia, que pode evidenciar alterações incipientes sugestivas de nefropatia, como redução do tamanho do córtex, presença de cistos paracorticais e posteriormente sinais de nefropatia mais avançada com habitual redução das dimensões renais.

O emprego de biópsia para o diagnóstico, habitualmente, é reservado mediante a forte suspeita de doença renal primária subjacente, cujo tratamento específico possa vir a mudar o curso.

## PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

### HIPERTENSÃO E OUTROS FATORES DE RISCO

A progressão da doença renal crônica dá-se na dependência da doença renal de base, sendo mais rápida no diabe-

Quadro 78.1 – Valores-limite de microalbuminúria e proteinúria.

Albumina/creatinina	Albumina	Proteína/creatinina	Proteína
<b>Normal</b>			
< 2,5mg/g (homens) < 3,5mg/g (mulheres) < 3,0mg/g (EUA)	< 30mg/24h	< 150mg/g	< 0,15g/24h
<b>Microalbuminúria</b>			
25-300mg/g (homens) 35-300mg/g (mulheres) 30-300mg/g (EUA)	30-300mg/24h	150-450mg/g	0,15-0,45g/24h
<b>Proteinúria</b>			
> 300mg/g (EUA)	> 300mg/24h	> 450mg/g	> 0,45g/24h

Quadro 79.2 – Características clínicas da doença renal crônica<sup>7</sup>.

Estágio	Descrição	Diabética	Hipertensiva
1-2	Dano renal	Microalbuminúria (diabetes 5-10 anos, retinopatia, ? PA) Proteinúria (diabetes 5-10 anos, retinopatia; HAS)	Microalbuminúria
3-4	Diminuição TFG	HAS, retinopatia, DCV, complicações do diabetes	Complicações da hipertensão
5	DRT	Retinopatia, DCV, complicações do diabetes, uremia	Uremia, DCV

TFG = taxa de filtração glomerular; DCV = doença cardiovascular; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DRT = doença renal terminal; PA = pressão arterial.

tes, na doença renal policística, nas glomerulopatias e após o transplante renal, quando comparadas à doença renal hipertensiva ou à doença tubulointersticial.

Fatores de risco modificáveis e não modificáveis, tradicionais e não tradicionais (relacionados à própria doença renal), reconhecidos como progressores de doença cardiovascular, também terão impacto direto sobre a progressão da doença renal.

Assim, sobre o grau de declínio na taxa de filtração glomerular esperado com a idade, ou seja, 1mL/min/ano a partir dos 20 a 30 anos, somam-se perdas maiores (4 a 10mL/min/ano) a partir da doença renal em estágio 3 e na presença de fatores de risco relacionados, tais como a hipertensão não controlada ou a presença de proteinúria<sup>9</sup>.

A hipertensão arterial é reconhecidamente o fator de risco mais importante sobre a progressão da lesão renal em populações diabéticas ou não. O impacto dos níveis pressóricos descontrolados sobre a hemodinâmica glomerular terá ainda repercussão direta sobre a geração de outros fatores perpetuadores de lesão renal, como a ativação do sistema renina-angiotensina e o aparecimento de proteinúria e, portanto, o controle destes últimos prescinde do ajuste pressórico adequado<sup>10-12</sup>.

A presença da hipertensão em uma situação na qual a reserva renal já é comprometida exacerba a perda de função renal. Nessa situação, comumente presente onde existe doença renal primária, nefropatia diabética, nefrectomias prévias, e onde a hipertensão é por vezes secundária ao processo fisiopatológico subjacente, a autorregulação renal é prejudicada e as correlações entre o aumento pressórico e desfechos renais serão mais exacerbadas, conforme se observa na figura 78.1<sup>10</sup>.

A presença do diabetes e da nefropatia diabética, em associação com a hipertensão e obesidade, deve ser destacada, em vista da sua prevalência e dos mecanismos patogênicos que favorecem um acometimento da vasculatura renal mais acentuado e difuso, com tendência à vasodilatação arteriolar, aumento do tufo capilar e dos glomérulos e consequentes aumento da pressão glomerular e perda proteica. Todos estes processos serão amplificados pela presença de hipertensão, já em patamares baixos<sup>13</sup>.

Outra situação frequente, a obesidade, particularmente a do tipo visceral, por meio da sua ativação neuro-

-hormonal (hiperinsulinemia, simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona), inflamatória e trombogênica, é facilitadora dos processos de retenção hidrossalina, hiperfiltração e esclerose glomerular, sabidamente amplificados pelo aumento pressórico<sup>14</sup>.

O acometimento maior da função renal em pacientes idosos também pode ser explicado pelos processos ateroscleróticos micro ou macrovasculares (doença renovascular) decorrentes da idade, que, somados às alterações decorrentes de anos de hipertensão, acentuam a isquemia glomerular<sup>15</sup>.

Além dos fatores até então mencionados, há que se salientar que a presença de outros fatores de risco, como o tabagismo, a dislipidemia, a hiperuricemia, a obesidade, assim como a anemia e a calcifilaxia, estas habitualmente presentes em estágios mais avançados de doença renal, são fatores de risco potenciais na progressão da lesão renal e deverão ser controlados juntamente com a hipertensão<sup>16</sup>.

### ALBUMINÚRIA/PROTEINÚRIA

A presença de microalbuminúria e proteinúria, aliadas à ativação local do sistema renina angiotensina, refletem as alterações hemodinâmicas renais subjacentes, mesmo quando ainda não há perda substancial de função renal, e terão um impacto direto sobre a ativação dos mecanismos inflamatórios e de fibrogênese, progressores da doença renal<sup>10-12</sup>.

Estudos maiores em populações de diabéticos e não diabéticos demonstraram o impacto da presença de microalbuminúria sobre a ocorrência de proteinúria<sup>17-19</sup> e a correlação direta desta sobre o grau de declínio na taxa de filtração glomerular<sup>20-23</sup>, conforme observado na figura 78.2.

Além disso, a presença da microalbuminúria e proteinúria têm mostrado associação direta com risco cardiovascular em populações de diabéticos e não diabéticos<sup>24-28</sup> e, neste contexto, parecem espelhar um acometimento maior da vasculatura, talvez condicionado por fatores de risco subjacentes e correlatos à doença renal e cardiovascular.

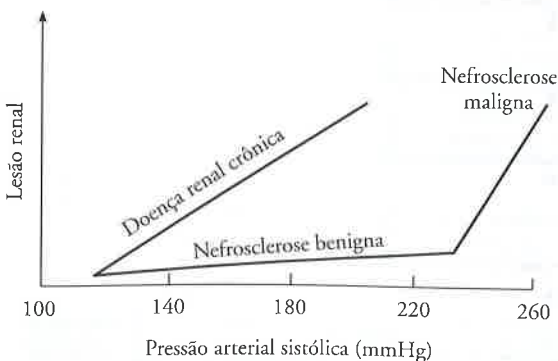


Figura 78.1 – Pressão arterial sistólica versus lesão renal na doença renal crônica e na hipertensão.

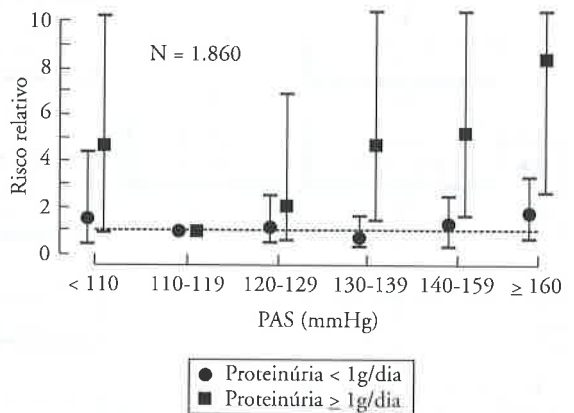


Figura 78.2 – Risco relativo de progressão de doença renal não diabética de acordo com a pressão arterial sistólica (PAS) e proteinúria: metanálise<sup>21</sup>.



Dados de alguns estudos, entre eles o INSIGHT<sup>27</sup>, revelam que a presença de proteinúria é condicionador de risco cardiovascular, inclusive superior ao diabetes ou à presença de infarto prévio do miocárdio.

### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

A participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na patogênese da lesão renal hipertensiva decorre de sua ativação a partir da sobrecarga pressórica imposta ao glomérulo, mediante a perda de autorregulação e da diminuição de fluxo glomerular presente nos néfrons isquêmicos<sup>29</sup>.

As repercussões negativas deste sistema dão-se a nível local (intarrenal) e particularmente por meio das ações da angiotensina II em seus receptores AT<sub>1</sub>, distribuídos pelo tecido renal, facilitando vasoconstrição, geração de radicais livres (estresse oxidativo), fenômenos inflamatórios e proliferativos, processos estes contrabalançados habitualmente pelo óxido nítrico, que é inibido por esta cascata inflamatória e hormonal<sup>16,29,31</sup> (Fig. 78.2).

Assim, haverá predomínio dos processos de trofismo e vasoconstrição, estes últimos exacerbados nos néfrons já isquêmicos, e ainda hipertensão glomerular determinada a partir da constrição maior dos vasos eferentes nos néfrons hiperfiltrantes, com consequentes lesão glomerular e tubulointersticial.

Os processos proliferativos serão mediados particularmente pela ativação de fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ) e receptores de glicose – GLUT-1, ambos estimulados pela angiotensina II, promovendo a

ativação de fibroblastos e depósito da matriz mesangial no glomérulo e interstício, resultando em fibrose e esclerose do tecido renal<sup>13,2,33</sup> (Fig. 78.3).

Vale ressaltar, no entanto, que a participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como mediador da lesão renal, será menor na ausência de hipertensão, o que fortalece mais propriamente o controle pressórico *per se* do que o bloqueio do sistema.

### PROTEÇÃO RENAL

As informações relativas ao papel da hipertensão, do diabetes, da proteinúria e de outros fatores correlatos sob os desfechos renais e cardiovasculares só serão relevantes se as intervenções para se reduzir os níveis pressóricos, bem como as taxas de albuminúria/proteinúria, incluindo-se neste contexto o bloqueio adequado do sistema renina-angiotensina-aldosterona, assim como o controle do diabetes e de outros fatores de risco, tiverem um impacto mensurável sobre a redução dos desfechos cardiovasculares e renais, conforme veremos a seguir.

### CONTROLE PRESSÓRICO

A obtenção de alvos pressóricos mais estreitos para o portador de doença renal crônica tem sido a recomendação de diversas diretrizes, que consideram a doença renal a situação de risco elevada para doença cardiovascular, tal qual o diabetes e a doença cardíaca.

Embora os dados de literatura sejam escassos no que tange às metas pressóricas a serem alcançadas na população com doença renal, visando-se à prevenção dos

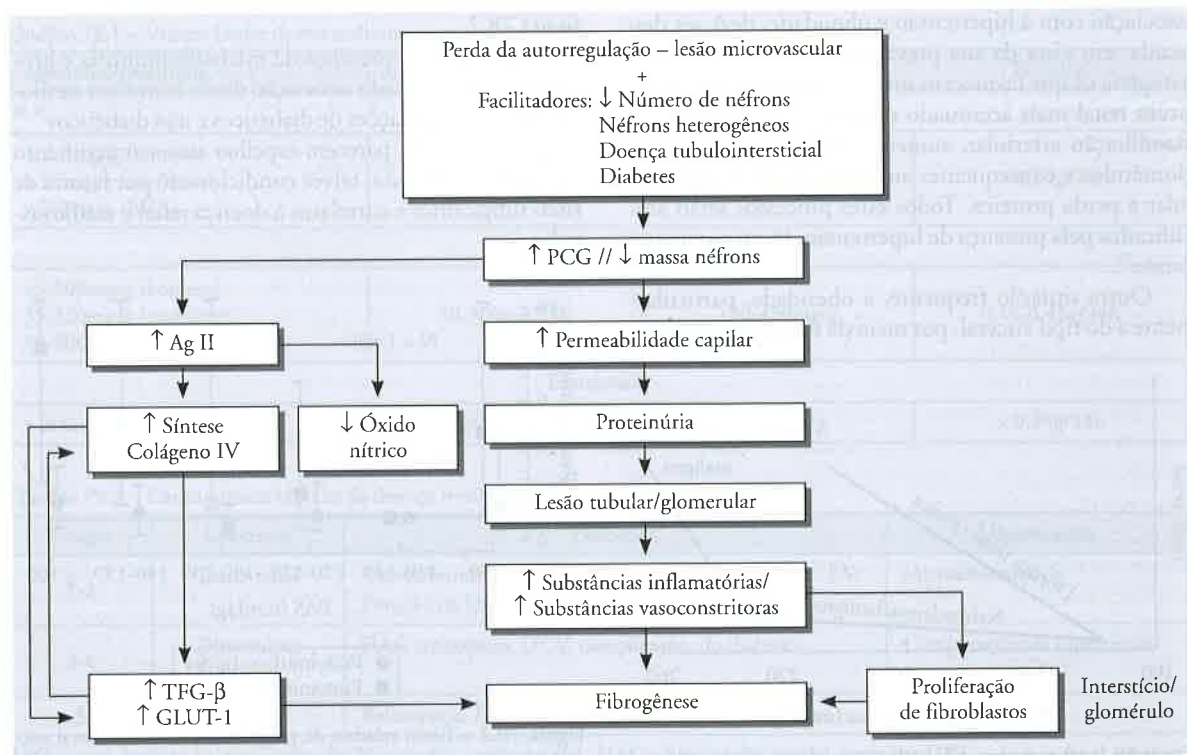


Figura 78.3 – Progressão da lesão renal.

desfechos cardiovasculares, os alvos pressóricos mais estreitos estabelecidos e obtidos por meio dos estudos em populações gerais de alto risco foram aplicados à doença renal<sup>34-36</sup>.

Por outro lado, os estudos que avaliaram a relação entre pressão arterial e risco futuro de desfecho renal, como já visto, estabelecem uma relação contínua a partir de níveis pressóricos tão baixos quanto inferiores a 130/85mmHg<sup>2</sup>, sendo particularmente preditivo o componente sistólico da pressão arterial.

Para se corroborar a ligação causal, os estudos de tratamento anti-hipertensivo demonstraram proteção maior em relação à progressão da perda de taxa de filtração glomerular, para os pacientes que tiveram seus alvos pressóricos controlados a níveis mais estreitos (pressão arterial 130/80mmHg), mostrando-se vantagem particular naqueles indivíduos com proteinúria mais acentuada, conforme visto no estudo MDRD<sup>37</sup>.

Quando analisados vários estudos, incluindo-se pacientes diabéticos e não diabéticos, evidencia-se claramente a vantagem em se obter níveis de pressão arterial mais estreitos, quando se avalia o desfecho de perda na taxa de filtração glomerular (Fig. 78.4)<sup>38</sup>.

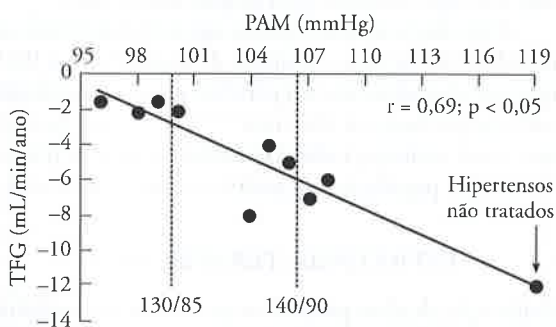


Figura 78.4 – Controle pressórico mais rigoroso diminui o declínio da taxa de filtração glomerular (TGF) na doença renal diabética e não diabética<sup>38</sup>.

### REDUÇÃO ALBUMINÚRIA/PROTEINÚRIA

A relação entre as perdas de albumina e proteína e os desfechos renais e cardiovasculares, conforme já descrito, é bem demonstrada.

Por outro lado, também foram demonstrados em populações de hipertensos diabéticos tipos 1 e 2, com microalbuminúria e proteinúria, as vantagens em se obter redução nestes parâmetros, particularmente mediante o uso de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em relação à progressão da nefropatia e doença renal terminal<sup>17-20,39,40</sup>.

Os estudos que avaliaram desfechos renais em populações de pacientes não diabéticos demonstraram, por sua vez, que o controle da proteinúria clínica apresentou vantagens sobre a taxa de progressão na doença renal<sup>21-23</sup>. As observações iniciais mostraram vantagens, em particular, para pacientes com níveis de proteinúria superiores a 3g e menor grau de disfunção renal<sup>22,37</sup>, porém dados

subsequentes mostraram benefícios sobre nefroproteção também para os pacientes com doença renal mais avançada (creatinina 3,1-5mg/dL)<sup>41,42</sup> e níveis menores de proteinúria (1g/24h)<sup>21</sup>. Além disso, está claro que, quanto maior o controle pressórico, maior será a redução da proteinúria<sup>37</sup>.

Dados recentes têm ainda demonstrado um paralelismo independente entre redução das taxas de proteinúria/albuminúria e redução do risco cardiovascular, em populações diabéticas e não diabéticas, o que fortalece as proposições causais anteriores<sup>36,39,43-45</sup>.

### BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O benefício em se bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorecendo a proteção renal, foi bem demonstrado nos inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), respectivamente, em populações de pacientes diabéticos tipos 1 e 2, com microalbuminúria e proteinúria, com e sem hipertensão<sup>46</sup>.

Tais efeitos são derivados do potencial favorável destas drogas em relação à diminuição da pressão intraglomerular, à modulação nas alterações podocitárias, ao bloqueio da angiotensina II local, sabidamente facilitadora dos processos de inflamação e fibrogênese, e à redução nas taxas de micro/proteinúria quando comparadas às demais drogas<sup>47,48</sup>.

Em meta-análise, incluindo populações de diabéticos e não diabéticos, ficou bem salientada a vantagem dos inibidores da enzima conversora sobre os demais anti-hipertensivos em relação à redução da proteinúria clínica, a despeito do controle similar da pressão arterial (Fig. 78.5)<sup>49</sup>.

As vantagens dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em relação demais anti-hipertensivos, em populações não diabéticas com proteinúria, também foram demonstradas por meio de alguns estudos, entre eles o estudo AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hipertension*), que demonstrou supe-

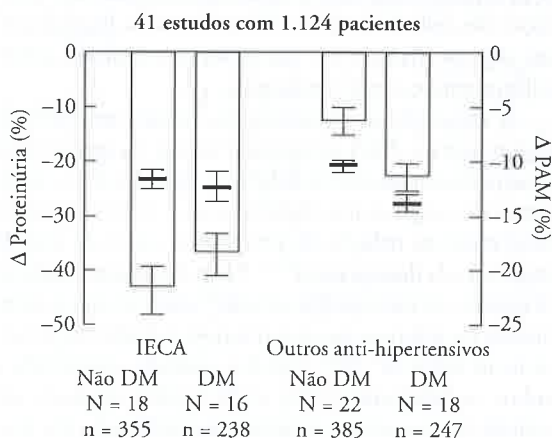


Figura 78.5 – Meta-análise. Impacto do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) versus outros anti-hipertensivos nas reduções pressóricas e na proteinúria em 41 estudos incluindo 1.124 pacientes diabéticos e não diabéticos<sup>49</sup>.

rioridade do ramipril em relação aos antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores sobre os desfechos renais em uma população de negros americanos<sup>23</sup>. Conforme já comentado, tais resultados já haviam sido apontados em outros estudos, entre eles o estudo REIN (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*)<sup>22</sup> e a meta-análise do AIPRD (*ACE Inhibition in Progressive Renal Disease*)<sup>21</sup>, na qual os benefícios dos inibidores da enzima conversora de angiotensina em relação à redução de risco para os desfechos renais foram demonstrados para pacientes com proteinúria acima de 1g/dia.

Além disso, estudo chinês<sup>41</sup> e uma análise posterior do estudo REIN<sup>42</sup> mostraram benefícios claros do uso respectivo de benazepril e do ramipril em relação a desfechos renais em indivíduos com doença renal mais grave (taxa de filtração glomerular < 30mL/min).

De forma similar ao que se demonstrou em relação ao papel nefroprotetor dos inibidores da enzima conversora de angiotensina em populações de diabéticos tipo 2<sup>50</sup>, o papel dos BRA sobre a nefroproteção em não diabéticos tem-se mostrado similar ao dos inibidores da enzima conversora e superior aos demais anti-hipertensivos, em relação aos desfechos renais e ao controle da proteinúria<sup>51</sup>. Em meta-análise recente, que avaliou populações de diabéticos e não diabéticos, com graus variáveis de função renal e proteinúria, fica bem demonstrada a equiparidade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA em relação à redução da proteinúria<sup>52</sup>.

Ainda, quando se avaliam os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, há que se salientar a dissociação entre as dosagens para o controle pressórico e as dosagens para a redução na proteinúria, estas habitualmente superiores em alguns estudos envolvendo populações de diabéticos e não diabéticos, que usaram inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA<sup>53-55</sup>.

A associação das drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona e seu papel na nefroproteção também têm sido testados, destacando-se a associação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina com os BRA e entre estes com outras drogas como o alisquireno e a espironolactona.

A associação de inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA mostrou-se eficaz na redução da proteinúria em pacientes diabéticos tipos 1 e 2<sup>56,57</sup>, assim como em pacientes não diabéticos, nos quais se mostrou eficaz tanto na redução da proteinúria como na taxa de progressão da doença renal<sup>58-60</sup>. Além disso, a avaliação de 14 ensaios em meta-análise recente<sup>52</sup> mostrou que a combinação de ambos os agentes promove redução na proteinúria ao redor de 20% superior quando comparada a ambos isoladamente. Uma outra análise separada, no entanto, não mostrou vantagens na combinação das drogas<sup>61</sup>, assim como os resultados do estudo COOPERATE<sup>59</sup> têm sido questionados e não contrapostos<sup>62</sup>. Além disso, o estudo ONTARGET que avaliou a combinação de ambos os agentes em mais de 25.000 pacientes de alto

risco cardiovascular, incluindo diabéticos, apontou para a maior ocorrência de efeitos adversos nos pacientes que fizeram uso da combinação ramipril e telmisartana<sup>63</sup>. Portanto, até o momento, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona não é recomendado.

A associação do bloqueador de renina, alisquireno, com a losartana, foi testada no estudo AVOID<sup>64</sup> em pacientes diabéticos tipo 2, e os resultados mostraram, a princípio, uma vantagem em relação à redução da proteinúria.

Já os estudos que testaram os antagonistas da aldosterona, espironolactona e eplerenona, tanto isoladamente, como também na associação com os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA, mostraram tanto em diabéticos (tipos 1 e 2) como em não diabéticos vantagens do uso desta droga em relação à redução na proteinúria, estas já esperadas pela sua ação anti-hipertensiva e potencial anti-inflamatória<sup>65,66</sup>. Tal benefício também foi demonstrado em meta-análise recente de sete ensaios<sup>67</sup>, que, no entanto, alertou sobre os riscos de hipercalcemia. Por ora, aguardam-se resultados de estudos mais amplos, avaliando inclusive o papel destas drogas em relação à progressão da doença renal, até que haja indicação rotineira para grupos selecionados.

Além dos benefícios quanto aos desfechos renais, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA têm reconhecidamente seu papel na proteção cardiovascular em pacientes de alto risco<sup>34-36; 39,45,68</sup>, o que faz com que sejam as drogas indicadas também com este propósito para as populações de pacientes com doença renal.

## ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

A obtenção de alvos pressóricos preconizados, mediante terapia anti-hipertensiva, nem sempre é tarefa fácil, particularmente em populações de mais alto risco, como é o caso dos pacientes com doença renal crônica sabidamente condicionadora de mecanismos de retenção hidrossalina que, por sua vez, conferem resistência aos esquemas terapêuticos empregados.

De acordo com vários estudos que avaliaram pacientes de alto risco, incluindo portadores de doenças renais, diabéticos ou não, habitualmente serão necessárias duas a três drogas anti-hipertensivas para se atingir níveis pressóricos adequados.

De acordo com diretrizes recentes, o achado de níveis pressóricos ainda em estágio 1, no paciente com doença renal, será suficiente para o emprego da terapia combinada com dois anti-hipertensivos<sup>9,69</sup>.

Assim, poderão ser adicionados aos inibidores da enzima conversora de angiotensina ou BRA, cujos benefícios já apontados não se questionam, drogas que sejam sinérgicas em relação aos efeitos anti-hipertensivos e nefroprotetores.

De forma geral, para os pacientes com taxa de filtração glomerular superior a 30mL/min, pode-se optar inicialmente por diuréticos tiazídicos e, caso haja perda maior da função renal, os diuréticos de alça serão empre-



gados. Tais drogas, pelo seu potencial de redução do volume intravascular, são reconhecidamente sinérgicas para com os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>69</sup>.

O emprego dos diuréticos ainda tem por vantagem contrapor-se aos efeitos deletérios da ingestão de sal<sup>70</sup>, comumente acima das metas preconizadas em pacientes nefropatas, na medida em que a maior ingestão de sal nestas populações tampona em parte os efeitos benéficos antiproteinúricos das drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mesmo após atingida a pressão-alvo<sup>71</sup>. Por outro lado, quando se consegue obter restrição de sal adequada, os efeitos antiproteinúricos advindos passam a ser somatórios aos diuréticos e aos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>72</sup>.

Os antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (diltiazem, verapamil), isolados ou combinados às drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm demonstrado papel antiproteinúrico na doença renal diabética e não diabética, e assim constituem opção de tratamento combinado nesta situação, particularmente quando as metas de redução na proteinúria não são alcançadas (proteinúria < 500mg/24h)<sup>73,74</sup>.

Os estudos que avaliaram os antagonistas di-hidropiridínicos, por sua vez, demonstraram inconsistências no papel destas drogas na proteção renal em populações de diabéticos e não diabéticos, e assim não devem ser utilizados isoladamente nestas situações<sup>75,76</sup>. Por outro lado, dados recentes do estudo ACCOMPLISH<sup>77</sup> demonstraram, em uma população de alto risco, vantagens na associação de um di-hidropiridínico (anlodipina) com um inibidores da enzima conversora de angiotensina (benazepril), quando comparada à combinação de hidrocloreotiazida e benazepril, mesmo em face de controle pressórico similar. Apesar de não terem sido avaliados em particular os desfechos renais, os resultados deste estudo e de outros<sup>78</sup> fortalecem a associação com os antagonistas de cálcio em pacientes de alto risco, no quais incluem-se os pacientes nefropatas.

De acordo com as diretrizes recentes, entre elas a da *National Kidney Foundation*<sup>69,79</sup>, as propostas atuais para o tratamento da doença renal devem ter como meta a obtenção de níveis pressóricos mais estreitos (inferiores a 130/80mmHg) e redução na proteinúria ao redor de 60% ou em patamares inferiores a 500mg/24h, com a

utilização inicial de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona para diabéticos tipos 1 e 2 com proteinúria e microalbuminúria e para pacientes não diabéticos com proteinúria ou com microalbuminúria situada em faixa superior a 200mg/g (Quadro 78.3).

Na maioria dos casos, a associação de uma segunda ou terceira droga se fará necessária, quando não mandatória, e neste caso, conforme já apontado, o uso de um diurético ou droga bloqueadora dos canais de cálcio será adequado para manter o sinergismo com as primeiras<sup>43</sup>.

O emprego das drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona ainda tem sido preconizado pelo K/DOQI na prevenção secundária em diabéticos tipos 1 e 2 normotensos (pressão arterial < 130/80mmHg) com microalbuminúria (recomendação 2C)<sup>80</sup>.

A prevenção primária da doença renal em diabéticos tipos 1 e 2 normotensos (sem microalbuminúria) também tem sido objeto de estudo, e de acordo com dados recentes de alguns estudos, entre estes o DIRECT Protect-2, RASS, EUCLID<sup>81-83</sup>, não existem por ora vantagens do uso de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona nesta situação. Por outro lado, houver benefícios da utilização destas drogas na prevenção primária da nefropatia em diabéticos tipo 2 hipertensos, conforme demonstrado nos estudos BENEDICT e ADVANCE<sup>84,85</sup>.

A utilização de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, assim como a preconização de alvos pressóricos mais estreitos, até agora reforçados, não necessariamente se aplica a populações de idosos, particularmente acima de 70 anos de idade, visto que os benefícios até então apontados não foram obtidos em populações exclusivas deste grupo etário, no qual, na maioria das vezes, a doença renal é mais avançada, a prevalência de proteinúria é menor e as metas de pressão sistólica muitas vezes são difíceis de se obter sem que haja efeitos adversos relacionados<sup>86</sup>.

O emprego de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona para portadores de doença renal deve ser acompanhado com mensuração dos níveis pressóricos, taxa de filtração glomerular e níveis séricos de potássio.

O declínio na taxa de filtração glomerular aceitável com o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é de 30 a 35% e estabilizando-se no período de dois a quatro meses após o início do tratamento. Tal redução se mostra ainda benéfica, pois é preditora de menor de-

Quadro 78.3 – Hipertensão e anti-hipertensivos nas doença renal crônica<sup>79</sup>.

Tipo	Meta PA (mmHg)	Droga-escolha	Associação
Diabética	< 130/80	IECA ou BRA	Diuréticos preferidos ACC ou BB
Não diabética com proteinúria > 200mg/g	< 130/80	IECA ou BRA	Diuréticos preferidos ACC ou BB
Não diabética com proteinúria < 200mg/g	< 130/80	Nenhuma	Diuréticos preferidos IECA, BRA, ACC ou BB

IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BB = betabloqueadores; ACC = antagonistas dos canais de cálcio.

clínio na taxa de filtração glomerular ao longo do tempo. No entanto, reduções superiores a 30% e 50% requerem, respectivamente, diminuição e descontinuação do esquema empregado<sup>79</sup>.

O uso em pacientes com disfunção renal mais grave (creatinina superior a 3mg/dL) implica monitorização mais rigorosa e precoce da função renal e dos níveis de potássio, que deve se dar por volta do terceiro ao quinto dia após o emprego da terapêutica<sup>79</sup>.

Além disso, a obtenção de alvos pressóricos inferiores a 110mmHg (pressão arterial sistólica) e 75mmHg (pressão arterial diastólica), potencialmente associados a desfechos cardiovasculares<sup>87</sup>, requer intervalo de reavaliação inferior a quatro semanas.

Especial cuidado após o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona deverá ser reservado para os pacientes com potencial depleção volumétrica, como é o caso dos cardiopatas, usuários prévios de diuréticos e eventuais portadores de doença renovascular bilateral ou em rim único, assim como para aqueles em uso de associação de fármacos hipercalcemiantes.

## CONTROLE DE OUTROS FATORES DE RISCO

O controle de outros fatores de risco, concomitantes à hipertensão, também terá impacto sobre a redução dos desfechos, particularmente o controle glicêmico.

Dados do DCCT, UKPDS, STENO-2<sup>88-90</sup> bem demonstraram a importância do estrito controle da glicemia, mediante terapêutica mais intensiva, sobre a redução dos desfechos renais em diabéticos tipos 1 e 2.

De acordo com a *American Diabetes Association*, os níveis glicêmicos-alvo deverão situar-se na faixa de 80-120 (pré-prandial) e 100-140 (*bedtime*), acompanhados de hemoglobina glicosilada inferior a 7%<sup>91</sup>.

Em conjunto ao controle da hipertensão e do diabetes, o controle da obesidade, da dislipidemia e o abandono do tabagismo, sabidamente implicados no risco cardiovascular, têm sido preconizados como estratégicos na proteção renal. Em particular, os estudos que avaliaram o controle de lipídio, por meio do uso de estatinas e fibratos, em populações de diabéticos, tem mostrado impacto satisfatório sobre a progressão da albuminúria e nefropatia<sup>92,93</sup>. Atualmente, os alvos lipídicos preconizados para a população com doença renal crônica (LDL-colesterol 100mg/dL)<sup>94</sup> são similares aos das populações de alto risco definidas no ATPIII<sup>95</sup>.

Quando combinados, o controle intensivo do diabetes, aliado ao controle pressórico e lipídico, têm mostrado impacto sobre a redução na progressão da doença microvascular como um todo, na ordem de 61% na doença renal, 58% sobre a retinopatia e 63% sobre a neuropatia, conforme pode ser verificado no estudo STENO-2<sup>90</sup>.

Além dos fatores clássicos descritos, o reconhecimento das alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, que aparecem precocemente no decurso da doença renal, parece estar vinculado diretamente à progressão da do-

ença e ao risco cardiovascular destes pacientes. Medidas estratégicas como a reposição da vitamina D, na sua forma ativa, visando à correção dos níveis séricos de cálcio e à redução do paratormônio, parecem reduzir os níveis pressóricos e os desfechos cardiovasculares relacionados<sup>96</sup>.

## PERSPECTIVAS

As estratégias atuais para a proteção renal em portadores de nefropatia, embora estejam atualmente mais promissoras, ainda estão longe do ideal.

O emprego de anti-hipertensivos visando ao controle pressórico, à redução da proteinúria e ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona constitui apenas uma das vertentes terapêuticas em proteção renal. Neste aspecto, inclusive, outros estudos são necessários para que se estabeleçam novos paradigmas em relação às dosagens de drogas administradas, às combinações potencialmente viáveis e ao bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Outro ganho pode advir dos estudos que avaliem terapias mais robustas e combinadas, entre anti-hipertensivos e fármacos que permitam o controle simultâneo de vários fatores de risco potencialmente causadores e perpetuadores de lesão renal, como é o caso do diabetes, da dislipidemia e da hiperuricemia.

Nesse sentido, o reconhecimento precoce de populações de maior risco renal e a implantação em larga escala de programas e diretrizes visando ao cumprimento das metas terapêuticas proverão uma estratégia mais diferenciada em relação à proteção renal e cardiovascular.

Além disso, o melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que governam as alterações estruturais renais, em particular da hemodinâmica glomerular e da vasculatura peritubular, assim como da cascata inflamatória e de fibrose, aliados à descoberta de novos mediadores destes processos, assim como os avanços em terapias moleculares, também norteará em breve terapêuticas novas, que poderão modular de forma mais eficiente a progressão da doença renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kid Dis* 2003; 42(Suppl 5): S1-S224.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL *et al*. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
3. Perneger TV, Nieto J, Whelton PK *et al*. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the "Clue" study and the ARIC study. *JAMA* 1993; 269: 488-493.
4. Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 556-566.
5. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the U.S. population. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 2): S29-S40.
6. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 969-976.

7. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
9. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89: e24-e79.
10. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension* 2004; 44: 595-601.
11. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 130-134.
12. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 316-322.
13. Bakris GL, Bakris GL, Williams M *et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
14. Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann O Jr. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cardio-renal: uma revisão. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 196-204.
15. Hill GS, Heudes D, Bariéty J. Morphometric studies of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int* 2003; 63: 1027-1036.
16. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T *et al.* Essential hypertension, progressive renal disease and uric acid: a pathogenic link? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1909-1919.
17. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
18. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271: 275-279.
19. Zanella MT, Ribeiro AB. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies. *Clin Ther* 2002; 24: 1019-1034.
20. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z *et al.* Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006; 69: 1675-1682.
21. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH *et al.* for the AIRPD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
22. 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
23. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.
24. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S *et al.* Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-1997.
25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q *et al.* HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
26. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH *et al.* LIFE substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1805- 1811.
27. de Zeeuw PW, Ruijlo LM, Palmer CR *et al.* Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-2464.
28. Zanella MT. Microalbuminuria: cardiovascular and renal risk factor underestimated in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 313-321.
29. Raig L. The pathophysiologic basis for blocking the renin-angiotensin system in hypertensive patients with renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 955-995.
30. Adam H, Raig L. Nitric oxide angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. *J Nephrol* 2000; 13: 616-624.
31. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 130-134.
32. Gnudi L, Viberti G, Raij L *et al.* GLUT-1 overexpression: link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? *Hypertension* 2003; 42: 19-24.
33. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350-1358.
34. Hansson L, Zanchetti A, Carnethi SG *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
35. Adler AL, Stratton IM, Neil HA *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2001; 321: 412-429.
36. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigator. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
37. Peterson JC, Adler S, Burkart JM. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
38. Bakris GL, Williams M, Dworkin L *et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
39. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927.
40. Atkins RC, Brigganti EM, Lewis JB *et al.* Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-287.
41. Hou FF, Zhang X, Zhang GH *et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140.
42. Ruggenenti P, Penna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possible never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832-2837.
43. Bakris GL, Textor SC. The American Society of Nephrology: Nephrology Self-Assessment Program. *J Am Soc Nephrol* 2005; 4: 75-109.
44. Beil T, Hunsicken LG, Lewis JB *et al.* Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-2179.
45. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K *et al.* Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
46. Ribeiro AB, Gavras H. Angiotensin II antagonists: clinical experience in the treatment of hypertension, prevention of cardiovascular outcomes and renal protection in diabetic nephropathy and proteinuria. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 327-333.
47. Ziyadeh FN, Well G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 39-45.



48. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Slinger HE *et al.* Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non diabetic renal disease. *BMJ* 1991; 303: 821-824.
49. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH *et al.* Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-1974.
50. Barnett AH, Bain SC, Boulter P *et al.* Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961.
51. Li PK, Leung CB, Chow KM *et al.* Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized placebo controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-60.
52. Kunz R, Friedrich C, Wolbens M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
53. Navis G, Kramer AB, de Jong PE. High dose ACE inhibition: can it improve renoprotection? *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 664-666.
54. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR *et al.* Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-1198.
55. Burgess E, Murhead N, Cotret R *et al.* Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893-900.
56. Jacobsen P, Andersen S, Posing BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 992-999.
57. Mogensen CE, Neidam S, Tikkanen I *et al.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria study (CALM). *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
58. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibition and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812.
59. Nakao N, Yoshimura A, Morita H *et al.* Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled Trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
60. Russo D, Pisani A, Balletta MM *et al.* Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-856.
61. Mackinnon M, Shwraw S, Akbari A *et al.* Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and a ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20.
62. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575-1576.
63. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicenter randomized double-blind controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
64. Parving HH, Persson F, Lewis JB *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.
65. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S *et al.* Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24: 2285-2292.
66. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2116-2123.
67. Navannethan SD, Niwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review of meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-551.
68. Ribeiro AB. Angiotensin II antagonists-therapeutic benefits spanning the cardiovascular disease continuum from hypertension to heart failure and diabetic nephropathy. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1-16.
69. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* 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.
70. Buter H, Hemmelder MH, Navis G. The blunting of the anti-proteinuric efficacy of the ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochloro thiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1682-1685.
71. Mishra SJ, Jones-Burton C, Fink JC. Does dietary salt increase the risk of progression of kidney disease? *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 385-391.
72. Vogt L, Waanders F, Boomsma F *et al.* Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 999-1007.
73. Bakris GL, Weir MR, Secic M *et al.* Differential effects of calcium antagonists subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991-2002.
74. Bakris GL, Weir MR, Dequattro V, MacMahon FG. Effects of ACE inhibitors/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-1289.
75. Yassuda G, Ando D, Hirana N *et al.* Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1862-1868.
76. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.
77. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
78. Kohlmann O Jr, Oigman W, Mion D Jr *et al.* The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86: 39-51.
79. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(Suppl 1): S65-S223.
80. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(Suppl 2): S1-S180.
81. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolovie AK *et al.* Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 154: 11-20.
82. Mauer M, Zinman B, Gardiner R *et al.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.
83. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
84. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
85. Ruggenenti P, Fossi A, Iliev AP *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
86. O' Hare AM, Kaufman FS, Covinsky KE *et al.* Current guidelines for using angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant in older adults? *Ann Intern Med* 2009; 150: 717-724.
87. Weiner DE, Tighionarh H, Levey AS *et al.* Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 960-966.

88. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 33: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
89. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
90. Gaede P, Vedel P, Larsen N *et al*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
91. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus, Position Statement. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001; 24: S33-S43.
92. Ansquer JC, Foucher C, Rathier S *et al*. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 485-493.
93. Tonolo G, Velussi M, Brocco E *et al*. Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006; 70:177-186.
94. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 3): S1-S77.
95. 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 (ATPIII). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
96. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1-S91.

# ÍNDICE REMISSIVO

- A**
- Abcesso perirretal e perivesical 509
- Absorção de fármacos 230, 298, 299
- Abuso sexual 536
- Acarbose 388, 389
- Acebutolol 275
- ACE Inhibition in Progressive Renal Disease* (metanálise da AIPRD) 582
- Acetato de celulose 473
- Acetilação 294, 574
- Acetilcisteína 13, 103, 121, 208, 502
- Acetilcolinesterase 4
- Acetoacetato 364
- Acetoanúria 209
- Acetona 177
- Aciclovir 102
- Acidemia metilmalônica 380
- Acidente vascular cerebral 370, 425, 456
- Ácido
- $\alpha$ -linoleico 293, 294, 296
  - araquidônico 293-295
  - ascórbico 284, 286, 364
  - decosa-hexanoico 294, 295
  - eicosapentenoico 294-296
  - fólico 210, 402, 416, 425, 426
  - glicirretímico 490, 491
  - glutâmico 460
  - graxo linolênico 293
  - graxo sintase 416
  - hialurônico 50, 52, 129
  - hipúrico 178
  - linoleico conjugado 293, 294, 296
  - micofenólico 507, 541, 542
  - nucléico 127
  - oxálico 285, 287-289
  - periódico de Schiff 183
  - retinoico 37
  - tiobarbitúrico 222
  - úrico 99, 213, 364, 404, 415, 416, 423, 461
  - vacênico 296
  - valproico 305, 486
- Acidose
- láctica 389
  - metabólica 379, 380, 486
  - tubular distal 380, 502
  - tubular renal 208, 209
- Ácidos graxos livres 236
- Acionitrila 436, 496
- ACSM (*American College of Sports Medicine*) 358-360
- ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) 231, 543
- Actina 17, 266
- Actinomicina 209
- ADA (Associação Americana de Diabetes) 347, 387, 556, 561, 584
- Adenilciclase 73, 292
- Adenina 275
- Adenoma produtor de aldosterona 252, 254
- Adenomegalia 510
- Adenosina 120, 208, 292
- Adipisina 26, 233, 234
- Adipocinas nas doenças renais 25-32
- Adipocitocina 233, 241
- Adiponectina 26, 27, 38, 40, 233, 234, 241
- ADMA (dimetilarginina assimétrica) 402, 405
- ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) 107, 110, 111, 125, 437
- Administração em bolo 303
- Adrenalina 373
- African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (estudo AASK) 581
- Afrodescendentes 346
- Agar Soy 597
- Agentes hipoglicemiantes na doença renal crônica 387
- AGEs (*advanced glycosylation end products*) 17, 261, 350, 372, 403, 442, 445
- Agentes alquilantes 502, 538
- Agentes estimuladores da eritropoiese 405
- Agentes oxacilinorresistentes 468
- Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 335, 337, 338, 341
- AgHBs 164
- Agonista- $\beta_2$  485
- Água ultrapura 441, 494, 497
- Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida) 144, 145, 163, 167, 218, 333, 347



- AINES (anti-inflamatórios não hormonais) 101, 120, 145, 253, 262
- AKIN (*acute kidney injury network*) 110-116, 130, 138, 195
- Alanina 284, 286
- Albumina glicada 386
- Albuminúria/proteinúria 579, 581
- Albuterol 490
- Alcaçus 490
- Alça de Henle 2, 36, 37, 39, 41, 60-62, 73, 98, 99, 120, 123, 147, 207, 275, 285, 286, 311, 378
- Álcool amílico 177
- Aldactona® 254
- Aldosterona 71, 120, 121, 238, 253-256, 347, 357, 371-373, 490, 491, 574, 582, 583
- Aldosterona em veias renais 253, 254
- Alelo
  - del 34 313
  - hipomórfico 318
  - mutante 318
  - PKD1 313, 318
  - PKD2 313
  - WS25 313
- Alfa-actina 38, 265, 266, 269
- Alfacalcidol 457
- Alfatocoferol 372
- Alfa-1-bloqueador 346
- Algestona 144
- Alisqureino 273, 276, 347, 348, 582
- Alizarina 50
- Alopecia 542
- Alopurinol 98, 101, 102, 213, 300
- Aloxano 172
- Alprenolol 275
- Alquilantes 207
- Alquissulfonato 207
- Alterações epigenéticas 574-575
- Alumínio 487, 493-495
- Alumínio no encéfalo 493
- Alteração eletrolítica 449
- Alterações funcionais tubulares 262
- Alterações no metabolismo eletrolítico e mineral 262
- Alzheimer's Association* 259
- Ambiente perinatal e a hipertensão arterial 569-575
- Amendoim 285
- Amenorreia 539
- American Diabetes Association (ADA)* 288, 556, 584
- American Society of Clinical Oncology* 502
- American Society of Hypertension* 407
- Amicacina 100, 305, 467
- Amifostina 208, 503
- Amiloidose 201, 209, 259, 372, 440-446, 498
  - em diálise 440-446
  - primária 443
- Amilorida 253
- Aminoacidúria 209
- Aminoglicosídeo 100-103, 121, 152, 301, 467-470
- Aminoguanidina 445
- Aminopeptidase 38, 274
- Amiodarona 75, 275
- Amitriptilina 70, 75
- Amoxicilina-clavulanato 509
- AMPc (adenosil monofosfato cíclico) 73, 74, 80, 292, 319, 320
- Ampicilina 467, 468
- Amplictil® 288
- Amputação 365
- Anabolizantes e o rim 143-148
- Análogo do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) 388
- Anemia 374, 379, 380, 383, 404, 405, 494
  - falciforme 333
  - hemolítica microangiopática 210
  - normocítica normocrômica 379
- Anestesia em disfunção renal aguda 119-124
- Anfetamina 76
- Anfotericina B 74, 100, 103, 305, 468, 502
- Anfotericina B (deoxicolato) 509, 510
- Angina pectoris* 275, 405, 429
- Angiorressonância magnética 514
- Angiotensina
  - I 83, 84, 85, 273, 274
  - (1-7) 84-88, 274
  - (1-8) 274
  - (1-9) 84-86, 274
  - (2-10) 274
  - II 79-89, 101-121, 241, 261, 273, 274-276, 347, 369, 373, 378, 403, 405, 476, 477, 481, 490, 571, 573, 580
  - III (2-8) 84-86, 274
  - IV (3-8) 84-86, 274
- Angiotensinase 274
- Angiotensinogênio 79, 83, 84, 236, 273
- Angiotonina 273
- Angiotrombogênico 13
- Anilina 179
- Ânion nitrosoperoxycarbonato 218
- Anlodipina 75, 210, 347, 480, 491, 583
- Anomalia de May-Hegglin 270
- Anorexia 426
- Anoxia periparto 485
- Antagonista dos canais de cálcio 346, 480, 490, 583
- Antagonistas di-hidropiridínicos 583
- Antibiograma 152
- Antibióticos antitumorais 209-210
- Anticorpo monoclonal anti-C5a 543
- Anticorpos
  - anti-C3 186
  - antinefrina 265
  - monoclonais 212
- Antigenemia pp65 551-553
- Antígeno anti-hepatite B 559
- Anti-inflamatórios não hormonais 101, 120, 121, 145, 147, 253, 262
- Antimetabólitos 210
- Antinefrina, anticorpos 265
- Antioxidante do grupo dos tiois 372
- Antiquimiotripsina 236
- Anti-Thy-1 52
- Antraciclina 209, 213
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) 326
- ANZICS (*Australian New Zealand Intensive Care Society*) 116
- Aorta ascendente 370
- APACHE II 114
- Aparelho justaglomerular 273-276
- APD (*adult patient database*) 116
- Apelina 26, 28, 233, 234
- APEMP (*adult perietal epithelial multipotent progenitors*) 38, 39
- Apnéia do sono 238, 402
- Apolipoproteína E 258
- Apoptose 225, 236, 293, 319, 369, 501, 542
- Aquaporina 38, 52, 73, 76, 319
- Arginina 293, 423, 478
- Arginina-vasopressina 262, 292, 320
- Arritmia 226, 253, 368, 371, 373, 407, 485, 488, 489
- Arteriosclerose 261, 370
- Articulação temporomandibular 543
- Artrite escapuloumeral 440
- Artrite reumatoide 543
- Artroscopia 442
- Asparaginase 213
- Aspergillus* 507, 511
- Aspergilose 510
- Aspirina 75, 76, 106, 401, 407, 425, 517
- Assembleia Mundial da Saúde 528
- Atenolol 275, 480
- Aterogênese 373
- Aterosclerose 234, 238, 269, 345, 370, 372, 373, 401, 402, 498, 562
- Aterosclerose cerebral 259, 260
- ATG (globulina antitumócica) 550

*Atherosclerosis risk in communities* 351  
Atividade nervosa simpática periférica 356  
Atividade simpaticomimética intrínseca 275  
Atorvastatina 235, 475  
ATP (adenosina trifosfato) 73, 129, 225, 292, 405, 584  
AT<sub>1</sub>, receptor de angiotensina 14  
Atracúrio 123  
Ausência em neurologia 484  
*Averrhoa carambola* 287  
Azacitidina 210, 502  
Azatioprina 159, 210, 508, 517, 543, 552  
Azospermia 539  
Aztreonam 467

## B

BAAR (bacilo álcool-ácido resistente) 508, 509  
Bacilo de Döderlein 535  
*Backfiltration* 494  
Bacteriófago P1 311  
Bacteriúria assintomática 152  
Bacteriúria significativa 150-152  
Bactrim® 75, 152, 153  
Baixo peso ao nascer e hipertensão arterial 569-571  
Balanço  
- acidobásico 262  
- de água 71  
- de cálcio 262  
- de fósforo 262  
- de potássio 262, 489  
- hídrico no perioperatório 120  
- simpaticovagal 488  
Banff 2 513, 514, 519-524  
Barbitúricos 122, 123  
Barorreceptores 477  
- intrarrenais 80  
*Base excess* 501  
Basiliximabe 558  
Bastonetes Gram-negativos 466  
Batata-doce 285  
BCC (bloqueador de canais de cálcio) 253  
BCG (bacilos de Calmett-Guérin) 160  
BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) 231, 247  
*Beauveria nivea* 557  
Benazepril 480, 582, 583  
Benzeno 177  
Benzina 177  
Benzodiazepínico 123, 486  
Beta-amiloide 259, 260, 498

Betabloqueador 346, 374, 401, 407, 409, 480, 488, 582  
β-galactosidase 318  
Betalactamase 469  
β<sub>2</sub>-microglobulina 208, 372, 403, 440-446, 474, 475, 498  
β<sub>1-3</sub>-glucan 510, 511  
Beterraba 285  
Bevacizumabe 212, 213  
Bexiga trabeculada 380  
BGYR (*bypass* gástrico em Y de Roux) 416, 417  
Bicarbonato 485, 490  
Bifosfonado 213  
Biguanida 389  
Biodisponibilidade 298, 299  
Bioequivalência 298  
Biotransformação hepática e renal 300  
BIR (apoptose de baculovírus) 129  
BK vírus 513, 514  
Blastomicose 507  
Bleomicina 207, 209  
Bloqueadores de canais de cálcio 378, 480  
Bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II (BRA) 85, 89, 103, 120, 126, 157, 240, 242, 253, 261, 346, 347, 374, 425, 478, 480, 481, 514, 515, 517, 538, 544, 573, 581, 582  
Bloqueio atrioventricular 491  
BmI-1 (fator de transcrição) 38, 46  
BMP-4 (*bone morphogenic protein-4*) 37, 38  
BMP-7 (proteínas morfogênicas do osso) 19, 21, 37, 39, 40, 404  
Bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 378  
*Borderline* (suspeita de rejeição) 514, 520, 521  
*Bordella pertussis* 162  
Bortezomiba 212  
*Bothrops jararaca* 274  
BRA (bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina) 85, 89, 103, 120, 126, 157, 240, 242, 253, 261, 346, 347, 374, 425, 478, 480, 481, 514, 515, 517, 538, 544, 573, 581, 582  
Brdicininina 83, 85, 88, 274, 372  
*Brazilian Brain Bank Study Group* 260  
Bromo 176  
Bromodeoxiuridina 46  
Broto ureteral (ducto wolffiano) 18, 36-38  
Bussulfama 207  
Butanol 177  
*Bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) 416, 417  
*Bypass* jejunoileal 416, 417

## C

Ca<sup>2+</sup>-ATPase 60  
Ca, metabolismo do 59-60  
Cadeia leve *kappa* e *lambda* 147  
Cadeia pesada na hélice α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, α<sub>3</sub> 440  
Caderina 18, 19, 20, 34, 311, 312  
Cafeína 74, 292  
Câimbra 398, 486  
Calbindina 38, 60  
Calciferol 455  
Calcificação  
- coronariana 404  
- vascular 401, 403, 408  
Calciflaxia 139  
Calcineurina 13, 101-103, 159, 187, 514-516, 540, 543, 557, 558, 560, 564  
Cálcio 59-63, 479, 493, 494  
- canal de 253  
Calcitonina 59-61  
Calcitriol 62, 373, 379, 380, 455, 457, 458, 491  
Cálculo renal 417  
Calepima 467, 470  
Caliceína (lisilbradicinina) 274  
Calidina 274  
Calponina 38  
*Camellia sinensis* 168-173  
Camundongo  
- jck (juvenile cystic kidneys) 310  
- knockin PDK1 315  
- "knockout" PPK1 234, 313, 315  
- pcy 310  
- PKD1 313, 315-317, 319  
- SCID 47  
Câncer  
- colorretal 213  
- e lesão renal aguda 500-503  
- prostático 144  
Candesartana 234, 236, 480  
*Candida* 340, 507, 509-511, 534  
- albicans 509, 534  
- enterobacteriaceae 340  
Candidíase 510  
CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) 337, 392, 425, 465-468  
Capilares de alto fluxo 474  
Capilares de baixo fluxo 474  
Capsacina 208  
Cápsula de Bowman 36-38, 40, 47, 128, 378  
Captopril 83, 253, 480, 544  
Carambola 284-289, 485  
Carbamazepina 70, 75, 305, 486, 543  
Carboplatina 207, 208, 502  
CARD (domínio recrutador da caspase) 129

- Cardiomiócito 369  
 Carmustina 207, 209, 502  
 Carnitina 209  
 Carvedilol 374, 480, 490  
 Caspase 129, 130, 220, 353, 373  
 Caspofungina 100, 511  
 Catalase 220, 221  
 Catarata 538  
*Catch-up growth* (crescimento acelerado) 8, 9, 569  
 Catecolamina 4, 13, 120, 371  
 Catenina 18, 20, 311  
 Catepsina 80  
 Cateter duplo J 280  
 Cateter uretral 462  
 Cateterismo de veias adrenais 254  
 Cateterismo vesical 151  
 Cbfa-1 (*core binding factor alpha-1*) 404  
 CdK-2 (*cyclin-dependent kinase-2*) 320  
 Cefalosporina 101, 106, 152, 153, 364, 467, 468, 470, 485  
 Cefalotina 467  
 Cefazolina 467  
 Cefepima 467, 485  
 Ceftriaxona 467, 468, 470  
 Ceftriaxona 153  
 Células
  - betapancreáticas 6, 8, 379, 557, 559, 560
  - Decoy 514
  - do aparelho justaglomerular 273-276
  - justaglomerulares 79
  - NK (natural killer) 22, 27-29, 126, 549
  - renais progenitoras 34-41
  - side population 40, 59
  - T 379, 519, 523
  - tronco 34-46, 53
    - adultas 22, 39-40, 48-50
    - derivadas da medula óssea 34
    - do rim adulto 34, 39, 40
    - do rim embrionário 34, 37, 38
    - do rim fetal 34, 38, 39
    - e doenças renais 51-53
    - embrionárias 43, 50, 51
    - hematopoiéticas 48, 51
    - mesenquimais 22, 43, 44, 48-50
    - multipotente 47, 48
    - pluripotente 47, 48
    - totipotentes 47
    - unipotentes 47, 48
- Cenoura 285  
 Cetamina 122  
 Cetoácidos 364, 562  
 Cetoconazol 300, 541  
 Cetuximabe 212, 213  
 CFA (*confirmatory factor analysis*) 232  
 CFTR (*cystic transmembrane conductance regulator*) 320  
 CGMS (*Continuous Interstitial Glucose Monitoring Systems*) 386  
 Chá
  - da-China (oolong) 169
  - preto 169
  - verde e o rim 168-173*Chlamydia pneumoniae* 403  
 Choque cardiogênico 449  
 Chumbo 494  
 Ciclofilina 13  
 Ciclofosfamida 110, 187, 192, 193, 207-209, 213, 265, 539-544  
 Ciclo-hexanona 177  
 Ciclo menstrual 460  
 Ciclo-oxigenase 2 66  
 Ciclosporina A 12-14, 21, 39, 74, 101-103, 107, 159, 187, 226, 300, 305, 485, 508, 514-516, 539-554, 556, 557, 559-564  
 CID (código internacional de doenças) 197  
 Cílio apical posterior 309-312  
 Cilistatina 467  
 Cimetidina 101, 364, 365, 461, 502  
 Cinases reguladas por sinais extracelulares 82  
 Cineangiocoronariografia 407  
 Cininase II 274  
 Cininogênio 274  
 Cintilografia miocárdica 407  
 Ciprofloxacino 75, 101, 153, 467  
 Circulação extracorporal 449  
 Cirurgia
  - bariátrica 157, 238, 240, 244, 415-417
  - bariátrica e litíase renal 415-417
  - de Capella 157
  - de Scopinaro 416
  - disabsortiva 416
  - duodenal 416
  - disabsortiva (Switch) 416
 Cisatrácio 123  
 Cisplatina 39, 52, 100, 107, 207, 208, 502, 503  
 Cistatina C 68, 106, 366, 460, 463, 572  
 Cistite 151, 152  
 Cistogênese 311, 312, 317, 319  
 Cistoscopia 152, 153  
 Citaloprana 75  
 Citarabina 210, 213  
 Citocina 293, 372  
 Citocinas anti-inflamatórias 236, 436  
 Citocinas pró-inflamatórias 235, 403, 425  
 Citocromo CYP3A 543, 545  
 Citocromo P450 177, 300  
 Citomegalovírus 403, 508, 549, 553, 554, 556, 560, 562
  - em transplante renal 549-554
 Citoqueratina 52  
 Citosina 574  
 Citrato 286  
*Citrobacter fecundi* 151  
 Cladribina 210  
 Clamp 350, 352, 416  
 Classificação de Banff 513, 514, 519-524
  - atual 519-521
 Claudina 22, 281  
*Clearance*
  - de  $\beta$ 2-microglobulina 445, 446
  - de dialisato 446
  - adsorção 438
  - cálculo 362, 363
  - corporal 298
  - da cisplatina 502
  - de creatinina 44, 45, 66-68, 102, 108, 109, 137, 138, 147, 153, 192, 193, 243, 244, 261, 289, 301-304, 333, 337, 364, 365, 388, 389, 402, 460, 461, 463, 466, 502, 503, 544, 578
  - de DTPA (ácido dietilenotetraminopentacético) 364, 502
  - de EDTA (ácido etilendiaminotetra-acético) 364, 460, 463, 502
  - de inulina 53, 66-68, 462, 463
  - de io-hexol 363
  - de iotalamato 11, 60
  - de uratos 243, 244, 246
  - de ureia 364, 424, 461, 463
  - dialítico 299
  - difusional 486
  - hepático 298, 299
  - não renal 298
  - máximo de ureia 461
  - plasmático 299, 301
  - renal 298, 299
  - renal de insulina 386
  - standard de ureia 461
 Clofibrato 157  
 Clonazepam 486  
 Clonidina 480  
 Cloramina 494  
 Clorambucil 539, 540  
 Cloro 176, 494, 497  
 Cloroetilnitrosúria 209, 510  
 Clorotiazida 244  
 Clorpromazina 72  
 Clorpropamida 75, 76, 262, 387



- Clortalidona 244  
Cloxacilina 301  
CLP (*cecal ligation and puncture*)  
126-128  
Clofibrato 75, 157  
Clonazepam 486  
Cloreto de metileno 177, 178  
Cockroft-Gault, equação de 67, 261,  
302, 339, 365, 366, 462, 502, 578  
Coeficiente  
- de transferência de massa (KoA) 474  
- de ultrafiltração (Kf) 98  
- sieving 299  
Colágeno  
- I 22, 230, 368, 370, 371  
- II 49  
- III 22, 230, 368, 370  
- IV 51, 52, 172, 220, 233, 236,  
268-270, 368, 580  
- V 368  
- IV 368  
Colecalciferol 455  
Colesterol total 292, 402, 425, 545  
Colesterol total e frações 542, 545  
Cólicas renais 309  
Comércio de Órgãos 526-530  
Complemento C4 185, 202  
Complemento C1q 183  
Complemento C3 182-186, 193, 202  
Complexo  
- de Golgi 79  
- maior de histocompatibilidade  
(MHC) 36, 37, 39, 440, 550  
- QRS 489  
Componente amiloide P 445  
Composto A (pentafluoro-isopropenil)  
123  
Concentração  
- de K no banho 489  
- máxima (pico) 303, 304  
- mínima (through ou vale) 303, 304  
- plasmática dos fármacos 298  
Consenso de cirurgia bariátrica 417  
*Continuum* 326  
Contraste Hoechst 39  
Convulsão em diálise 484-487  
*Coping* 325, 328, 394, 432  
Corticoide 187, 507  
Corticorresistente 538, 539, 541, 557  
Cortisol 231, 491  
Cortisona 491  
*Corynebacterium* 534, 535  
Couve 285  
CPK (*congenital polycystic kidney*) 312  
CPK (creatininafosfoquinase) 544  
CPOD (índice de dentes) 340, 341  
C4 185, 202  
CRE (enfrentamento religioso-  
espiritual) 394, 395, 399  
Creatina 106, 107, 147, 364, 460  
Creatinina 293, 364, 365, 378, 381,  
388, 389, 460-463, 502, 503, 513,  
514, 517, 544, 578, 572  
- fosfoquinase-MB 406, 407  
Crescimento acelerado (*catch-up  
growth*) 8, 9, 569  
Cresol 404  
*Crevicular* 332, 335, 337  
Criptococose 511  
Crise convulsiva 484, 485  
- anômalas 484  
- focal complexa 484  
- focal simples 484  
- generalizada 484  
Cromatografia  
- de coluna gasosa 305  
- líquida de alta pressão 305  
Cromossomo  
- 1q32 184, 260, 266  
- 4 291  
- 11 266, 310  
- 14 260  
- 16 291  
- 19p13.1 260, 265, 538  
- X 86, 181, 282  
- Y 193  
*Cryptococcus neoformans* 507-511  
C1q 183  
C3 183, 185, 186, 189, 193, 202  
C3a 436  
C3 convertase 185  
C3NeF (fator nefritogênico) 183,  
185-187  
C5a 436  
Cuprophane® 473  
Curva  
- de Frank-Starling 477  
- de Kaplan-Meier 192, 562, 563  
Cushing 539  
*Cut off* 436  
*Cycling* 144  
Citomegalovírus 403, 508, 549-554,  
556, 560, 562  
**D**  
Dacarbazina 207  
DAG (doença arterial coronariana) 345  
Daidzeína 293  
DAIS (*disbetes atherosclerosis  
intervention study*) 157  
DAMP (*damage-associated molecular  
pattern*) 127  
Dapsona 461  
Daunorrubicina 209  
DCCT (*Diabetes Control and  
Complications*) 385  
DCOR (*dialysis clinical outcomes  
revisited*) 404  
Decarbazina 207  
Declaração de Istambul 527-530  
Declaração Universal dos Direitos do  
Homem 527  
Dedo de zinco tipo Krüppel 266, 267  
Deferroxamina 225  
Deficiência de vitamina D na  
população 455, 456  
Deidroepiandrosterona (DHEA) 193  
*Déjà vu* 484  
Demência  
- da doença de Parkinson 258  
- de Creutzfeldt-Jakob 260  
- de perseguição senil 258  
- dos corpúsculos de Lewy 258  
- frontoparietal de Pick 257, 258  
- vascular 258  
Demências 258-260  
Denileucinadiftox 211, 212  
Densitometria óssea 380  
Deoxicolato 509, 510  
DEP (desnutrição energético-proteica)  
349, 352, 353  
Depuração  
- de creatinina 66-68, 466, 517  
- de ureia máxima 474  
Derivação gastrojejunal 416  
Desalquilação 299  
Desaminação 299  
Desflurano 123  
Desquilíbrio hidroeletrólítico 378  
Desmielinização 486  
Desmina 18, 20, 51  
Desmopressina 75, 76  
Desnutrição proteico-calórica 570  
Desoxipiridínolina 338, 341  
Destropropoxifeno 300  
19-nor-1 $\alpha$ ,25-di-hidroxivitamina D 458  
16 $\alpha$ -hidroxiestrona 193  
DHEA (de-hidroepiandrosterona) 193  
DHL (de-hidrogenase láctica) 286  
Diabetes  
- gestacional 65  
- insipidus 72, 74, 75, 102, 147, 208,  
209  
- mellitus 6-9, 28, 72, 76, 80, 121,  
151, 155-157, 162, 172, 173, 209,  
218-221, 229-236, 239, 240, 242,  
257, 260, 332, 336, 345-348, 352,  
353, 356, 378, 385, 401, 404, 426,  
429, 456, 460, 463, 488, 513, 514,  
516, 543, 556-564, 569, 577-584  
- por transplante renal (DMPT)  
556-564

- Diagnóstico molecular 519-524
- Dialisadores
- de alta eficiência 474
  - de baixa eficiência 474
- Diálise
- e convulsão 484-487
  - e vitamina D 448-453
  - peritoneal 448, 453, 465-471
    - ambulatorial contínua 337, 392, 425, 465-468
    - automatizada 392
    - contínua 452
    - de alto volume 452
    - de fluxo contínuo 451, 452
    - intermitente 392
  - ultrapura 475, 498
- Diazepam 487
- Diazicon 502
- Dicloroetileno 177
- Dicloroisoproterenol 275
- Dieta
- de arroz 423, 424
  - de Giordano e Giovanetti 424, 425
  - de Karrel 423
  - de Kempner 423
  - hiper e hipoproteicas 424, 425
  - hipossódica 476
- Dietilcarbamato 503
- Difenil-hidantoína 305
- Diftitox 211, 22
- Digoxina 301, 305
- Di-hidrocodeína 300
- Di-hidrofolato redutase 210
- Di-hidropiridinico 253
- Dilatação pielocalicinal 380
- Diltiazem 480, 583
- Dimetilxantina 292
- Dinâmica de grupo 396
- Dinileucina diftitox 212
- Dinitroclorobenzeno 179
- Diovan*<sup>®</sup> *reduction of proteinuria* (DROP) 347
- Dipeptidil carboxilase 83
- Dipeptídeo muranil 129
- Dipiridamol 187
- Dipirona 70
- Dipsa (sede) 71
- Dirtrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia 462
- Dirtrizes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica 417
- Disciplinaridade 326
- Disfunção erétil 432
- Disfunção miccional 379, 380
- Disfunções vesicais neurogênicas 379, 380
- Disgenesia biliar 308
- Dislipidemia 402, 404, 425, 426, 545, 584
- Dislipidemias graves 70
- Displasia imuno-óssea de Schimke 265
- Depósito corporal 298
- Distúrbio mineral e ósseo 378, 379
- Distúrbios
- acidobásicos 368
  - do metabolismo da água 70-77
  - do metabolismo mineral 373
- DMOS (disfunção de múltiplos órgãos e sistemas) 99
- DNA (ácido desoxirribonucleico) 39, 207, 208, 219, 225, 266, 267, 309, 311, 373, 502, 542, 551, 552, 553, 574, 575
- Doença
- arterial coronariana 345, 401
  - aterosclerótica das coronárias. 362
  - cardiovascular 356, 369, 386, 401-409, 425, 456, 462
  - coronariana 403, 404
  - de Alport 18
  - de Alzheimer 257-262
  - de Creutzfeldt-Jacob 258, 260
  - de Crohn 62, 285
  - de depósitos densos 183, 185, 186
  - de Dent 282
  - de membrana fina 268-270
  - glomerular por lesões mínimas 424
  - microvascular 371
  - obstrutiva coronária 368, 374
  - óssea adinâmica 404,
  - osteoarticular 444
  - periodontal 332-341
  - pulmonar obstrutiva 287
  - renal crônica 16-23, 42-45, 264-271, 292, 308, 325, 330, 332-341, 356-360, 368-375, 377-383, 385-389, 401-409, 423-426, 428-433, 455-458, 474, 559
  - e controle glicêmico 385, 389
  - e o ovo 423-426
  - e tratamento da hipertensão arterial 577-584
  - renal diabética 385
  - renal policística 138, 291-296, 308-320
  - autossômica dominante 308, 309, 312, 315, 318-320
  - autossômica recessiva 308, 317-320
  - genética da 309
  - tubulointersticial 580
- Doente renal crônico 325-330
- Dopamina 120
- Doping* 144, 147
- Doppler 404, 513
- DOPPS (*The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) 429
- Dose de ataque 303
- Doxercalciferol 458
- Doxiciclina 301
- Doxorrubicina 209, 210, 213
- DPAC (diálise peritoneal ambulatorial contínua) 337, 392, 425, 465-467, 570
- DPT (difteria, *pertussis*, tétano) 160, 162
- DREAM 234
- Drogas
- antiepilépticas 486
  - antineoplásicas e nefrotoxicidade 206-214
  - epiletogênicas 487
  - imunossupressoras 487
- DROP (*Diovan*<sup>®</sup> *reduction of proteinúria*) 347
- Drop attacks* 484
- Drosophila* 311
- DRPAD (doença renal policística autossômica dominante) 291-294, 296, 318
- DRPAR (doença renal policística autossômica recessiva) 291, 318
- DTPA (ácido dietilenotriaminopentacético) 66, 364, 502
- Ducto pancreático e biliar 312
- Ducto wolffiano (broto ureteral) 18, 36, 37
- Duodenal *Switch* 416
- Dutch Famine Study* 7
- Dumping* 416
- E**
- EAE (*experimental autoimmune encephalomyelitis*) 27
- EAS (exame de urina) 152
- ECA (enzima conversora da angiotensina) 22, 84-89, 273, 274
- ECM (matriz mesangial extracelular) 220
- Ecocandinas 511
- Ecocardiograma 374, 404, 405, 509
- Ectazy* 76
- Eculizumabe 187
- Eczema 536
- Edêntulos 338, 340
- EDRF (fator relaxante derivado do endotélio) 478
- EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) 66, 460, 463, 502

- EFA (*exploratory factor analysis*) 232
- Efeito da primeira passagem 298
- Efeito terceiro espaço 121
- EGCG (*epigallocatechin gallate*) 170, 171
- EGF (fator de crescimento epidérmico) 19, 40, 213
- EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) 311, 315
- Elastina 38, 368
- Eletrcardiograma 61, 407, 491, 492
- Eletronefalograma 485, 487
- Eliminação de fármacos 298, 301
- Elongase 294
- Embolia aérea 485
- Embriogênese renal 24, 37
- EMIT (imunoensaio inibido por anticorpos) 305
- Enalapril 85, 244, 347, 480, 544
- Encefalopatia 485, 493
  - por alumínio 485
  - por cefepima 485
- Endoglin 49
- Endopeptidase 274
  - neutra 11, 12, 84
- Endorfina 83
- Endotelina 12, 13, 14, 20, 120, 170, 226, 369, 372, 403, 405, 478
- Endotoxemia 98, 107, 130
- Endotoxina 130, 442, 473, 494, 495, 497, 498
- eNOS (óxido nítrico sintetase) 4, 13, 218, 220, 225, 234, 472
- Ensaio cinético do picrato alcalino 365
- Enterobacter cloacal* 15
- Enterobius vermicularis* 533, 536
- Enterococos 466
- Enzima
  - ciclo-oxigenase 295
  - conversora da angiotensina (ECA) 79-89, 273, 274
  - crê 311
  - delta-9-dessaturase 294
  - hepático 541
  - hidroxilclorometilglutaril-CoA redutase 187, 545
  - inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) 538
  - 11- $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase 2 (11 $\beta$ HSD2) 491, 572
  - P-450 224
  - 1 $\alpha$ -hidroxilase 262, 378
- Eosinofilia 101
- EPIA (imunofluorescência polarizada) 305
- Epilepsia 484
- Epinefrina 275
- Epirrubicina 209
- EPK (*extracellular signal regulated proteinkinase*) 318
- Eplerenona 239, 582
- Equação de Cockcroft-Gault 67, 261, 302, 339, 365, 366, 462, 502, 578
- Equação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) 67, 68, 112, 191, 197, 292, 302, 365, 366, 462, 502, 578
- Ergocalciferol 374, 455
- Eritromicina 300
- Eritropoietina 137, 139, 208, 239, 281, 405, 408, 476, 479, 465, 498, 502
- Escarola 285
- Escherichia coli* 151, 152, 534, 535, 537
- Esclerodermia 139
- Escleromixedema 139
- Escore
  - HOMA-IR 352, 353
  - i 521, 523
  - t 521, 523
  - ti 521, 522, 524
  - v 521, 523, 524
- Espaço QT 61
- Espécies reativas
  - de nitrogênio 218, 221
  - de oxigênio 13, 168, 171, 172, 218-221
- Espinafre 285, 287
- Espiritualidade-religiosidade 393-399
- Espironolactona 156, 244, 254, 371, 489, 582
- Esplerenone® 254
- Espondilite anquilosante 260
- Espondiloartropatia 443
- Esquecimento benigno do idoso 259
- Esquistossomose
  - e o rim 201-204
  - hepatoesplênica 202
- Estafilococo coagulase-negativa 468-470, 534, 535
- Estanazolol 144
- Estatina 402, 407, 425, 538, 545, 564
- Estenose
  - da artéria renal 514
  - da junção ureterovesical 380
  - da uretra 151
- Esteróide 517, 550, 557
- Esteróides anabólicoandrogênicos 143-148
- Estireno 177-178
- Estradiol 144
- Estreptozocina 84, 172, 207, 209, 502
- Estresse oxidativo 9, 168, 172, 207, 218-221, 224-226, 231, 232, 369, 371, 372, 383, 404, 405, 580
- Estudo
  - AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) 581
  - ACCOMPLISH 583
  - ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 387
  - ADVANCE 387, 583
  - AIPRD (ACE Inhibition in Progressive Renal Disease) 582
  - AURORA 374
  - AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) 582
  - BENEDICT 583
  - BEST 111
  - BRAZ-PD 465, 469
  - CONVERT 516
  - COOPERATE 582
  - Creeping Creatinine 517
  - DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) 584
  - DIRECT Protect-2 558, 583
  - DROP 347
  - em Sobral, CE 431
  - EUCLID 347, 583
  - EUPHAS 438
  - HEMO 429, 474, 498
  - INSIGHT 580
  - IRMA-2 347
  - iVOIRE 438
  - Italkid 382
  - MARVAL 347
  - MDRD 428
  - MICRO-HOPE 347
  - NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trial and Collaborative Study) 559
  - ONTARGET 582
  - PICARD 111
  - RASS 583
  - REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) 582
  - STENO 2 584
  - UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 584
- Evolução dos pacientes em hemodiálise 475
- Etanol 177
- Éter
  - etílico 177
  - isopropílico 177
- Etilenimina 207
- Etilenoglicol 285, 289
- Etomidato 122
- Etoposido 218



- Etossuximida 305
- EUCLID (*Eurodiab Controlled trial of Lisinopril Insulin dependent Diabetes*) 347, 583
- Eucosanoide 293
- Eupenicillium brefeldianum* 543
- EUPHAS (*Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock Trial*) 438
- European Pharmacopea* 496, 497
- Everolimus 515
- Excreção renal 300, 301
- Exenatida 388
- Exercício
- aeróbico dinâmico 356, 358-360
  - de força 359
  - físico 356-360
  - físico e doença renal crônica 356-360
  - físico estático 358
- Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)* 27
- F**
- FAN 192
- Farmacocinética 298, 299, 303
- linear 299
  - não linear 299
- Farmacodinâmica 298
- Fármacos e a insuficiência renal aguda 298-305
- Fascite eosinofílica 139
- Fator
- ativador de protease (IPAF) 129
  - B 183
  - de ajuste 304
  - de crescimento básico do fibroblasto 371
  - de crescimento de fibroblastos (FGF) 19, 37, 55, 63, 371, 373, 379, 382, 408
  - de crescimento de nervos (NGF) 17
  - de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) 17, 19, 51, 235, 405, 426
  - de crescimento do endotélio vascular (VEGF) 31, 39, 44, 53, 212, 232, 233, 235, 242, 320, 405, 545
  - de crescimento do hepatócito (HGF) 21, 22, 39, 40, 53, 232
  - de crescimento epidérmico (EGF) 19, 40, 213, 233, 235, 319
  - de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) 40, 53, 107, 120, 232, 233, 235, 352, 371, 378, 498
  - de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ) 13, 17-22, 30, 31, 40, 49, 53, 82, 139, 157, 171, 225, 230, 233, 235, 236, 241, 242, 261, 271, 276, 404, 405, 426, 442, 543, 580
  - de necrose tumoral- $\alpha$  26-29, 49, 53, 83, 98, 128, 140, 159, 207, 221, 225, 233, 235, 236, 241, 320, 334, 335, 340, 342, 352, 353, 372, 376, 402, 403, 426, 436, 442
  - derivado do estroma-1 (SDF-1) 39
  - de transcrição (AP-1) 13, 38
  - de von Willebrand 31, 38, 40, 132
  - fosfatúrico 379
  - H 183, 185-187
  - I 185
  - induzido pela hipóxia (HIF) 19, 20
  - inibidor da apoptose neuronal (NAIP) 129
  - inibidor da leucemia (LIF) 39
  - inibitório da migração de macrófagos (MIF) 26, 233
  - não-osmótico 73
  - nefrítico (C3NeF) 183-186
  - neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) 231
  - nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B) 21, 22, 66, 127, 129, 171, 212, 219-221, 236, 237, 406, 435, 544
  - nuclear do hepatócito-beta 1 (HNF- $\beta$ 1) 239, 312
  - osmótico 72-73
  - receptor de célula-tronco 40
  - regulador do interferon (IRF) 127
  - relaxante derivado do endotélio (EDRF) 371, 478
  - recidival 233
- FDA (*Food and Drug Administration*) 140, 144, 208, 448
- Febre familiar do Mediterrâneo 260
- FENa (fração de excreção de sódio) 243, 244
- Fenilalanina 286
- Fenitoína 486, 487, 543
- Fenitopina 487
- Fenobarbital 305, 486, 543
- Fenofibrato 157, 234, 365
- Fenótipo de economia (*thrifty phenotype*) 569
- Ferritina 139, 335, 340
- Fetúina 404
- FGF (fator de crescimento de fibroblastos) 19, 37, 53, 63, 371, 373, 379, 382, 405
- FGF-23 379, 382, 405
- FHHNC (síndrome de hipomagnesemia familiar com hipercalemia e nefrocalcinose) 279-282
- Fibrilação ventricular 488, 494
- Fibrinogênio 181, 234, 350, 425
- Fibroblasto 368
- Fibrocistina 309
- Fibronectina 20, 50, 82, 127, 129, 220, 235, 271, 368
- Fibrose
- hepática periportal 183
  - intersticial 370, 372, 514, 519, 522, 523
  - miocárdica 490
  - pulmonar 153
  - reativa 371
  - renal, reversão da 16-23
  - reparativa 371
  - sistêmica nefrogênica 137-141
  - tubulointersticial 378
- Filtração glomerular na gravidez 65-69
- Fisiopatologia da insuficiência renal aguda 224-226
- Fístula arteriovenosa 491
- Fitoestrógenos 293
- Fitoplâncton 178
- FIZZ (*found in inflammatory zones*) 27
- Floresta de neurônios 258
- Florizina 460
- Flucitoxina 468, 510
- Fluconazol 467, 468, 510, 511
- Fludarabina 210
- Fludrocortisona 253, 254, 491
- Fluido gengival 334, 335, 337
- Flúor 170, 176, 493, 494
- Fluorquinolona 152-153, 485
- Fluoruracil 210
- Fluoxetina 75-76
- Fluvastatina 545
- Fluvoxamina 75
- Fluxo
- plasmático renal 65, 230, 233, 261, 357
  - sanguíneo renal 98, 119, 122, 238, 362
- Fluxuridina 210
- Foam cells* 236, 237
- Folato 574
- Fórmula
- de Schwartz 377, 544
  - de Watson 451
  - MDRD 67, 68, 112, 191, 197, 292, 302, 365, 366, 426, 502, 578, 581
- Fóruns de Amsterdan e Vancouver 529
- Fosinopril 480
- Fosfatase alcalina 48
- Fosfatidilinositol cinase 351
- Fosfocreatina 364
- Fosfodiesterase 74, 292

Fluxo plasmático renal 65  
Fração de excreção de Na 243, 244  
Fração de filtração 230  
Frontoparietal, demência 257, 258  
*Freerance* ou *freed* 461  
Frutose 364  
Frutosamina glicada 386  
Função retardada do enxerto 515  
Funículo umbilical 51  
Furosemida 61, 62, 102, 103, 145, 244, 424

## G

Gadobênico 139  
Gadobutrol 139  
Gadodiamida 137-140  
Gadofosveser 139  
Gadolínio 137-141, 374  
Gadopentatático 139  
Gadoterato 139  
Gadoteridol 137, 139  
Gadoversetamido 139  
Gadoxético 139  
Galactoxilomanano 510, 511  
Gamaglutamiltransferase 491  
Gamapentina 486  
Ganciclovir 552, 553  
*Gardnerella vaginalis* 534  
Gastroplastia com anastomose intestinal em Y 157  
Gastroplastia vertical 416, 417  
Geleia de Wharton 51  
Gema do ovo e colesterol 425  
Gencitabina 211, 502  
Gene  
- ACTN4 265, 266  
- agouti 233  
- apoE 121  
- BicC1 310, 311  
- da calcineurina 510  
- do receptor AT1 574  
- LAMB 265, 267  
- LMX1B 270  
- NPHS1 265, 538  
- NPHS2 265, 266  
- NPHP3 310  
- PKD1 291, 292, 313, 314  
- PKD2 291, 292, 314  
- PKHD1 308-320  
- PKHD2 308-320  
- pressenilina 258  
- reporter lac2 313  
- SMARCAL 1 265, 267  
- TRPC6 265, 266  
- TSC2 (tuberous sclerosis 2) 320  
- WT1 265, 267  
Genfibrosila 157

Gengitabina 207  
Genisteína 293  
Gentamicina 226, 301, 467, 469, 471  
*German Diabetes and Dialysis Study* 475  
Glomerulosclerose focal e segmentar 201-203, 230, 233, 237, 240, 241, 244, 246, 264-266, 379, 491, 538-545  
- corticorresistente 538-545  
- tipo 1 266  
- tipo 2 266  
GFP (*green fluorescent protein*) 51  
Glândula paratireoide 351  
Glaucoma 538  
Glibenclamida 387-388  
Glicemia de jejum 230, 244  
Glicerato 285, 286  
Glicerol 47, 225, 226  
Glicilação 299  
Glicina 284, 286, 460, 502, 574  
Gliciteína 293  
Gliclazida 387, 388  
Glicolaldeído 286  
Glicolato 284  
Gliconeogênese 379, 386, 559  
Glicoproteína P 300, 301  
Glicuronidação 299  
Glicosaminoglicanos 286, 368, 478  
Glicosúria 209, 502  
Glimepirida 234, 387, 388  
Glinida 388  
Glioma 502  
Glioxilato 284, 285  
Gliplizida 288, 289  
Glitazona 233, 388  
Globulina  
- antilinfócito T (OKT3) 550  
- antitumóctica (ATG) 550  
Glomerulonefrite  
- de novo 513, 514  
- esquistossomótica 201-204  
- membranoproliferativa primária (GNMP) 181-187, 201, 203, 514, 542, 543  
Glomerulonefrite  
membranoproliferativa tipo I 181-187, 202, 203, 542  
- membranoproliferativa tipo II 181, 183-186  
- membranosa 542  
- por IgA 179  
- proliferativa 542  
- rapidamente progressiva 538  
- tratamento 186, 187, 201, 203  
GLP-1 (análogo ao glucagon semelhante ao peptídeo-1) 388  
Glucagon 388

Gluconato de cálcio 490  
Glutadiona 502  
Glutamilação 299  
Glutamilttransferase 38  
Glutationa 172, 220, 221  
- peroxidase 220, 221  
- redutase 220  
GLUT-1 (receptor de glicose) 580  
GLUT-4 (cotransportador de glicose) 353, 405  
GMPc (guanosina monofosfato cíclico) 224, 2267  
*Gold standard* 374  
Gonadoblastoma 267  
GOOS (*Genetica of Obesity Study*) 231  
Gram-negativo 465-467, 469-471  
Gram-positivo 465-471  
Grande rim branco 4  
Gravidez 65-69  
GRB (*associated binding protein*) 315  
Grelina 235  
GTP (trifosfato de guanosina) 226  
Guaranazeiro 292  
*Guidelines* da Associação Americana de Diabetes 387  
GVV (*glomerular volume variation*) 742

## H

*Haemophilus influenzae* 162, 163, 380  
Halotano 123  
HCV 559, 560, 564  
HBsAg 381, 561  
HDL-colesterol 144, 157, 229, 231, 232, 237, 379, 402, 426, 558  
*Helicobacter pylori* 403  
Helmintíase 202  
Hematúria 269, 525  
Hematúria essencial benigna 269  
HEMO (*Reduction of Morbidity and Mortality among Hemodialysis Patients*) 429, 474  
Hemodiafiltração contínua 449  
Hemodialisadores, tipos de 473-475  
Hemodiálise  
- contínua 449, 452  
- diária 452, 453, 476  
- intermitente 448, 449, 452  
- prolongada 449  
Hemofiltração  
- contínua 449, 452  
- venovenosa contínua 435-438  
- venovenosa na sepse 435-438  
Hemoglobina glicada 172, 232, 386-388  
Hemoperfusão 299, 449  
Hemophan® 473

- HEMO Study 429, 474, 498  
 Hemorragia intracraniana 485  
 Heparana 220, 235  
 Hepatite  
 - A 160, 163, 164,  
 - B 160, 161, 164, 182, 183, 560  
 - C 145, 181-183, 560  
 - do vírus C 381  
 Hepatites virais 403  
 Hepatoesplenomegalia 510  
 Hepcidina 26  
*Herpesviridae* 549  
 Herpesvírus  
 - tipo 6 549  
 - tipo 7 549  
 - tipo 8 550  
 Herpes zóster 132  
 HES (amidos sintéticos) 132  
 Hexametilmelamina 207  
 HGF (fator de crescimento do hepatócito) 21, 22, 39, 40, 53, 232  
 Hialuronanas 127  
 Hidralazina 103, 253, 480  
 Hidrocarbonetos alifáticos 177  
 Hidrólise 299  
 Hidropisia 461  
 Hidroxiapatita 404  
 Hidroximetil glutaril-coenzima A (HMG-CoA) 237, 187  
 Hidroclorotiazida 70, 75, 76, 244, 255, 262, 589  
 Hidroxietil (*starch*) 102, 103  
 Hidroxipiruvato 286  
 Hidroxiprolina 286  
 HIF (fator induzido pela hipóxia) 19, 20  
 Hiperaldosteronismo 239, 252-256, 371  
 - idiopático 252, 254  
 Hipercalcemia 59-63, 501, 511  
 Hipercalcúria 280, 415, 417  
 Hipercalemia 72, 449, 450, 488, 489, 492  
 - em diálise 488-492  
 Hiperцитocinemia 403  
 Hipercolesterolemia 425, 541  
 Hiperdisciplinaridade 326  
 Hiperfiltração 292, 293  
 Hiperfosfatemia 373, 378, 404  
 Hipergamaglobulinemia policlonal 203  
 Hiperçlicemia 489, 557  
 - associada ao transplante 557  
 Hiperinsulinemia 232, 379, 557  
 Hiperlipidemia 379, 515  
 Hipernatremia 262, 485  
 Hiperoxalúria 282, 284-285, 415, 417  
 Hiperparatireoidismo  
 - secundário 63, 359, 373, 379, 382, 402-404, 449, 456, 457  
 - terciário 62  
 Hiperplasia  
 - bilateral da suprarrenal 252, 253  
 - primária da suprarrenal 252  
 Hiperpotassemia grave 449  
 Hipertensão  
 - arterial sistêmica 476-482  
 - arterial sistólica 403  
 - glomerular 292  
 - intracraniana 449  
 - intradialítica 476-482  
 - maligna 424  
 - porta 203  
 Hipertensina 273  
 Hipetricose 541  
 Hipertigliceridemia 232, 352, 556  
 Hipertireoidismo 460  
 Hipertrofia ventricular esquerda 368-375, 402, 405, 408  
 Hiperuricemia 232, 280, 425, 584  
 Hiperuricosúria 103, 415  
 Hipoalbuminemia 66, 368, 372, 426  
 Hipocalcemia 59-63, 74, 373, 379, 485, 487  
 Hipocalemia 72, 74, 209, 502  
 Hipocitratúria 415  
 Hipócrates 257  
 Hipodipsia 72  
 Hipofosfatemia 209  
 Hipoglicemia 388, 484, 487  
 Hipoglicorraquia 510  
 Hipomagnesemia 213, 279-282, 503  
 - familiar 279-282  
 Hiponatremia 70-77, 262, 485, 486  
 Hipotensão intradialítica 478  
 Hipótese  
 - de Barker 6-7, 9, 10  
 - do encurtamento dos telômeros 7,8  
 - do néfron intato de Bricker 378  
 - do Thrifty Phenotype 8  
 Hipotireoidismo 267, 425, 460  
 Hipouricemia 209  
 Histona 574, 575  
 Histoplasmose 507, 510  
 HIV (vírus da imunodeficiência humana) 115, 145, 218, 549  
 HLA idêntico 515  
 HLA mismatch 52  
 HMGC<sub>o</sub>A redutase (hidroximetilglutaril-coenzima A redutase) 187, 237  
 HNF1 $\beta$  (*hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$* ) 239, 312  
 HO-1 (hemoxigenase) 21, 22, 236  
 Holter 406, 409  
 HOMA-IR 232, 352  
 Homeostase redox 219, 225  
 Homocisteína 372, 401, 402, 425  
 Hormônio  
 - antidiurético (HAD) 70-77, 98, 100, 120, 121, 207, 209  
 - do crescimento 379  
 - melanócito-estimulante 231  
 - natriurético atrial 378  
 - da paratireoide 261  
 HPLC (cromatografia líquida de alta pressão) 305, 363, 508  
 HPV (papilomavírus humano) 165  
 HRP (*handle region peptide*) 82  
*Hystoplasma capsulatum* 508-511
- ## I
- Ibandronato 213  
 ICAM (anticorpos monoclonais contra moléculas de adesão) 219, 221, 234  
 Idarrubicina 209, 213  
 IECA (inibidores da enzima conversora da angiotensina) 22, 75, 87-89, 101, 103, 120, 156, 157, 187, 192, 234, 239, 240, 242, 253, 261, 346, 347, 374, 378, 407, 425, 480-482, 514, 515, 517, 538, 544, 564, 573, 581, 582  
 IFN- $\alpha$  (interferon-alfa) 75, 502  
 IFN- $\alpha/\beta$  (interferon alfa/beta) 127  
 IFN- $\gamma$  (interferon-gama) 19, 21, 27, 57, 75, 159, 212, 221, 522, 543  
 Ifosfamida 207-209, 213, 502  
 IFR (*interferon regulatory factor*) 127  
 IgA 202, 203, 333, 341  
 IGF-1 (*insulin-like growth factor*) 40, 53, 107, 120, 232, 233, 235, 352, 371, 378, 498  
 IgG 182, 183, 202, 203, 333, 336, 337, 550-552  
 IgG contra citomegalovírus 550  
 IgM 202, 203, 333, 348  
 IMC (índice de massa corporal) 6, 155, 229, 234, 235, 238-241, 243, 247, 352, 415, 561-564, 570, 572  
 IMCD (*inner medullary collecting duct*) 309  
 Imipenem 467  
 Imunoglobulina  
 - IgG 550  
 - IgM 550  
 Imunomoduladores 211  
 Imunossupressão inadequada 516  
 Incidentaloma 254  
 Incontinência fecal 151  
 Incontinência urinária 150, 151



- Índice
- de dentes (CPOD) 341
  - de massa corporal (IMC) 6, 155, 229, 234, 235, 238-240, 241, 243, 247, 352, 415, 561-564, 570, 572
  - de placa 336
  - gingival 337
  - terapêutico 304
- Indinavir® 102
- Indocid 75
- Indoxil sulfato 404
- Infarto agudo do miocárdio 368, 371, 407
- Infecção
- do trato urinário em idosos 150-154
  - e vulvovaginites 533-537
  - fúngica em transplante renal 507-511
- Inflamação 369, 372, 404
- Inflamassomo 130
- Influenza 160, 162
- Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) 66, 80, 85, 233, 235, 236, 242
- Inibidores
- da calcineurina 13, 59, 101-103, 187, 514-516, 540, 543, 557, 558, 560, 564
  - da COX-2 101
  - da enzima conversora da angiotensina 22, 75, 88, 89, 101, 103, 120, 156, 157, 187, 192, 234, 239, 240, 242, 244, 247, 253, 261, 274, 346, 374, 378, 407, 425, 480, 481, 482, 514, 515, 517, 538, 544, 564, 573, 581, 582
  - da enzima hidroximetilglutaril-CoA 187
  - da xantina-oxidase 102
- Inotropismo 405, 479
- Insight 329, 524
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 415
- Insuficiência
- cardíaca congestiva 73, 368, 373, 374, 403
  - renal aguda indeterminada 380
  - renal aguda, sobrevida a longo prazo 195-199
  - renal crônica em crianças 377-383
  - renal crônica não dialítica 362-366
  - respiratória grave 450
- Insulina
- 235, 377, 386, 389, 485, 488, 489
  - humana regular 389
  - NPH (Neutral Protamine Hagedorn) 389
- Interdisciplinaridade 326
- Interferon-alfa 75, 502
- Interferon alfa-beta 127
- Interferon-gama 19, 21, 27, 53, 75, 128, 159, 212, 221, 317, 522, 543
- Interleucina
- $\beta$ 1 26, 27, 53, 66, 83, 86, 129, 130, 140, 159, 235, 334, 335, 352, 371, 402, 436, 442, 550
  - 2 27, 159, 211-212, 541, 543, 557
  - 3 49
  - 4 21, 27, 44, 159
  - 5 159, 550
  - 6 26-28, 31, 66, 86, 159, 219, 233-235, 241, 334, 335, 350, 352, 371, 372, 402, 403, 435, 436, 442, 498
  - 7 49
  - 8 21, 219, 238, 435, 436
  - 10 26, 435, 436
  - 13 19, 21, 29
  - 18 27, 106, 107, 129, 130, 140
  - inflamatória 436
- International Society of Nephrology* 527
- Intervalo PR 489
- Intervalo QT 488
- Intradisciplinaridade 326
- Inulina 363, 460, 462, 463
- Inversão da relação CD4+/CD8+ 550
- Iodexol 66
- Iodo 176, 177
- Io-hexol 364
- Italamato de sódio 66, 364
- IPAF (fator ativador de protease) 129
- Irbesartana 88, 276, 347, 480
- IRMA II (*irbesartana microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes*) 347
- ISKDC (*International Study of Kidney Disease in Children*) 538
- Isoflavonas 293
- Isoniazida 468
- Isopor 178
- Isopropanol 177
- Isoprostano 226
- Isótopos radiativos 364
- ISPD (*International Society for Peritoneal Dialysis*) 466, 467, 470, 471
- Itraconazol 508
- Ivermectina 144
- IVOIRE (*European Multicenter High Volume in Intensive Care*) 438
- J
- JALK 2-STAT1 (*janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription*) 320
- Janela terapêutica 305
- Jato médio 152
- Jcpk (*juvenile congenital polycystic kidney*) 310
- JNK (*junk kinase*) 37, 127
- JSDT (*Japanese Society of Dialysis therapy*) 497
- K
- K 451, 479, 488, 492, 544
- Kaplan-Meier 192, 562, 563
- estimativas de 562, 563
- Kayexalate® 490
- KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 363
- K/DOQI (*Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative*) 363, 383, 446, 462, 479, 515
- Kf (coeficiente de ultrafiltração) 98
- KIM-1 (molécula de lesão renal-1) 106, 107
- Kimmelstiel-Wilson 218
- Klebsiella* 151, 534
- oxyloka 534
  - pneumoniae 534
- Klotho* 63, 237
- KoA (coeficiente de transferência de massa) 474
- Kt/V 449, 451-453, 475
- Kuf (capacidade de ultrafiltração da membrana) 474
- L
- Labetalol 275, 480
- Lag phenomenon* 478
- LAL test* 497, 498
- Laminina 50, 220, 265, 267, 368
- Lamotrigina 70, 75-76, 486
- Lanzoprazol 101
- Laranja 285
- LDL-colesterol 144, 157, 236, 237, 373, 402, 425, 545, 584
- Lei de Biossegurança nº 11.105 50
- Leiomiomatose 269
- Lenalidomida 212
- Lenticonus* 268, 269
- Leptina 26, 27, 29, 31, 32, 230, 231, 233, 238, 241, 352, 498
- Leptospirose 79
- Lesão
- histológica mínima 539-541
  - renal aguda 97-104, 105, 110-116, 132-134, 448-453
  - renal aguda e câncer 500-503
  - renal aguda na gravidez 449
  - renal aguda séptica 125, 130

- Leucemia linfóide crônica 187  
 Leucoencefalopatia posterior reversível 486  
 Leucoencefalopatia progressiva multifocal 544  
 Leucotrienos 293-295  
 Leucovorina 211  
 Levamisole 75, 540  
 Levofloxacino 153, 508  
 Levotiroxina 425  
 Licopene 208, 210  
 Licorice 490  
 Lidocaína 308  
 LIF (*leukemia inhibitory factor*) 39  
 Linfadenomegalia mediastinal 509, 512  
 Linfócito  
   - B 212  
   - T 225  
   - T helper tipo 1 335  
   - T helper tipo 2 335  
   - T helper-3 (CD4+) 550  
 Linfoma  
   - de Burkett 213  
   - não Hodgkin 544  
 Linhaça 292-296  
 Lipofílico 300  
 Lipogênese 46  
 Lipoperoxidação 221  
 Lipopolissacarídeo 29, 30, 334  
 Líquido  
   - amniótico 51  
   - cefalorraquidiano 485  
 Lisil-bradicinina (calidina) 274  
 Lisinopril 21, 22, 83, 347, 480  
 Litíase  
   - renal 415-417  
   - ureteral 280  
 Lítio 305, 486  
 Lomustina 209  
*Looping* 496, 497  
 Losartana 234, 276, 347, 480, 481, 544, 582  
*L. pneumophila* 129  
 LRR (*leucine-rich repeats*) 129  
 LUMINA (*lupus in minorities nature versus nurture*) 190  
 Lúpus, critérios (*American College of Rheumatology*) 191  
 Lúpus eritematoso disseminado 128, 190-194, 182, 544
- M**  
 Maçã 285  
 Mácula densa 238, 275  
 Magnésio 493-495, 503  
   - canal de 213  
 Magnesiúria 213  
 Mal de Alzheimer 260  
 Mal de Hansen 182, 260  
 Males, caixa de 224  
 Malondialdeído 226  
 Manitol 486  
 Manose-6-fosfato 81  
 MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) 345  
 MAPK (proteína cinase ativada pelo mitógeno) 207, 219, 478  
 Marcadores da filtração glomerular 362-366  
 Marcadores exógenos da taxa de filtração glomerular 363  
 Marcador renal embrionário (Pax-2) 40, 47  
 MARVAL (*microalbuminuria reduction with valsartana*) 347  
 Matriz mesangial extracelular 220, 368, 369  
 MBG (*membrane basal glomerular*) 183, 345  
 MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) 21, 44, 221, 225, 233, 236  
 MDCK (*Madin-Darby canine kidney*) 328  
 MDMA (metilenodioximetanfetamina - *ecstasy*) 76  
 MDRD (*modification of diet in renal disease*) 67, 68, 112, 191, 197, 292, 302, 365, 366, 426, 462, 502, 578, 581  
 Mecanismo  
   - da sede 71  
   - de contracorrente 378  
   - de diluição urinária 378  
 Medulipina 476  
 Meglitinida 564  
 Meia-vida biológica 299  
 MEK (*mitogen-activated protein kinase*) 320  
 Melanocortina 28, 231, 233, 235  
 Melatonina 208, 210  
 Melfalano 209  
 Membrana  
   - AN69 437  
   - basal glomerular 265  
   - biocompatível 441  
   - de alto fluxo 441, 446, 474, 475  
   - de baixo fluxo 474, 475  
 Menopausa 460  
 Meperidina 123, 485  
 Mercaptopurina 210  
 Mercúrio 494  
 Metabolismo mineral 373  
 Metaloproteinases (MMPs) 19, 334  
 Metalossulfonato de sódio (AN69) 436  
 Meta-análise de AIPRD (*ACE Inhibition in Progressive Renal Disease*) 582  
 Metanéfricos singênicos 34  
 Metanfetamina 75  
 Metanol 177, 178  
 Metformina 234, 388, 389  
 Meticilina 469  
 Metildopa 480  
 Metilação 299, 574  
 Metil-isobutilcetona 177  
 Metilmelamina 207  
 Metilprednisolona 193, 538, 539, 564  
 Metiltetra-hidrofolato 211  
 Metoclopramida 75, 485  
 Método  
   - D 303, 304  
   - de manutenção 303  
   - de Jaffe 461  
   - D/I 303, 304  
   - I 303, 304  
 Metoprolol 275, 480, 490  
 Metotrexato 75, 210, 211, 213, 502  
 Metoxifluorano 123, 285  
 Mevelonato 545  
 MGP (*matrix  $\gamma$ -carboxyglutamic acid protein*) 404  
 MHC (*major histocompatibility complex*) 36, 37, 39, 440, 550  
 Micofenolato de mofetila 159, 187, 509, 516, 517, 541, 542, 544, 573  
 Microalbuminúria 7, 232, 344-348, 402, 578, 579, 581, 583  
 Microangiopatia trombótica 207, 501  
*Microarrays* 522, 523  
 Microglobulinúria- $\beta$ 2 208  
 MICRO-HOPE (*microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes*) 347  
 Microneurografia 477  
 Mielofibrose 144  
 Mieloma múltiplo 70, 74, 209, 213, 260, 501  
 Mielossupressão 211, 502  
 MIF (fator inibitório da migração de macrófagos) 26, 233  
 Miltramicina 209, 210  
 Minoxidil 244, 480  
 Miocardiopatia urêmica 368-375, 405  
 Miócitos 368, 369, 371  
 Miosina não muscular 270  
 Mirtazapina 75  
 Misoribina 543  
 Mitomicina C 209, 210, 502  
 Mitramicina 209, 210  
*Mitrofanoff* 380

- Mitroxantrona 209  
Mixedema pré-tibial 139  
Misoribina 543  
*M. morgani* 534, 535  
MMR (tríplice vacina viral: sarampo, rubéola, parotidite) 160, 165  
MMTV (*mouse mammary tumor virus*) 316  
Molécula de lesão renal-1 (KIM-1) 106, 107  
Moléculas médias 403, 498  
Monoclorobenzeno 177  
Mononucleose like 550  
Morango 285  
Morfina 123  
Morte com enxerto funcionando 563  
Morte súbita 403-405, 409  
Movimento tônico-clônico 484  
mTOR (*mammalian target for rapamycin*) 320, 510, 515, 558  
Multidisciplinaridade 326, 327  
Mupirocina 468, 469, 470, 471  
Mutaçao  
- bpk 312  
- missense 310, 315  
- orpk 312  
*Mycobacterium tuberculosis* 510  
MyD88 (*adaptor-like protein*) 127, 128  
Mylanta® 288
- N**  
Nabo 285  
N-acetilcisteína 13, 103, 121, 208, 226, 407  
Nadolol 275  
NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidada) 491  
NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida) 491  
NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) 72, 218, 224, 234, 494  
NAIP (fator inibidor da apoptose neuronal) 129  
Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 120, 147, 408, 491, 573  
Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> 62, 73, 147  
Na-Gluc 1 (cotransportador sódio-glicose-1) 39  
Nandrolona 144  
Na<sup>+</sup>-PO<sub>4</sub> 404  
NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*) 377, 383, 559  
Nateglinida 388  
*National Institutes of Health* 257  
*National Kidney Foundation* (NKF) 239, 578, 583  
Natriurese pressórica 571  
*Natural killer*, células 22, 27-29, 126, 549  
Nausedron® 288  
NCAM (*neural cell adhesion molecule*) 38  
Necessidade de ajuste da dose 303  
NECOSAD (*The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis*) 429  
Necrose tubular aguda 380, 515  
- droga induzida 100-101, 210  
Nedaplatina 207, 208  
Nefrina 18, 37, 40, 265  
Nefrite  
- intersticial 486  
-- aguda nefrotóxica 101  
- lúpica 128, 190-194  
Nefrocalcina 286  
Nefrocalcinoses 279-286  
Nefrocistina 310  
Nefrogênese 313  
Nefrolitíase 70, 285, 415-417, 486  
Néfron 1-4  
Nefropatia  
- crônica do enxerto 513, 518  
- da membrana fina 268, 269-270  
- diabética 173, 218-221, 379, 388  
- finlandesa 265  
- induzida pelo citomegalovírus 515  
- lúpica 242, 423  
- por BKvírus 513  
- por IgA 143, 147, 179, 232, 235, 269, 545  
Nefrosclerose  
- benigna 579  
- hipertensiva 232  
- maligna 579  
- senil 423  
Nefrose osmótica 102, 103  
Nefrotoxicidade 444, 515  
Nefrotoxicidade de drogas antineoplásicas 206-214  
Nek (*NIMA related kinases*) 30  
Nervo vago 4  
Netilmicina 468  
Neuraminidase 162  
Neurofisina 72  
Neuropeptídeo Y 235  
Neurotensina 83  
Neutrófilos polimorfonucleares 334  
Nevibotol 234  
*New York Heart Association* 389  
*New York Medical College* 402  
NF-κB (fator nuclear *kappa* B) 21, 22, 66, 127, 171, 212, 219, 220, 221, 236, 237, 408, 544, 545  
NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) 106, 107  
NGF (fator de crescimento de nervos) 17  
NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) 228, 229, 232, 338, 341, 351, 415, 456, 577  
N-hexano 177, 178  
Nifedipina 210, 480  
NIMA (*never in mitosis gene A*) 310  
Nistagmo 280  
Nistatina 468  
Nitrato de uranila 224, 226  
Nitrendipina 210  
Nitrofurantoína 152, 153  
Nitrosúria 207, 209  
Nível de inserção clínica 338  
NKF/DOQI (*National Kidney Foundation's / Disease Outcomes Quality Initiative*) 239, 377, 446, 462, 578, 583  
NO (óxido nítrico) 13, 66, 81, 86, 101, 120, 123, 168, 172, 219-221, 224-226, 230, 233, 234, 261, 293, 372, 402, 403, 478, 545, 580  
Norepinefrina 275, 369, 372  
Norfloxacino 153  
NTDS (*North Thames Dialysis Study*) 429  
Núcleo basal de Maynert 373  
Núcleos picnóticos 373  
Nucleossomo 267
- O**  
Obesidade  
- e cirurgia bariátrica 415, 417  
- e o rim 155-157, 229-248, 415  
- mórbida 230, 417, 426  
Obstrução ureteral 514  
OCT-4 (*octamer-binding transcription factor*) 47, 48  
Odds ratio 431, 560  
Ofloxacino 468, 470  
OKT3 (globulina antilinfócito T) 550  
Óleo  
- de açafrão 294  
- de canola 294  
- de cártamo 296  
- de girassol 294, 296  
- de marisco 295  
- de milho 294



- de peixe 295
  - de soja 294
  - Oligonefropatia 572
  - Oligossacarídeos 292
  - Ômega-3 293-295, 538
  - Ômega-6 293-295
  - Omentina 26, 28, 236
  - Omeprazol 101
  - OMS (Organização Mundial da Saúde) 162, 168, 218, 379, 526, 527, 557, 569
  - Onda
    - de pulso 370
    - P, ausência total da 489
    - P achatada 489
    - T apiculada 489
  - Ondansetrona 288
  - 11- $\beta$ -HSD2 490
  - 11- $\beta$ -HSD 491
  - 11- $\beta$ -HSD1 491
  - Opióides 123
  - Osmose reversa 475, 493
  - Ossificação 403
  - Osteíte fibrosa 379
  - Osteoblastos 60, 63, 373, 404, 492
  - Osteocalcina 337, 341
  - Osteoclasto *like* 373
  - Osteopenia 380, 538
  - Osteopontina 38, 286, 404
  - Osteoporose 144, 358, 380
  - Osteoprotegerina 404
  - Ovo
    - em doença renal crônica 423-426
    - em pó 426
    - in natura 426
  - Oxacilina 469, 470
  - Oxacilinorresistente 468
  - Oxalato 284-289
  - Oxalidaceze 287
  - Oxaliplatina 207, 208
  - Oxalobacter formigenes* 417
  - Oxalose aguda 284
  - Oxalúria 284
  - Oxandrolona 144
  - Oxcarbazepina 75
  - Oxidação 299
  - Oxidative burst* 226
  - Óxido nítrico 13, 66, 81, 86, 101, 120, 123, 168, 172, 219-221, 224-226, 230, 233, 234, 261, 293, 402, 403, 478, 545, 580
    - sintetase (eNOS) 13, 14, 101, 120, 123, 219, 225, 230
  - Oxilocina 75
  - Oxprenolol 275, 300
  - Oxipurinol 300
  - Ozônio 497
- P**
- Paclitaxel 502
  - Padrão de potabilidade 497
  - Padrão-ouro 407, 416, 462
  - PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio) 60, 80, 82, 85, 233, 235, 236, 242, 276, 536
  - Pamidronato 63, 213
  - PAM (*predictive analysis of microarrays*) 523
  - PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) 127, 129
  - Pancreatite 542
  - Pancurônio 123
  - Pandora, caixa de 224
  - Papilomavírus humano (HPV) 165
  - Paracoccidioides brasiliense* 508
  - Paracoccidioidomicose 510
  - Papanicolaou, exame 150
  - Paracelina 279
  - Paracetamol 70
  - Paratormônio 59-63, 291, 296, 351, 369, 373, 379, 403, 406, 455, 456, 458
  - Paraxetina 75
  - Paricalcitol 458
  - Pars nervosa* 72
  - Pars recta* 73
  - Pax-2 (marcador renal embrionário) 40, 47
  - PBEF (*pre-B-colony enhancing factor*) 27
  - PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) 27
  - PBT (*pathogenesis based transcript seta*) 522, 523
  - PCR (proteína C-reativa) 31, 52, 106, 139, 232, 234, 235, 332, 335, 336, 339, 350, 353, 372, 402, 463, 498, 510, 511
  - PCR (reação em cadeia da polimerase) 514, 551, 553
  - PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) 17, 19, 51, 235, 405, 426
  - PECAM (*platelet-endothelial cell adhesion molecule*) 315
  - Penicilina 485, 487
  - Pentobulol 275
  - Pentostatina 210, 211, 502
  - Pentoxifilina 140
  - Pentafluoro-isopropenil fluorometil (composto A) 123
  - Peptidoglicanos 129
  - Peptídio
    - natriurético atrial 120, 372
    - natriurético cerebral 374
    - vasoconstrictor (endotelina) 478
  - Percloroetileno 178
  - Perda da inserção clínica 338, 341
  - Perilipina (PLIN-A) 241
  - Permetrexato 210, 211
  - Periodontite 403, 450
  - Peritonite fúngica 468
  - Peritonite refratária 467
  - Peritonites em diálise peritoneal 465-471
  - Permetrexato 211
  - Peroxinitrito 211
  - PFGA (produtos finais da glicosilação avançada) 172, 350
  - P. gingivalis* 334-337, 341
  - pH
    - gástrico 300
    - urinário 415
    - vaginal 533
  - Pick's disease* 257
  - Pielonefrite difusa aguda 4
  - PIG 9
  - Pindolol 275
  - Pioglitazona 388
  - Piperazina sódica 153
  - Pirazinamida 468
  - Piridoxina 426
  - Pirimetamina 210, 461
  - Pirimidina 210
  - Pirofosfato 204, 205
  - Pirógenos 494, 498
  - Piruvato 364
  - PIT-1 (*inorganic phosphate transporter-1*) 404
  - Pixantrona 209
  - PKD-1 (*polycystic kidney disease-1*) 309, 310
  - PKD-2 (*polycystic kidney disease-2*) 309, 310
  - PKHD-1 (*polycystic kidney and hepatic disease-1*) 308-320
  - Placas ateromatosas 404
  - Placas de Randall 286
  - Plantas medicinais 168
  - Plaquetopenia 340
  - Plasil® 288
  - Plasmaférese 140, 187, 210, 544
  - Platina 502
  - Plicamicina 209
  - Pluridisciplinaridade 326
  - P. mirabilis* (*Proteus*) 534
  - PNA (equivalente proteico do aparecimento do nitrogênio) 432
  - Pneumocystis* 510
  - Pneumonia arrastada 511
  - Podocina 265, 266
  - Podócito 220, 265, 266
  - Polaciúria 152, 534

- Poliacrilnitrila, 473, 475  
 Poliamida 473  
 Poliamido 436  
 Policistina-1 (PC1) 291-293, 296, 309, 319  
 Policistina-2 (PC2) 291-293, 309  
 Polidipsia 72  
 Poliductina 319  
 Polietersulfona 473  
 Polifenóis 170, 72  
 Poli-hidrânio 33  
 Polímero plástico 496  
 Polimetilmetacrilato 473  
 Poliomavírus 513, 544  
 Poliquimioterapia 206  
 Polissulfona 436, 437, 473, 475  
 Polistireno 178  
 Poluentes orgânicos persistentes 176-177  
 POMC (pró-opiomelanocortina) 231  
*Porphyromonas gingivalis* 334-337, 341  
*Post mortem* 528, 529  
 Potássio 479  
 PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) 49, 56, 157, 234, 236, 237  
 Pravastatina 238, 545  
 Pré-caliceína 274  
 Prednisona 101, 103, 140, 186, 192, 193, 508, 509, 517, 539, 541, 559  
 Pré-eclâmpsia 172, 456  
 Prematuridade 570  
 Pressão de perfusão renal 571  
*Prevotella intermedia* 341  
 pRIFLE 108  
 Princípio de Fick 298  
 PRISM II 108  
 Procainamida 305  
 Proclorperazina 209  
 Produtos finais de glicosilação adiantada (AGEs) 17, 172, 261  
 Profundidade de sondagem 337, 338  
 Programação fetal 8  
*Prone girl* 537  
 Propofol 122  
 Propranolol 275, 491, 492  
 Pró-renina 79-81, 89, 273  
 Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) 81, 101, 237, 295, 373, 403  
 Prostaglandina E<sub>2</sub> 13, 66, 73, 80-81, 86, 120, 233, 262, 275, 292, 293, 294, 296, 334, 378  
 Prostatite aguda 151  
 Proteína  
 -  $\beta$ -amilóide 258, 259-261, 425  
 -  $\beta$  galactosidade recombinante 313  
 - cinase 310  
 - C 71, 218, 220, 236  
 - C-reativa 31, 106, 139, 152, 232, 234, 235, 332, 335-337, 339, 350, 353, 372, 402, 463, 498, 501, 511  
 - de Tamm-Horsfall 286, 344  
 - G 85  
 - SamCristina 310, 311  
 - tau 260  
 Proteinúria nefrótica 230  
 Proteoglicanos 50, 235, 368, 478  
*Proteus* 151  
*Providencia stuartii* 151  
 Prurido anal 536  
 PRR (*pattern recognition receptors*) 126  
 PSA total e livre 153  
 Pseudo-hiper-hiperaldosteronismo 252  
 Pseudo-hiponatremia 70  
*Pseudomonas aeruginosa* 151, 465, 470, 494  
 Psoríase 536  
 PTH (paratormônio) 59-63, 291, 296, 351, 369, 373, 379, 403, 406, 455, 456, 458  
 PUFA (*polyunsaturated fatty acids omega-3*) 261, 293  
 Pulsoterapia com metilprednisolona 54, 538, 541  
 Purificação sanguínea 438  
 Purina 210  
 Púrpura de Henoch-Schönlein 380  
 Púrpura trombocitopênica trombótica 210  
 PVC (vacina pneumotócica conjugada) 160, 163  
 PVC (plástico) 176
- Q**  
 QOL (*Quality of Life*) 8, 51  
 Quadriplegia 9, 47  
 Qualidade de vida 8, 10, 51  
 - em hemodiálise 1-15, 55  
 Quibo 2, 38  
 Quimase 11, 12  
 Quimiorreceptor 6, 63  
 Quimioterapia adjuvante 2, 29  
 Quimioterapia de indução ou neoadjuvante 2, 29  
 Quinidina 10, 20, 36, 40  
 Quinolona 11, 64
- R**  
 Rbdomiólise 99, 145, 147, 545, 558, 564  
 Radiação ultravioleta 495, 496, 498  
 Radicais livres 168, 169, 219, 224, 225, 372, 403, 580  
 Radioquimioterapia 206  
 RAGE (receptor de produtos avançados de glicosilação) 350  
 Radiografia 363  
 - de tórax 508, 509  
 Ramipril 88, 234, 480, 582  
 Ramiprilato 83, 234  
 RANTES (*regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*) 21  
 Rapamicina 515, 516, 558  
 Rasburicase 102, 213  
 Ratas Sprague-Dawley 572  
 Ratas Wistar 10, 570, 572, 574  
 Ratos  
 - Brown Norway 535  
 - BXSb (derived from the C57BL/6 and satin beige mouse) 193  
 - New Zealand White/Black 193  
 - PCK (polycystic kidney) 317  
 - Sprague-Dawley 10, 310  
 - Wistar 11  
 - Zurcker 30, 156  
 Razão aldosterona-renina 253, 256  
 RDC (Resolução de Diretoria Colegiana) 326, 497  
 Reação  
 - de Haber-Weiss 221  
 - de Jaffé 66, 106, 461  
 - de Stevens-Johnson 208  
*Reactive oxygen species* (ROS) 218-221, 236  
*Reasoned Agar 2* 497  
 Reatividade contra painel 515  
 Receptor  
 - AT1 da angiotensina 14, 85, 86, 89, 156, 273, 275, 477, 480, 572, 573, 574  
 - AT1 no bulbo 477, 573  
 - AT2 da angiotensina 86, 88, 156, 477  
 - AT3 da angiotensina 86  
 - AT4 da angiotensina 86  
 -  $\beta$ -adrenérgico 80, 275, 276, 490  
 - carabinoide (Rimonabant) 239  
 - CD20 544  
 - da manose-6-fosfato 81  
 - da pró-renina e renina (P)RR 82, 89  
 - de vitamina D 455  
 - de fator de crescimento epidérmico 311, 319  
 - de glicocorticoide 573  
 - de mineralocorticoide 459, 573  
 - tipo 1 371  
 - V2 74, 77  
 Redução 299  
 Recidiva 467  
 Recorrência 467

- Refluxo vesicoureteral 380  
 Regressão de Cox tempo dependente 562  
 Regulação da sede 71-72  
 Rejeição  
   - aguda 514, 515, 519-524, 557, 562  
   - aguda tardia 514  
   - borderline 514, 515, 521  
   - mediada por anticorpos 519, 520, 524  
   - mediada por células T 519-521, 524  
   - subaguda 514  
 Relação albumina/proteinúria 346, 579, 581  
 Relação proteína total/renina 346  
 Relaxantes musculares 123  
 Relaxina 22, 236  
 Religião dos pacientes 399  
 Religiosidade e espiritualidade 292-294  
 Remodelação cardíaca 368  
 Renalase 476  
 Renascina 235  
 Renina 4, 79-89, 273-276, 293, 357, 372, 377, 455, 457, 477  
 Repaglinida 388  
 Repetição 374, 445  
 Reposição volêmica 132-134  
 Resistência  
   - à insulina 10, 31, 57, 230, 232, 233, 349-354, 373, 558, 560, 564  
   - muscular 358  
   - vascular periférica 356  
 Resistina 26, 27, 31, 233  
 Resolução 40.25 da Assembleia Mundial da Saúde 528  
 Ressonância magnética 374, 445  
 Ressuscitação cardiopulmonar 490  
 Restrição de sal no período perinatal 6-11  
 Retículo endoplasmático 440  
 Retinite pigmentosa 279  
 Retinol 333  
 Ribozimas 320  
 Rifampicina 101, 468, 543  
 RIFLE 47, 107-108, 109, 110-116, 125, 126, 195, 197  
   - classificação 111-115  
 Rilmenidina 234  
 Rim  
   - branco de Fahr 4  
   - do idoso 261  
   - e obesidade 229-248  
   - policístico 4, 29-296, 380, 556  
 Rimonabant (receptor carabinoide) 234, 239  
 Ringer-lactato 132  
 RIP-2 (proteína-2 de interação com o receptor) 129  
 Risco cardiovascular 379, 401, 402  
 Rituximabe 187, 211, 213, 538, 544  
 RNA (ácido ribonucleico) 129, 220, 274, 524, 542  
 RNAm 220, 274, 310, 491, 557  
 RNS (espécies reativas de nitrogênio) 224, 225,  
 Rocurônio 123  
 ROS (*reactive oxygen species*) 13, 218-221, 224-226  
 Rosiglitazona 75, 76, 234, 236, 388  
 Rosuvastatina 374  
 Ruibarbo 285, 287  
  
**S**  
 SARA (síndrome da angústia respiratória aguda) 449  
 Sarcoma 502  
*Scaffolds* 45  
*Schistosoma*  
   - haematobium 201  
   - intercalatum 201  
   - japonicum 201  
   - mansoni 201-203  
   - mekongi 201  
*Scopinaro* 416  
 SDF-1 (*stromal derived factor-1*) 39  
 Secreção de renina 275  
 Segundo mensageiro 224, 291, 292  
 Selênio 574  
 Semustina 209, 502  
 Sepsis 97, 98, 99, 101, 111, 115, 125-130, 132, 133, 150, 225, 435-437, 449, 500  
 Serina 83, 286  
 Seroflurano 123  
 Serotonina 76  
*Serratia marcescens* 509  
 Sertralina 75  
 Serviço de Diálise da UNIFESP 465  
 7-di-hidrocolesterol 455  
 Sevelamer 404  
 SF-36 (*Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Health Survey*) 429-431  
*Shell vial* 551  
*Shunts* arteriovenosos 370  
 Sibutramina 76, 156  
*Sieving* (adesão) 299, 496  
*Silicone ruber* 3  
 Sinal  
   - de Chvostek 61  
   - de Giordano 4  
   - de Trousseau 61  
   - extracelular 292  
  
 Síndrome  
   - cálcio-álcali 63  
   - da angústia respiratória aguda (SARA) 449  
   - da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) 98  
   - da secreção inapropriada do hormônio antidiurético 73, 74, 76  
   - de Alport 52, 268-270  
   - de Bartter 282, 380  
   - de Denys-Drash 265-267  
   - de desnutrição-inflamação, aterosclerose 402, 498  
   - de Down 260  
   - de dumping 416  
   - de Epstein 270, 271  
   - de Fanconi 101, 102, 208, 209, 282, 380, 502  
   - de Fecntner 270, 271  
   - de Frasier 265-267  
   - de Galloway-Mowat 271  
   - de Gitelman 282  
   - de hipomagnesemia familiar com hipercalcúria e nefrocalcinose 284-289  
   - de hiperviscosidade 501  
   - de lise tumoral 99, 213  
   - de Muckle-Weil 260  
   - de Pierson 265, 267  
   - de reconstituição imune 510, 511  
   - de resistência à insulina 232, 349-354, 560  
   - de Sebastian 270  
   - diabética 333  
   - do desequilíbrio em diálise 485, 486  
   - do túnel do carpo 440, 443, 498  
   - hemoliticourêmica 107, 184, 185, 210, 211, 543  
   - hepatorenal 137, 449  
   - imuno-óssea de Schimke 265, 267  
   - MIA (malnutrition, inflammation, and atherosclerosis) 425  
   - metabólica 6-11, 31, 229-248, 351, 416, 456, 560, 564  
   - mielodisplásica 210  
   - MYNIIA 270, 271  
   - nefrótica corticorresistente 266, 267, 538-545  
   -- por mutação do gene ACTN4 6, 35  
   -- por mutação do gene TRPC6 265-266  
   -- por mutação do gene WT1 265-267  
   - nefrótica genuína 424  
   - nefrótica na infância 538-545  
   - perdedora de sal 502  
   - renina-angiotensina 232  
   - unha-patela 270



- Sinvastatina 238, 545  
 Sirolimus 508, 509, 517, 556, 558, 564  
 SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) 98  
 Sistema  
 - bolsas gêmeas 465  
 - calicreína-cinina 273, 274  
 - das claudinas 279-282  
 - imunológico e endotelial 435  
 - Nacional de Transplantes 530  
 - nervoso autônomo 409  
 - nervoso central 72, 84, 177, 275, 503, 510, 573  
 - nervoso parassimpático (SNPS) 407, 409  
 - nervoso periférico 573  
 - nervoso sensorial 409  
 - nervoso simpático 10, 13, 372, 405, 408, 409, 477  
 - nervoso simpático renal 275  
 - neuro-humoral 371, 571  
 - renina-angiotensina 10, 12-14, 71, 79-89, 120, 236, 239, 241, 252, 273, 347, 369, 371, 401, 405, 407, 409, 476, 481, 571, 573, 579, 580, 583  
 - renina-angiotensina renal 10  
 - renina-angiotensina tecidual ou local 87, 88, 274  
 - standard 465  
 - Y 465  
 Sítios profundos 300  
 SLEDAI (*systemic lupus erythematosus disease activity index*) 191, 192  
 SLANH (Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão) 449  
 Smad-7 21, 22  
*S. mansoni* 201  
 S-nitrosotiol 219  
 Sobrecarga oral de sal 353  
 Sobrecarga ventricular esquerda 407  
 Soja 292-293, 294, 295, 296  
 Solventes  
 - e doenças renais 176-180  
 - e glomerulonefrites 179-180  
 - orgânicos 177  
 Somatostatina 319  
 Sorologia IgG 551  
 Sorologia IgM 551  
 Sotalol 273, 275, 276  
 Sphagnum 178  
 Spindle-like 40  
 Splicing 309, 313  
 SRS (*slowly reacting substance*) 274  
 SSEA-3 (*stage specific embryonic antigen*) 48  
 Stacking (empilhamento) 144  
 Staff 359  
*Staphylococcus aureus* 100, 126, 465, 466, 469, 471, 534, 535  
*Staphylococcus saprophyticus* 151, 534  
 Starch (hidroxietil) 102, 103  
 STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) 320  
 Steady state 303  
 Steam cell factor receptor 40  
 Stevens-Johnson, reação de 208  
*Streptococcus pyogenes* 126, 534, 535  
*Streptomyces isukubaensis* 209, 557  
 Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Children 382  
*S. typhimurium* 129  
 Substância P 83  
 Sulfametoxazol/trimetoprima 152, 153  
 Sulfatação 299  
 Sulfonilureias 387, 388  
 Sulodexide 187  
 Superdrol® 147  
 Superóxido dismutase 172, 219, 220, 224  
 Suprarrenal 274, 477  
 Swab anal 534, 540  
 Swab de Stuart 534  
 T  
 Tabagismo 401, 564  
 Tacrolimus 37, 103, 159, 187, 300, 510, 514, 543, 545, 556, 564  
 Talidomida 140  
 Tamoxifeno 144, 311, 316  
*Tannerella forsythia* 334, 341  
 Taquiflaxia 63  
 Taxa  
 - de filtração glomerular 44, 97, 98, 100, 103, 105, 106, 119, 121, 122, 137, 138, 140, 150, 192, 209, 210, 211, 213, 225, 233, 241, 261, 284, 302, 304, 329, 332, 333, 336, 352, 356-360, 362-366, 377, 380-382, 405, 424, 426, 435, 460, 462, 463, 502, 503, 516, 517, 541, 571, 572, 578, 579, 581, 582  
 - de ligação proteica 438  
 - de mortalidade 431  
 - de sobrevida do enxerto 517  
 Tazobactana/piperacilina 509  
 Tazobactana sódica 153  
 Tc<sup>99m</sup> DTPA (ácido dietileno-triamino-pentacético) 364  
 Técnica de Tozer 301, 304  
 Tecnologia "ômicas" 524  
 Teicoplanina 103  
 Telmisartana 165, 234, 480, 582  
 Telomerase 48  
 TEM (transição epiteliomesenquimal) 16-23  
 Temozolamina 207  
 TEndM (transição endoteliomesenquimal) 16-18  
 Tenofovir 102  
 Tenossinuvite 440  
 Teobromina 292  
 Teofilina 74, 75, 208, 292, 305, 449  
 Teoria  
 - da hipóxia crônica 19-20  
 - do néfron intato 30  
 Terapia  
 - celular 42-45  
 - preemptiva 552  
 - renal substitutiva 97, 102, 103, 105, 106, 392, 393, 398, 399, 401, 402, 405, 438, 449  
 - ultravioleta 140  
 - venovenosa contínua (TVVC) 448, 449  
 Teratogenia 542  
 Teratoma 50  
 3º Concenso Internacional do *Acute Dialysis Quality Initiative* 437  
 Terlipressina 75  
 Termogênese 46  
 Teste  
 - de aglutinação do látex 510  
 - de Fisher 534  
 - de IRM (repetição máxima) 359  
 - de Limulus 497  
 - do captopril 253  
 - LAL 497, 498  
 - urodinâmico 152, 153  
 Testosterona 144, 147  
 Tetracloro de carbono 178-179  
 Tetracloroetileno 177  
 Tetra-hidrobiopterina 221  
 Tetra-hidrofolato 210  
 TGF-β (fator de crescimento transformador-beta) 13, 17-22, 30, 31, 40, 49, 53, 83, 139, 157, 171, 225, 230, 233, 235, 236, 241, 242, 261, 276, 371, 372, 404, 405, 426, 442, 543, 580  
 Theacea, família 169  
 The Ad Hoc Committee on Peritonitis Management 466-469, 470  
 Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program 231, 466, 468-470  
 Thrifty phenotype (fenotipo de economia) 367  
 Tiazolidinedionas 156, 234, 236, 237, 564  
 Tiacetato de celulose 473

- Tiamina 487  
*Tidal*, modalidade 451, 453  
*Tight junctions* 62, 279, 281  
*Tilt table* 275  
*Timing* 435  
Timolol 275  
Tioguanina 210  
Tiosulfato de sódio 502  
Tiotepa 207  
Tipos de hemodialisadores 473-475  
Tirosina cinase 293, 320  
TLR (*Toll-like receptors*) 26, 127-130  
TME (transição mesenquimocitelial) 18  
TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-alfa) 26-29, 49, 53, 83, 98, 128, 140, 159, 207, 221, 225, 233, 235, 236, 241, 320, 402, 403, 426, 436, 442  
Tobramicina 100  
Tolamolol 275, 300  
Tolbutamida 262  
Tolueno 177  
Tomate 285  
Tomografia computadorizada 152, 154, 254, 256, 374, 445, 508-511  
Tomografia microcomputadorizada 3  
Tomografia *multi-slice* 104  
Tonina 84  
Toxinas urêmicas 351, 477  
Toxoplasmose 281, 282  
Tráfego de órgãos 527, 528  
Transdisciplinaridade 326, 327  
Transferrina 336  
Transição endoteliomesenquimal 16-18  
Transição epiteliomesenquimal 16-23  
Transição mesenquimocitelial 18  
*Transplantation Society* 527  
Transplante renal 339, 392, 407, 425, 507-511, 513  
Transplante renal e infecção fúngica 468, 507-511  
Transtiretina 261  
Trastuzumabe 212  
Tratamento  
- da água para hemodiálise 493, 498  
- da GNMP 186-187  
- da infecção por citomegalovírus 553  
Traumatismo 380, 486  
*Treatment of Primary Focal Glomerulosclerosis* 545  
*Treponema denticola* 334, 337  
Trantereno 253  
Triazeno 207  
*Trichomonas* 534, 535  
TRIF (*related adaptor molecule*) 127  
Triglicerídeos 230, 236, 237, 336, 402, 415, 425, 542, 558, 564  
Trimetilxantina 292  
Trimetoprima 210, 364, 365, 481  
Triptofano 286, 310  
Troglitazona 237  
Trombocitopenia 211, 550  
Tromboxano 13, 101, 170, 294, 295, 403, 405, 517  
Troponina 374  
TSC 2 (*tuberous sclerosis 2*) 320  
Tuberculose 63, 260, 507  
Tuberina 320  
Tubulina 542  
Tubulogênese 320  
Tumor de testículo 502  
Tumor de Wilms 72, 145, 231, 248, 266-267  
*Turnover* 337  
Turismo para transplante 527, 528  
TVVC (terapia venovenosa contínua) 448, 449
- U**  
UFC (unidades formadoras de colônias) 497  
Ultrafiltração glomerular 370, 406, 435, 449, 453, 470, 474, 478, 481, 578  
Ultrassonografia 152, 154, 203, 280, 287, 435, 443, 445, 481, 509, 513, 514, 578  
1 $\alpha$ -hidroxilase 262, 455  
1 $\alpha$ -hidroxivitamina D 458  
1,25-di-hidroxicolecalciferol 262, 373, 377, 378, 416, 455-457  
1,25 di-hidroxivitamina D 351, 455, 511  
1,25 (OH)<sub>2</sub> VD 352, 373, 377, 378, 416, 455-457  
Unidade Básica de Saúde 287  
Unidade de Terapia Intensiva 97-104, 110-116, 125, 126, 133, 195, 197, 225, 448, 500  
Unidades formadoras de colônias (UFC) 497  
*United States Renal Data System* (USRDS) 368, 562  
UNOS (*United Network for Organ Sharing*) 562  
UNOS/OPTM (*Organization Procurement and Transplantation Network*) 516  
Ureia 369, 460, 463, 474, 486  
Urência 151, 152  
Uretrite 151  
Urodilatina 120  
USPDS (*US Prospective Diabetes Study*) 385
- USRDS (*US Renal Data System Registry*) 368, 562  
UTI 97-104, 110-116, 125, 126, 133, 195, 197, 225, 448, 500  
Uveíte 511
- V**  
Vacinação em nefropatias 159-166  
Vacina  
- contra febre amarela 165  
- contra hepatite A 163, 164  
- contra hepatite B 159, 164  
- contra herpes zóster 165  
- contra influenza 162  
- contra papilomavírus humano (HPV) 165  
- contra poliomielite 163  
- contra varicela 164  
- meningocócica 163  
- pneumocócica 162  
- Sabin 163  
- Salk 163  
- tríplice 162  
Valaciclovir 553  
Valganciclovir 553  
Valium® 288  
Valproato de sódio 75, 486  
Valrubicina 209  
Valsartana 347, 480  
Válvula de uretra posterior 380  
Vancomicina 100, 305, 366, 367  
Varicela 379, 381  
*Vasa recta* 41, 261  
Vasoconstrição 476  
Vasopressina 66, 81, 319, 405, 479  
Vasopressores 101, 437  
Vaspina 26, 28  
VCAM (molécula de adesão de célula vascular) 31, 49, 221, 234  
Veurônio 123  
VEGF (*vascular endothelial growth factor*) 31, 39, 44, 53, 212, 232, 233, 235, 242, 405, 545  
*Veillonella parvula* (*V. parvula*) 337  
Velocidade de hemossedimentação 139  
Ventriculomegalia 510  
Verapamil 253, 480, 533  
Vermelho-Congo 259, 441, 445  
Vesicostomia 380  
VFC (variabilidade da frequência cardíaca) 409  
Vimentina 39, 40, 542  
Vimblastina 75  
Vincristina 75, 101, 213, 538, 542  
25-hidroxivitamina D 455  
25(OH)D 455-457  
25(OH) vitamina D 373, 374, 378

20-HETE (ácido  
20-hidroxiicosatetraenoico) 320  
VIP (vacina de vírus vivo atenuado)  
160

#### Vírus

- B 186, 202  
- BK 513, 514  
- C 186, 202  
- da hepatite B 159, 164, 202  
- da hepatite C 510, 514, 556,  
558-562, 564  
- da imunodeficiência humana 115,  
145, 218, 549  
- da varicela-zóster 164, 165  
- Epstein-Barr 549, 550  
Visfatina 26, 27, 31, 233, 234

#### Vitamina

- A 63, 144, 145  
- B 144, 169, 402  
- B6 408, 426  
- B12 416, 426

- C 169, 226, 284, 286, 574  
- D 59, 60-63, 144, 145, 147, 262,  
373, 351, 352, 378, 383, 404,  
452-455, 509  
- D e diálise 455-458  
- do complexo B 144, 169, 402  
- E 144, 145, 169, 208, 538, 545,  
574

Volume aparente de distribuição 298,  
300

Volume de distribuição 300

Voriconazol 511

Vorinostat 213

Vulvovaginites e infecção do trato  
urinário 533-537

#### W

Warfarina 300

Wharto, geleia de 51

WHOQOL-100 (*World Health*

*Organization Quality of Life*) 394  
WHO (*World Health Organization*)  
218

#### X

Xantina 102

Xantina oxidase 213, 244

Xenical 156

*Xenopus* 311

Xerostomia 332

Xileno 177

Xilol 177

Xilose 284

#### Z

Zigomicose 510

Zoledronato 213

*Zonula ocludens* 18, 234, 279



genzyme

inovando o tratamento renal

ISBN 978-85-7378-214-1



9 788573 782141